



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

8333

BUENOS AIRES, 09 OCT 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009186-15-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F.Y A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto ZIAC / BISOPROLOL FUMARATO - HIDROCLOROTIAZIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BISOPROLOL FUMARATO 2,50 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 6,25 mg, BISOPROLOL FUMARATO 5,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 6,25 mg, BISOPROLOL FUMARATO 10,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 6,25 mg, autorizado por el Certificado N° 45.904.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 108 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Rp.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 8333

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 32 a 73, e información para el paciente de fojas 74 a 91, desglosando de fojas 32 a 45 y 74 a 79, para la Especialidad Medicinal denominada ZIAC / BISOPROLOL FUMARATO - HIDROCLOROTIAZIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BISOPROLOL FUMARATO 2,50 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 6,25 mg, BISOPROLOL FUMARATO 5,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 6,25 mg, BISOPROLOL FUMARATO 10,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 6,25 mg, propiedad de la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F.Y A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.904 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente

rp.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

8333

disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-009186-15-2

DISPOSICIÓN N° **8333**

nc

Rp.
A
S

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

8337

09 OCT 2015

Laboratorio
ELEAPROYECTO DE PROSPECTO
Ziac®, Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos**ORIGINAL**

ZIAC®
BISOPROLOL FUMARATO / HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓNCada comprimido recubierto de ZIAC® 2.5 mg / 6,25 mg contiene:

BISOPROLOL Fumarato	2,500 mg
HIDROCLOROTIAZIDA	6,250 mg
Fosfato dibasico de calcio	75,000 mg
Celulosa microcristalina	37,500 mg
Estearato de magnesio	1,000 mg
Crospovidona	3,000 mg
Almidón pregelatinizado	6,750 mg
Almidón de maiz	6,750 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,205 mg
Polisorbato 80	0,035 mg
Polietilenglicol	0,280 mg
Dióxido de titanio	0,891 mg
Óxido de hierro amarillo	0,089 mg

Cada comprimido recubierto de ZIAC® 5.0 mg / 6,25 mg contiene:

BISOPROLOL Fumarato	5,000 mg
HIDROCLOROTIAZIDA	6,250 mg
Fosfato dibasico de calcio	136,250 mg
Celulosa microcristalina	10,000 mg
Estearato de magnesio	2,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,500 mg
Almidón de maiz	10,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,689 mg
Polisorbato 80	0,045 mg
Polietilenglicol	0,360 mg
Dióxido de titanio	1,333 mg
Óxido de hierro rojo	0,045 mg
Óxido de hierro amarillo	0,013 mg

Cada comprimido recubierto de ZIAC® 10.0 mg / 6,25 mg contiene:

BISOPROLOL Fumarato	10,000 mg
HIDROCLOROTIAZIDA	6,250 mg
Fosfato dibasico de calcio	131,250 mg
Celulosa microcristalina	10,000 mg
Estearato de magnesio	2,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,500 mg
Almidón de maiz	10,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,689 mg
Polisorbato 80	0,045 mg
Polietilenglicol	0,360 mg
Dióxido de titanio	1,333 mg

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Eugenia Beldy
Apod. 319
D.H. 23378925

8333

Laboratorio

ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO

ZIAC®, Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos

ORIGINAL



PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Ziac® contiene Bisoprolol, un agente bloqueante selectivo de los receptores beta, adrenérgicos e Hidroclorotiazida, un diurético que pertenece al grupo de las tiazidas.

Estudios clínicos han demostrado que los efectos antihipertensivos de estos dos medicamentos son aditivos, y se ha demostrado la eficacia de la dosis mas baja, 2.5 mg/6.25 mg, en el tratamiento de la hipertensión esencial leve a moderada.

Los efectos farmacodinámicos, incluyendo hipopotasemia (hidroclorotiazida), bradicardia, astenia y cefalea (bisoprolol), están relacionadas con la dosis.

La combinación de ambos medicamentos a un cuarto/mitad de las dosis utilizadas en la monoterapia (2.5 mg/6.25) tiene como objetivo reducir tales efectos.

Bisoprolol es un agente bloqueante altamente selectivo por receptores adrenérgicos beta¹ sin actividad simpatomimética intrínseca y sin actividad significativa estabilizante de la membrana. Al igual que con otros agentes bloqueantes por los receptores beta₁, aún no se ha establecido por completo el mecanismo del efecto antihipertensivo del Bisoprolol. Sin embargo, se ha demostrado que Bisoprolol provoca una marcada disminución en la renina plasmática y una reducción en la frecuencia cardíaca.

La Hidroclorotiazida es un diurético del grupo de las tiazidas con actividad antihipertensiva. Su efecto diurético se debe a la inhibición del transporte activo de Na⁺ de los túbulos renales a la sangre, afectando la reabsorción de Na⁺.

Farmacocinética de Bisoprolol

Absorción: T_{max} varía de 1-4 horas. La biodisponibilidad es elevada (88%); la extracción de primer paso hepático es muy baja y la absorción no se ve afectada por la presencia de alimentos. La cinética es lineal para las dosis de 5 a 40 mg.

Distribución: La unión a las proteínas plasmáticas es del 30% y el volumen de distribución es elevado (aproximadamente 3 L/kg).

Biotransformación: 40% de la dosis de Bisoprolol se metaboliza en el hígado. Los metabolitos de Bisoprolol se encuentran inactivos.

Eliminación: La vida media de eliminación en el plasma es de 11 horas.

El clearance renal y hepático son aproximadamente comparables, y la mitad de una dosis (sin cambios) como así también los metabolitos, se excretan en la orina. El clearance total es de aproximadamente 15 L/h.

Farmacocinética de Hidroclorotiazida

Absorción: La biodisponibilidad de la Hidroclorotiazida demuestra la variabilidad entre sujetos y oscila entre 60-80%. T_{max} varía de 1,5-5 horas (promedio aprox. 4 horas).

Distribución: La unión a las proteínas plasmáticas es del 40%.

Eliminación: La Hidroclorotiazida no se metaboliza y se excreta casi por completo como una sustancia sin cambios por medio de la filtración glomerular y la secreción tubular activa. El t_{1/2} terminal de la Hidroclorotiazida es de aproximadamente 8 horas.

El clearance renal de la Hidroclorotiazida es reducido y la vida media de eliminación es prolongada en pacientes con insuficiencia renal y/o cardíaca. Lo mismo sucede con los ancianos, quienes también exhiben un aumento en C_{max}.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

8338

Laboratorio

ELEA

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

ZIAC®, Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos



La Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche humana.

INDICACIONES

Ziac® está indicado en pacientes con hipertensión esencial leve a moderada.

CONTRAINDICACIONES

Ziac® está contraindicado en pacientes con:

- hipersibilidad a bisoprolol, hidroclorotiazida, otras tiazidas, sulfonamidas, o a cualquiera de los excipientes (ver composición)
- asma bronquial grave
- insuficiencia cardíaca aguda o durante episodios de insuficiencia cardíaca descompensada que requiera de tratamiento inotrópico intravenoso
- shock cardiogénico
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin un marcapasos)
- Síndrome de seno enfermo
- Bloqueo sinoauricular
- Bradicardia sintomática
- feocromocitoma no tratado
- Formas graves de la enfermedad oclusiva arterial periférica o síndrome de Raynaud
- Acidosis metabólica
- Uso concomitante con sultoprida
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina \leq 30 mL/min)
- Insuficiencia hepática grave
- hipopotasemia refractaria

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Advertencias

Bisoprolol

Nunca debe suspenderse el tratamiento con Bisoprolol de forma abrupta en pacientes con enfermedad arterial coronaria (angina de pecho). La suspensión abrupta de la terapia puede provocar arritmias cardíacas graves, infarto al miocardio o muerte súbita (Ver Posología y Administración).

Hidroclorotiazida

Ziac® debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteración de la función hepática. En pacientes con enfermedad hepática, los diuréticos tiazídicos y medicamentos relacionados pueden desencadenar encefalopatía hepática. Si esto ocurre, el tratamiento con diuréticos debe ser suspendido inmediatamente.

Este medicamento no debe ser tomado por mujeres en periodo de lactancia (ver Embarazo y Lactancia).

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

8333Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO

Ziac®, Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos

ORIGINAL

La siguiente sección describe cuando se debe emplear Ziac® con especial precaución (por ejemplo, tratamiento adicional o controles más frecuentes):

Bisoprolol

Insuficiencia cardíaca: en pacientes con insuficiencia cardíaca compensada que requieren de terapia beta-bloqueante se puede administrar bisoprolol utilizando una dosis inicial muy baja y aumentarla gradualmente bajo supervisión médica estricta.

Bloqueo AV de Primer Grado: considerando la actividad dromotrópica negativa de beta-bloqueantes, estos deben ser utilizados con precaución en pacientes con bloqueo AV de primer grado.

Angina de Prinzmetal: los beta-bloqueantes pueden aumentar la frecuencia y duración de los episodios vasoespásticos en pacientes con angina de Prinzmetal. En presentaciones clínicas menores o mixtas de angina de Prinzmetal, se puede usar un bloqueante β_1 -selectivo, sólo si se utiliza un vasodilatador al mismo tiempo.

Enfermedad oclusiva arterial periférica: los beta-bloqueantes pueden exacerbar los síntomas de la enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD por sus siglas en inglés) o síndrome de Raynaud. A estos pacientes se les debe prescribir preferiblemente un beta-bloqueante β_1 -selectivo.

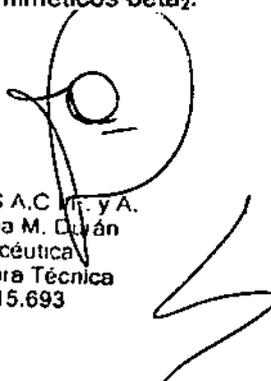
Ancianos: normalmente no se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos. Sin embargo, los pacientes ancianos deben ser controlados estrictamente.

Diabéticos: los pacientes diabéticos deben ser conscientes del riesgo de sufrir episodios hipoglucémicos y del aumento de la necesidad de monitoreo de la glucosa en el hogar en la fase inicial del tratamiento. Los signos de alerta de hipoglucemia (por ejemplo, taquicardia, palpitaciones o sudoración) pueden estar enmascarados.

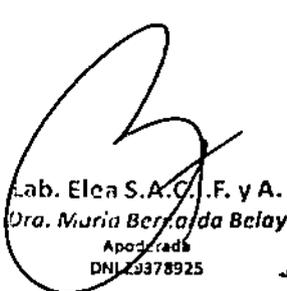
Psoriasis: han habido reportes de beta-bloqueantes asociados con el empeoramiento de la psoriasis, por lo tanto, los pacientes con psoriasis deben recibir bisoprolol solo si es claramente necesario.

Ayuno estricto: Ziac® debe ser utilizado con precaución en pacientes bajo ayuno estricto.

Asma y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: aunque los beta-bloqueantes cardioselectivos (β_1) pueden tener menor efecto en la función pulmonar que los beta-bloqueantes no selectivos, como con todos los beta-bloqueantes, estos deben ser evitados en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías aéreas, a menos que existan razones clínicas convincentes para su uso. Cuando existan tales razones, Ziac puede usarse con precaución. En el asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, la terapia bronco dilatadora concomitante está indicada. Ocasionalmente, puede aparecer un aumento en la resistencia de las vías aéreas en pacientes con asma, debiendo emplearse una dosis más elevada de simpatomiméticos- β_2 .



Lab. ELEA S.A.C. S. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693



Lab. Elea S.A.C. S. y A.
Dra. María Berrada Belay
Apostrada
DNI 2378925

8333

Laboratorio

ELEA

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

Ziac®, Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos

Reacciones de hipersensibilidad. en pacientes con riesgo de reacción anafiláctica grave a cualquier alérgeno, en particular cuando se utilizan medios de contraste que contienen yodo (Ver Interacciones) o durante una inmunoterapia específica (desensibilización), los beta-bloqueantes pueden agravar las reacciones anafilácticas y causar falta de respuesta a las dosis usuales de epinefrina utilizada para tratar las reacciones de hipersensibilidad.

Anestesia general: en pacientes sometidos a anestesia general, los beta-bloqueantes reducen la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción e intubación, y en el periodo post-operatorio. El anestesista debe tener conocimiento de la terapia con un beta-bloqueante. Actualmente se recomienda mantener el beta-bloqueo en el periodo perioperatorio. De considerarse necesaria la suspensión de Ziac® antes de la cirugía, ésta debe hacerse en forma gradual y completarse 48 horas antes de la administración de anestesia.

Feocromocitoma: en pacientes con tumor de las glándulas suprarrenales (feocromocitoma) Ziac® sólo puede administrarse después del bloqueo previo de los receptores alfa. La respuesta de la presión arterial debe monitorearse estrechamente.

Tirotoxicosis: durante el tratamiento con Ziac®, los síntomas de una tiroides hiperactiva (tirotoxicosis) pueden enmascarse.

Atletas en competición: Los atletas competitivos deben estar conscientes de que este medicamento contiene un agente que puede dar una reacción positiva en pruebas de dopaje.

Combinación con verapamil, diltiazem o bepridil: tales combinaciones requieren un monitoreo clínico y electrocardiográfico estrecho, especialmente en ancianos y al inicio del tratamiento (ver Interacciones).

Hidroclorotiazida

Se han reportado casos raros de reacciones fotosensibles con los diuréticos del grupo de las tiazidas (Ver sección Efectos adversos). Si aparecen reacciones fotosensibles durante el tratamiento, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la re-administración del tratamiento se considera necesaria, entonces se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a la luz UVA artificial.

Balance de líquidos y electrolitos:

La administración continua a largo plazo de Hidroclorotiazida puede conducir a un desequilibrio electrolítico y de fluidos, en especial hipopotasemia e hiponatremia, así como hipomagnesemia, hipocloremia, e hipercalemia. La hipopotasemia facilita el desarrollo de arritmias severas, en especial torsade de pointes, que puede resultar fatal.

Durante la administración continuada de Hidroclorotiazida, se recomienda el monitoreo regular de electrolitos séricos (en especial potasio, sodio y calcio), creatinina y urea, grasas en sangre (colesterol y triglicéridos), ácido úrico y azúcar en sangre.

Sodio en Plasma: el nivel de sodio en plasma debe ser determinado antes y durante la terapia periódicamente. Cualquier tratamiento con diuréticos puede originar hiponatremia, con consecuencias graves en algunos casos.

Considerando que la hiponatremia puede ser inicialmente asintomática, es indispensable un monitoreo periódico, el cual debe ser más frecuente en poblaciones de alto riesgo, como pacientes ancianos y pacientes con cirrosis hepática.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmaceutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
D.N. 702.00115

8 3 3 7 8

Laboratorio

ELEA

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

ZIAC®, Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos



Potasio en plasma: la pérdida de potasio que resulta en hipopotasemia es el mayor riesgo asociado con los diuréticos tiazídicos y medicamentos relacionados.

El riesgo de hipopotasemia (< 3.5 mmol/L) debe ser anticipado en algunas poblaciones de alto riesgo, como ancianos y/o malnutridos y/o pacientes que toman múltiples medicamentos, y en pacientes con enfermedad arterial coronaria o insuficiencia cardíaca, en quienes la hipopotasemia aumenta la cardiotoxicidad de los glucósidos digitálicos y el riesgo de arritmia cardíaca.

También están en riesgo los pacientes con síndrome de QT prolongado, ya sea congénito o iatrogénito. La Hipopotasemia (así como la bradicardia) facilita el desarrollo de arritmias graves, particularmente torsade de pointes, que puede ser fatal.

Un monitoreo más frecuente del potasio en plasma está indicado en todas las poblaciones mencionadas, desde la primera semana de inicio de la terapia.

Calcio en Plasma: los diuréticos tiazídicos y los medicamentos relacionados pueden reducir la excreción urinaria de calcio, resultando en una hipercalcemia transitoria leve. La hipercalcemia significativa puede estar relacionada con hiperparatiroidismo no diagnosticado. El tratamiento debe ser interrumpido antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Combinación con litio: debido al diurético, esta combinación debe evitarse (ver sección Interacciones).

Glucosa en sangre: en pacientes diabéticos, se debe monitorear la glucosa en sangre, especialmente en presencia de hipopotasemia.

Ácido úrico: en pacientes con hiperuricemia, hidroclorotiazida puede aumentar el riesgo de ataques de gota. La dosis debe ajustarse en función de la concentración de ácido úrico en plasma.

Función renal y Diuréticos: se puede obtener un beneficio completo de los diuréticos tiazídicos solo si la función renal es normal o casi normal (creatinina sérica < 25 mg/L, o 220*µmol/L, en adultos).

La creatinina sérica debe ser corregida según edad, peso y género, utilizando la fórmula de Crockroft, por ejemplo:

$$ClCr = (140 - \text{Edad}) \times \text{peso} / 0.814 \times \text{creatinina sérica}$$

Donde la edad se indica en años

El peso el kg, y la creatinina sérica en µmol/L.

La fórmula anterior da como resultado la ClCr para sujetos masculinos ancianos, para pacientes femeninas y ancianas debe corregirse multiplicando por 0.85.

La hipovolemia secundaria a la pérdida de agua y sodio, inducida por los diuréticos al inicio del tratamiento, reduce la filtración glomerular, lo que puede producir aumentos del nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica.

Esta insuficiencia renal funcional transitoria es irrelevante en pacientes con función renal normal, pero puede empeorar una insuficiencia renal preexistente.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
D.H. 29378925

8338

Laboratorio

ELEA

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

Ziac®, Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprímdos Recubiertos

Combinación con otros medicamentos antihipertensivos

Se recomienda reducir la dosis al combinar este medicamento con otro antihipertensivo, al menos en la fase inicial del tratamiento.

Atletas en competición: Los atletas competitivos deben estar conscientes de que este medicamento contiene un agente que puede dar una reacción positiva en pruebas de dopaje.

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrásica, dando lugar a una miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas consisten en la aparición aguda de una disminución de la agudeza visual o dolor ocular, y habitualmente aparecen en cuestión de horas a semanas de la iniciación de la medicación. El glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es suspender la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Puede haber que considerar un tratamiento médico o quirúrgico oportuno si la presión intraocular se mantiene fuera de control. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a sulfonamidas o a la penicilina.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Ziac® no está recomendado durante el embarazo.

Bisoprolol

Bisoprolol tiene efectos farmacológicos que pueden provocar efectos dañinos en el embarazo y/o el feto/recién nacido. En general, los bloqueantes beta-adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, la cual ha sido asociada con retardo del crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Se pueden presentar efectos adversos (por ejemplo hipoglicemia y bradicardia) en el feto y el niño recién nacido. Si es necesario el tratamiento con bloqueantes beta adrenérgicos, los bloqueantes beta₁ selectivos son preferibles.

Hidroclorotiazida

Existe experiencia limitada con hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios con animales son insuficientes.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Basándose en el mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placentaria y puede provocar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteraciones del balance electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no debe ser utilizada para tratar edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto benéfico sobre el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no debe ser utilizada para tratar hipertensión esencial en mujeres embarazadas, salvo en situaciones excepcionales en las que no se puede usar ningún otro tratamiento.

Lactancia

Ziac® no está recomendado en mujeres que están amamantando. Hidroclorotiazida puede inhibir la producción de leche.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.593

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Asesora
DNI 25378925

8333

Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO

ZIAC®, Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos

ORIGINAL



Fertilidad

No se conocen datos de fertilidad en humanos para el producto combinado. Bisoprolol o hidroclorotiazida no tuvieron influencia sobre fertilidad o sobre el rendimiento reproductivo general en estudios en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En general, Ziac® no tiene o tiene un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, la capacidad para conducir un vehículo o utilizar maquinaria puede verse afectada dependiendo de la respuesta individual del paciente al tratamiento. Esto debe considerarse particularmente al inicio del tratamiento y en cambios en la medicación así como en conjunción con alcohol.

EFFECTOS ADVERSOS

La terminología frecuentemente utilizada a continuación se define del siguiente modo:

Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$) afecta a menos de 1 persona en 10

Poco frecuentes ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$) afecta a menos de 1 persona en 100

Raros ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$) afecta a menos de 1 persona en 1,000

Muy raros ($< 0.01\%$) incluyendo casos aislados, afecta a menos de 1 persona en 10,000

No conocido: No puede ser estimado con la información disponible

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: leucopenia, trombocitopenia

Muy raros: agranulocitosis

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Poco frecuentes: pérdida del apetito, hiperglicemia o hiperuricemia, desequilibrio de fluidos y electrolitos (en especial hipopotasemia e hiponatremia, también hipomagnesemia e hipocloremia, como así también hipercalcemia)

Muy raros: alcalosis metabólica

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: depresión, trastorno del sueño

Raros: pesadillas, alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos*, cefalea*

Trastornos oculares

Raros: flujo lagrimal reducido (debe tenerse en cuenta en pacientes que usan lentes de contacto), trastornos visuales

Muy raros: conjuntivitis

Trastornos del oído y del laberinto

Raros: trastornos auditivos

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: bradicardia, trastornos en la conducción AV, empeoramiento de insuficiencia cardíaca preexistente

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmaceutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15 693

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI: 29878925

8338

Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO
ZIAC®, Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos

ORIGINAL



Trastornos vasculares

Frecuentes: sensación de frío o adormecimiento de las extremidades

Poco frecuentes: hipotensión ortostática

Raro: síncope

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de enfermedad obstructiva en las vías aéreas

Raros: rinitis alérgica

No conocido: Enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolencias gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea o constipación

Poco frecuentes: dolor abdominal

Muy raros: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Raros: hepatitis, ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: reacciones tipo alergia (hipersensibilidad), tales como prurito, rubor, o eritema, fotodermatitis, urticaria, púrpura,

Muy raros: alopecia, lupus eritematoso cutáneo, los beta bloqueantes pueden provocar o empeorar la psoriasis o inducir erupción de tipo psoriasis, reacciones anafilácticas, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: debilidad muscular y calambres

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raros: trastornos de la potencia

Trastornos generales

Frecuentes: fatiga*

Poco frecuentes: astenia

Muy raros: dolor en el pecho

Pruebas de Laboratorio:

Poco frecuentes: aumento en la amilasa, aumento reversible de los niveles en sangre de creatinina y urea, aumento de los niveles en sangre para triglicéridos, colesterol, glucosuria

Raros: aumento de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT)

* Estos síntomas aparecen en particular al inicio del tratamiento. Son generalmente leves y normalmente desaparecen dentro de 1 a 2 semanas después del inicio del tratamiento.

Debe informar a su médico si usted observa cualquiera de los efectos colaterales enumerados precedentemente o sobre todo otro efecto indeseado e inesperado. A fin de prevenir las reacciones adversas serias, comuníquese de inmediato con su médico si un efecto colateral es grave, aparece de repente, o empeora rápidamente.

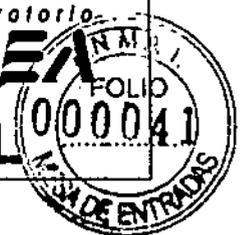
Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI: 29978975

8333

Laboratorio

ELEA



PROYECTO DE PROSPECTO

ZIAC®, Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos

ORIGINAL

INTERACCIONES

El efecto y la tolerancia de los medicamentos puede verse influenciada por la ingesta simultánea de otra medicación. Dichas interacciones pueden también ocurrir si hubiera transcurrido un periodo de tiempo breve desde el uso de otros medicamentos. Debe informar a su médico o farmacéutico si usted ingiere o ha recientemente ingerido otros medicamentos, incluidos los medicamentos de venta libre.

Combinaciones contraindicadas:

La sultoprida puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares, particularmente torsades de pointes.

Combinaciones no recomendadas:

El litio posee un efecto cardiotoxico y neurotóxico. Este efecto puede intensificarse con la Hidroclorotiazida, debido a que puede llevar a la reducción en la excreción de litio.

Los antagonistas del calcio del tipo verapamilo o diltiazem: efecto negativo sobre la contractilidad y conducción aurículo-ventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes en tratamiento con β -bloqueante puede producir hipotensión profunda y bloqueo aurículo-ventricular..

Los agentes antihipertensivos de acción central (tales como clonidina, metildopa, moxonodina, rilmenidina) pueden producir una mayor reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, como así también de la vasodilatación. La suspensión abrupta, en especial, puede aumentar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Combinaciones que deben usarse con precaución:

Los antagonistas cálcicos del tipo de dihidropiridina (por ejemplo, nifedipina, amlodipina) pueden aumentar el riesgo de hipotensión al ser empleados concomitantemente con Bisoprolol. No se puede excluir el riesgo creciente de un deterioro mayor en la función de bombeo ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Inhibidores de la ECA (por ejemplo, captopril, enalapril), antagonistas de la angiotensina II: riesgo de reducción significativa en la presión arterial y/o de insuficiencia renal aguda durante el inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA en pacientes con disminución del sodio preexistente (en especial en pacientes con estenosis de la arteria renal).

Agentes antihipertensivos, así como otros medicamentos potencialmente hipotensores (tales como antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenitiazinas, baclofenos, amifostinos), pueden aumentar el efecto antihipertensivo de Ziac®.

En el caso que un tratamiento diurético anterior hubiera provocado depleción de sodio, se debe suspender el diurético 3 días antes de comenzar la terapia inhibidora de la ECA o comenzar dicho tratamiento con dosis bajas.

Los medicamentos anti arrítmicos Clase-I (por ejemplo, quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína; flecainida, propafenona, cibenzolina) pueden aumentar el efecto depresivo de Bisoprolol sobre la conducción del impulso aurículo-ventricular y la contractilidad del corazón.

Lab. ELFA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apod. 11
DNI 12477225

8333

Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO

Ziac®, Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos

ORIGINAL

Los niveles de lidocaína en el plasma pueden aumentar y llevar a una creciente probabilidad de efectos colaterales neurológicos y cardíacos, debido a la reducción en el flujo sanguíneo hepático por el agente beta bloqueante y la subsiguiente reducción en el clearance de lidocaína.

Los medicamentos anti arrítmicos Clase-III (por ejemplo, amiodarona) pueden potenciar el efecto inhibitorio de Bisoprolol sobre la conducción del impulso aurículo-ventricular.

Colestiramina, colestipol: reducen la absorción del componente hidroclorotiazida. Un intervalo de tiempo de por lo menos dos horas debería separar la ingesta de resinas de la administración de Ziac®.

La carbamazepina puede aumentar el riesgo de hiponatremia sintomática.

Los medios de contraste con yodo pueden aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda en el caso de deshidratación provocada por los diuréticos, en especial con dosis elevadas del producto con yodo.

Las sales con calcio pueden también conducir a la hipercalcemia, debido a la reducción en la excreción urinaria.

Las ciclosporinas pueden producir un aumento de los niveles de creatinina en sangre.

Los beta-bloqueantes tópicos (por ejemplo, gotas oculares para el tratamiento del glaucoma) pueden aumentar los efectos sistémicos de bisoprolol.

Glucósidos digitálicos: aumento del tiempo de conducción aurículo-ventricular, reducción de la frecuencia cardíaca. Si se desarrolla hipopotasemia y/o hipomagnesemia durante el tratamiento con Ziac, el miocardio puede mostrar un aumento en la sensibilidad a los glucósidos cardíacos, que conduce a un mayor efecto de los glucósidos y sus efectos adversos.

Insulina y agentes antidiabéticos orales: aumento del efecto de disminución de azúcar en sangre. El bloqueo de adrenoceptores beta puede enmascarar síntomas de hipoglicemia.

Agentes anestésicos: atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión (para más información sobre la anestesia general, consultar también la sección Advertencias y precauciones especiales).

Agentes antiarrítmicos que pueden inducir torsade de pointes (Clase IA por ej Quinidina, hidroquinidina, disopiramida, y Clase III, por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida): la hipopotasemia puede facilitar la aparición de torsade de pointes.

Agentes no antiarrítmicos que pueden inducir torsades de pointes (astemizol, bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina iv, halofantrina, lumefantrina, metadona, moxifloxacina, pentamidina, sotalol, espiramicina iv, esparfloxacino, terfenadina, Vincamina, pimozida, haloperidol, benzamidas.): la hipopotasemia puede facilitar la aparición de torsades de pointes.

Agentes parasimatomiméticos: el uso concomitante puede aumentar el tiempo de conducción aurículo-ventricular y el riesgo de bradicardia.

Beta-simpaticocomiméticos (por ejemplo, isoprenalina, dobutamina): la combinación con bisoprolol puede reducir el efecto de ambos agentes.

Lab. ELEA S.A.C. S. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

Lab. Elea S.A.C.I.R., S.
Dra. María Bernardo Belay
Apod. rda
DNI 29378925

8338

Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO

ZIAC®, Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos

ORIGINAL



Simpaticomiméticos que activan receptores tanto beta como alfa-adrenérgicos (por ejemplo, norepinefrina, epinefrina) pueden conducir a un aumento en la presión sanguínea. Tales interacciones se consideran más probables con beta-bloqueantes no selectivos.

Medicamentos que producen pérdida de potasio (por ejemplo, corticoesteroides, ACTH, carbonoxelona, anfotericina B, furosemida o laxantes): su uso concomitante puede resultar en un aumento de las pérdidas de potasio.

Diuréticos ahorradores de potasio pueden conducir a hipopotasemia, o en el caso de diabetes o insuficiencia renal, pueden llevar a hiperpotasemia con mayor frecuencia.

Metildopa: en casos aislados se ha descrito hemólisis debido a la formación de anticuerpos a la hidroclorotiazida.

El efecto de agentes reductores de ácido úrico puede atenuarse con la administración concomitante de hidroclorotiazida.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES): los AINES pueden reducir el efecto hipotensor. En pacientes que desarrollan hipovolemia, la administración concomitante de AINES puede desencadenar falla renal aguda en pacientes con hipovolemia.

Combinaciones que deben ser consideradas:

Mefloquina: mayor riesgo de bradicardia.

Corticoesteroides: reducción del efecto antihipertensivo (retención de agua y sodio inducida por los corticoesteroides).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Tratamiento Inicial

La dosis inicial usual es de un comprimido de Ziac® 2,5 mg / 6,25 mg por día.

Tratamiento de mantenimiento

Si el efecto del descenso de la presión arterial con esta dosis resulta inadecuado, la dosis se aumentará a un comprimido de Ziac® 5 mg / 6,25 mg diario y, si la respuesta es aún inadecuada, a un comprimido de Ziac® 10 mg / 6,25 mg por día.

Pacientes con deterioro en la función hepática o renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro leve a moderado de la función hepática o renal (aclaramiento de creatinina > 30 mL/min).

Pacientes pediátricos

No existe experiencia con Ziac® en niños, por lo tanto su uso no puede recomendarse.

Ancianos

Normalmente no se requiere ajuste de dosis (Ver Advertencias y Precauciones)

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Dirán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

8333

Laboratorio
ELEA



PROYECTO DE PROSPECTO

Ziac® , Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos

ORIGINAL

Administración

Los comprimidos de Ziac® deben tragarse con o sin alimento por la mañana. Deben tragarse con un poco de líquido y no deben masticarse.

Duración del tratamiento

El tratamiento con Ziac® es por lo general un tratamiento a largo plazo.

Si es necesario discontinuar el tratamiento, se recomienda la suspensión gradual del tratamiento con Bisoprolol, dado que el retiro abrupto de Bisoprolol puede llevar a un deterioro agudo de la condición del paciente, en especial en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica.

SOBREDOSIS

En el caso de sospecha de sobredosis de Ziac® debe informar a su médico de inmediato. Dependiendo del grado de la sobredosis, su médico podrá entonces decidir las medidas a tomar.

Síntomas: Los signos más frecuentes de sobredosis de un beta-bloqueante son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglicemia.

Hay una amplia variación inter individual en sensibilidad a una única dosis alta de bisoprolol, y los pacientes con insuficiencia cardíaca son probablemente más sensibles.

El cuadro clínico en caso de sobredosis aguda o crónica de hidroclorotiazida se caracteriza por el grado de pérdida de líquidos y electrolitos. Los síntomas más comunes son mareos, náuseas, somnolencia, hipovolemia, hipotensión, hipopotasemia.

Manejo: En general, en caso de sobredosis, se recomienda suspender el tratamiento con Ziac® e iniciar un tratamiento sintomático de respaldo.

Bradicardia: administrar atropina intravenosa. Si la respuesta es inadecuada, se puede administrar cuidadosamente isoprenalina u otro agente con propiedades cronotrópicas positivas. Bajo algunas circunstancias puede ser necesaria la inserción de un marcapasos transvenoso.

Hipotensión: se deben administrar fluidos y vasopresores intravenosos.

Bloqueo AV (segundo o tercer grado): los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente y tratados con infusión de isoprenalina o inserción de marcapasos cardíaco intravenoso.

Empeoramiento agudo de la insuficiencia cardíaca: administrar diuréticos I.V., agentes inotrópicos, agentes vasodilatadores.

Broncoespasmo: administrar terapia broncodilatadora, tal como isoprenalina, medicamentos simpaticomiméticos beta-2 y/o aminofilina.

Hipoglucemia: administrar glucosa I.V.

Los datos limitados sugieren que Bisoprolol es difícilmente dializable. No se ha establecido el grado con el cual se remueve la Hidroclorotiazida por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M N 15 693

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

8 3 3 3

Laboratorio
ELEA



PROYECTO DE PROSPECTO
Ziac®, Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos

ORIGINAL

Para otras consultas:
Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532.

CONSERVACION Y ESTABILIDAD

No conservar a una temperatura superior a los 25°C
No utilizar después de su vencimiento

Conservar los medicamentos fuera del alcance de los niños.

PRESENTACIONES

Cada envase contiene 30 comprimidos recubiertos en blisters.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 45.904.

Elaborado por Laboratorios MERCK KGaA, Frankfurter Str. 250, Darmstadt, Alemania

Importado y distribuido por: Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A. Sanabria 2353, CABA.

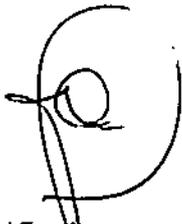
Representante de Merck KGaA Darmstadt, Alemania.

Director Técnico: Fernando Toneguzzo, Farmacéutico

Ziac® es una marca registrada de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, utilizada bajo licencia por Laboratorio Elea SACIFyA.

Fecha de última revisión: ____ / ____

Aprobado por Disp. N°


Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693


Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925



8 3 3 3

A.N.M.A.T.
74
REFOLIADO N° Laboratorio

A.N.F.
FOLIO
00073

ELEA

ORIGINAL

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
ZIAC®, Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos

ZIAC® 2.5 mg/6.25 mg comprimidos recubiertos
ZIAC® 5.0 mg/6.25 mg comprimidos recubiertos
ZIAC® 10.0 mg/6.25 mg comprimidos recubiertos

BISOPROLOL FUMARATO e HIDROCLOROTIAZIDA

Venta Bajo receta

Industria Alemana

Lea minuciosamente este prospecto completo antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto. Quizá necesite volver a leerlo.
- Si aún tiene dudas, pregunte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento le fue prescrito a usted. No se lo dé a nadie más. Puede dañarlos, incluso si sus síntomas son los mismos que los suyos.
- Si cualquiera de los efectos adversos se vuelve serio o si observa efectos adversos no incluidos en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Que es ZIAC® y para que se usa
2. Antes de tomar ZIAC®
3. Cómo tomar ZIAC®
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo almacenar ZIAC®
6. Mayor información

1. QUE ES ZIAC® Y PARA QUE SE USA

ZIAC® contiene la sustancia activa bisoprolol fumarato e hidroclorotiazida:

- Bisoprolol pertenece a un grupo de medicamentos llamados beta bloqueantes y se usa para disminuir la presión sanguínea.
- La hidroclorotiazida pertenece a un grupo de medicamentos llamados diuréticos tiazídicos. También ayuda a disminuir la presión sanguínea porque aumenta la producción de orina.

ZIAC® se usa para tratar la presión sanguínea alta de leve a moderada.

2. ANTES DE TOMAR ZIAC®:

No tome ZIAC® si presenta algunas de las siguientes condiciones:

- alergia (hipersensibilidad) al bisoprolol, hidroclorotiazida, otras tiazidas, sulfonamidas, o a cualquiera de los otros ingredientes. (Ver sección Que contiene ZIAC®)
- Asma severa, falla cardíaca no controlada por terapia o shock cardiogénico (una condición aguda y grave que causa baja presión sanguínea y falla circulatoria),
- Algunos desórdenes en el ritmo cardíaco particularmente, problemas que causan ritmo cardíaco bajo, disturbios de la conducción y un desorden llamado síndrome del seno enfermo
- feocromocitoma no tratada (tumor de la parte central de las glándulas suprarrenales que secreta sustancias que inducen presión sanguínea alta severa),

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
D.N. 21378925

8 3 3 3

A. N. M. A. T.

REFOLIADO N°

75 Laboratorio

EEA



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZIAC®, Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos

ORIGINAL

- problemas severos de circulación sanguínea en sus extremidades (como el síndrome de Raynaud's, que puede causar hormigueo en los dedos de las manos o de los pies, o que cambien a color pálido o azul,
- aumento de la acidez sanguínea (acidosis metabólica) como resultado de una enfermedad grave.
- problemas graves de hígado o riñones,
- bajos niveles de potasio, que no responden al tratamiento,

Tenga especial cuidado con ZIAC®

El tratamiento con bisoprolol no debe interrumpirse en forma brusca, en particular si sufre de ciertos desordenes cardiacos (isquemia cardiaca, por ejemplo angina de pecho). Antes de tomar ZIAC® informe a su doctor, si alguna de las siguientes condiciones aplica a usted; él o ella quizás deban tomar cuidados especiales (por ejemplo tratamiento adicional o chequeos más frecuentes):

- cualquier enfermedad cardiaca tal como insuficiencia cardiaca, trastornos en el ritmo cardiaco, o angina de Prinzmetal's,
- problemas menos graves de circulación sanguínea en sus extremidades (en particular del síndrome de Raynaud),
- problemas de riñón o hígado.
- feocromocitoma (tumor de la glándula suprarrenal),
- enfermedad pulmonar crónica o asma y diabetes menos severas
- desordenes de tiroides
- psoriasis
- ayuno estricto

Además, informe a su médico si usted:

- alguna vez sufrió de gota, ya que ZIAC® puede aumentar el riesgo de sus ataques de gota,
- va a recibir anestesia (por ejemplo en una cirugía) porque ZIAC® puede influir en como su cuerpo reacciona ante esa situación,
- planea tener una terapia de desensibilización, porque ZIAC® puede hacer que sea más probable que experimentes una reacción alérgica, o que dicha reacción sea más grave.
- Está amamantando o tiene la intención de hacerlo
- Tiene la intención de exponerse al sol o a luz UV artificial, dado que algunos pacientes han experimentado erupciones en la piel luego de exponerse a la luz solar. En este caso, usted debería proteger su piel mientras esté siendo tratado con ZIAC®.

Análisis adicionales

La hidroclorotiazida actúa influenciando en el balance de sales y agua de tu cuerpo. Su doctor quizás quiera chequear esto de vez en cuando. Esto es especialmente importante si tiene alguna condición adicional que puede empeorar si el balance de electrolitos se ve perturbado. Su doctor también chequeara sus niveles de lípidos en sangre, ácido úrico, o glucosa sanguínea de vez en cuando.

No está recomendado el uso concomitante de este medicamento junto con litio, utilizado para el tratamiento de algunos desórdenes psiquiátricos, o con medicamentos utilizados para tratar la presión sanguínea alta, angina de pecho, o latidos cardiacos irregulares (tales como verapamilo, diltiazem o bepridil) (Ver sección "Toma de otros medicamentos").

Lab. E.I.F.A S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

Lab. E.I.F.A S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
D.H.I 25378925

8333

A.N.M.A.T.
76
Laboratorio
REFOLIADO N° **EEA**
ORIGINAL

FOLIO 00075

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZIAC® , Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos

Los atletas que compiten deben ser conscientes de que este producto contiene sustancias que pueden dar un resultado positivo en un test de doping.

Tomar otros medicamentos.

Por favor informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando o tomo recientemente algún otro medicamento, incluyendo aquellos que no fueron prescritos.

Tome ZIAC® con alguna de los siguientes medicamentos solo si su médico le recomendó hacerlo, debido a que no está recomendado generalmente (Ver sección "Tenga especial cuidado con ZIAC®"):

- ciertos medicamentos usados para tratar la presión sanguínea alta, angina de pecho, o latido cardíaco irregular (tales como verapamilo, diltiazem o bepridil) que pueden aumentar el riesgo de desórdenes del ritmo cardíaco.
- Litio, un medicamento utilizado para tratar algunos desórdenes psiquiátricos.

Embarazo y lactancia

El uso de este medicamento no está recomendado durante el embarazo

El uso de este medicamento no está recomendado durante la lactancia

Capacidad de conducir y operar con maquinaria

Normalmente ZIAC® no afecta la habilidad de conducir o usar maquinaria. Sin embargo, su respuesta individual puede influir en su habilidad de concentración y reaccion. Si esto ocurre, no conduzca u opere maquinaria.

3. COMO TOMAR ZIAC®

Siempre tome ZIAC® exactamente como su médico lo indico. Confirme con su médico o farmacéutico si no esta seguro.

La dosis habitual de comienzo es un comprimido de ZIAC® 2.5 mg / 6.25 mg diario.

Si el efecto reductor de la presión sanguínea no es adecuado, la dosis será incrementada a un comprimido de ZIAC® 5 mg / 6.25 mg diario y, si la respuesta sigue siendo inadecuada, a un comprimido de ZIAC® 10 mg / 6.25 mg diario.

Tome ZIAC® en la mañana, con o sin comidas. Trague el comprimido con liquido, no lo mastique.

Nunca discontinue el tratamiento repentinamente (ver sección "Si deja de tomar ZIAC®")

Niños

La experiencia con ZIAC® en niños es limitada, por lo tanto su uso no está recomendado en esta población.

Tomando ZIAC® con comida y bebida

ZIAC® puede ser tomado con o sin comida, pero debe ser tomado en la mañana.

Si toma más ZIAC® de lo que debe

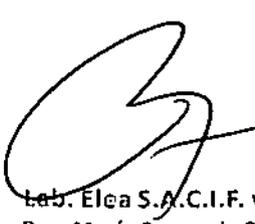
Si usted ha tomado más ZIAC® de lo que debería, informe a su médico inmediatamente.

Dependiendo del grado de sobredosis, su doctor puede decidir qué medidas son necesarias.

Los síntomas de sobredosis pueden incluir: baja presión sanguínea, bajo ritmo cardíaco, problemas cardíacos repentinos, mareos, somnolencia, problemas respiratorios repentinos, bajo nivel de azucar.


Lab. El.F.A S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M N. 15 693




Lab. El.F.A S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
D.H. 29378925

8330

A.N.M.A.T.

REFOLIADO N°

77
Laboratorio

EEEA



ORIGINAL

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZIAC®, Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos

Si se olvida de tomar ZIAC®

Si usted se olvida de tomar este medicamento, tómelo tan pronto lo recuerde. Luego tome su siguiente dosis tal cual estaba programado. Sin embargo, si ya casi es tiempo de tomar su siguiente dosis, saltéese la dosis que olvidó. De lo contrario tome su siguiente dosis programada. No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si deja de tomar ZIAC®

Nunca deje de tomar este medicamento al menos que el médico lo recomiende. De lo contrario su condición podría empeorar mucho. Si tiene que discontinuar el tratamiento, su médico le recomendará reducir la dosis gradualmente.

4. EFECTOS ADVERSOS POSIBLES

Como todo medicamento, ZIAC® puede causar efectos adversos, aunque no toda las personas los tienen. Dichos efectos adversos están listados a continuación, de acuerdo a la frecuencia con que aparecen:

Frecuentes (Afectan a menos de 1 paciente cada 10)

- sensación de frío o entumecimiento en manos o pies,
- cansancio, mareos, dolor de cabeza. Estos síntomas se presentan principalmente al comienzo del tratamiento. Por lo general son leves y desaparecen al cabo de 1 a 2 semanas después de haber iniciado el tratamiento,
- molestias gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea o constipación.

Poco frecuentes (Afectan a menos de 1 paciente cada 100):

- debilidad muscular, calambres musculares, debilidad
- baja frecuencia cardíaca, empeoramiento de insuficiencia cardíaca preexistente, caída de la presión sanguínea luego de pararse o sentarse,
- depresión, perturbación del sueño, pérdida de apetito,
- problemas respiratorios en pacientes con asma o enfermedad bronquial crónica,
- incremento de los niveles sanguíneos de creatinina o urea,
- molestia abdominal,
- niveles de amilasa aumentados (enzimas involucradas en la digestión),
- balance distorsionado de fluidos y electrolitos,
- niveles sanguíneos aumentados de lípidos, colesterol, ácido úrico o azúcar, niveles de glucosa en orina altos (glucosuria).

Raros (Afectan a menos de 1 paciente cada 1000)

- pesadillas, alucinaciones,
- reacciones de tipo alérgicas, tales como prurito, enrojecimiento repentino de la cara o erupción cutánea, también tras la exposición a la luz solar, urticaria, pequeñas marcas rojo-violáceas en la piel causadas por hemorragias subcutáneas (púrpura),
- incremento de algunas enzimas hepáticas, inflamación hepática, coloración amarilla de la piel y los ojos (ictericia),
- trastornos de la erección,
- problemas auditivos,
- rinitis alérgica, menor caudal de lágrimas, trastornos visuales
- disminución del número de leucocitos (leucopenia) o plaquetas sanguíneas (trombocitopenia),
- síncope.

Muy raros (Afectan a menos de 1 paciente cada 10000)

Lab. ELFA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

83331

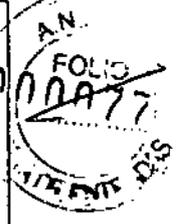
A.N.M.A.T. Laboratorio

REFOLIADO N°

78

ELEA

ORIGINAL



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZIAC® , Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprímdos Recubiertos

- irritación y enrojecimiento de los ojos (conjuntivitis), caída del cabello,
- aparición o empeoramiento de erupción cutánea escamosa existente (psoriasis); aparición de placas escamosas gruesas (lupus eritematoso cutáneo)
- dolor de pecho,
- reducción grave en el número de leucocitos (agranulocitosis),
- inflamación del páncreas,
- condición de muy poco ácido en el cuerpo (alcalosis metabólica),
- reacciones alérgicas (anafilácticas), reacciones bullosas severas (síndrome de Lyell)

Informe a su médico si nota alguno de estos efectos adversos o cualquier otro efecto no deseado o inesperado. Para prevenir reacciones serias, habla con tu médico inmediatamente si un efecto secundario es intenso, ocurre repentinamente o empeora rápidamente.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

5. COMO ALMACENAR ZIAC®

- No almacene a más de 25°C
- **Mantener fuera del alcance de los niños.**
- No usar ZIAC® luego de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

6. MAYOR INFORMACION

Que contiene ZIAC®

ZIAC® 2.5 mg / 6.25 mg:

- Las sustancias activas son bisoprolol fumarato e hidroclorotiazida. Cada comprimido recubierto contiene 2.5 mg de bisoprolol fumarato y 6.25 mg de hidroclorotiazida
- Los otros componentes son
Núcleo del comprimido: Estearato de magnesio; crospovidona; almidón de maíz, almidón pregelatinizado; celulosa microcristalina; Fosfato dibasico de calcio
Recubrimiento: Polisorbato 80; óxido de hierro amarillo; polietilenglicol; dióxido de titanio; Hidroxipropilmetilcelulosa

ZIAC® 5 mg / 6.25 mg:

- Las sustancias activas son bisoprolol fumarato e hidroclorotiazida. Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de bisoprolol fumarato y 6.25 mg de hidroclorotiazida
- Los otros componentes son
Núcleo del comprimido: Estearato de magnesio; crospovidona; almidón de maíz, almidón pregelatinizado; celulosa microcristalina; Fosfato dibasico de calcio
Recubrimiento: Polisorbato 80; óxido de hierro amarillo; polietilenglicol; dióxido de titanio; Hidroxipropilmetilcelulosa.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Acreditada
DNI 29378925

8 3 3 5

A.N.M.A.T.
79 Laboratorio
REFOLIADO N° **ELEA** 000078

INSTRUMENTOS
FOLIO
000078
DE ENTIDADAS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZIAC®, Bisoprolol Fumarato e Hidroclorotiazida, Comprimidos Recubiertos

ORIGINAL

ZIAC® 10 mg / 6.25 mg:

- Las sustancias activas son bisoprolol fumarato e hidroclorotiazida. Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de bisoprolol fumarato y 6.25 mg de hidroclorotiazida
- Los otros componentes son
Núcleo del comprimido: Silica coloidal anhidra; estearato de magnesio; crospovidona; almidón de maíz, celulosa microcristalina; Fosfato dibasico de calcio
Recubrimiento: Polisorbato 80; polietilenglicol; dióxido de titanio

Cómo se presenta ZIAC® y que incluye el empaque

ZIAC® 2.5 mg / 6.25 mg: comprimidos recubiertos biconvexos amarillos, redondos con un corazón gravado en una de sus caras y el número 2.5 en la otra.

ZIAC® 5 mg / 6.25 mg: comprimidos recubiertos biconvexos color rosado-pastel con un corazón gravado en una de sus caras y el número 5 en la otra.

ZIAC® 10 mg / 6.25 mg: comprimidos recubiertos biconvexos blancos con un corazón gravado en una de sus caras y el número 5 en la otra.

Cada envase contiene: 30 comprimidos recubiertos en Blister.
No todos las presentaciones se comercializan.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 45.904

Elaborado en: Merck KGaA – Frankfurter Strasse 250, 64293. Darmstadt, Alemania
Imported and distributed by: Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A. Sanabria 2353, CABA.
Representante de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania
Director técnico: Fernando Toneguzzo, Farmacéutico.

Ziac® es una marca registrada de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, utilizada bajo licencia por Laboratorio Elea SACIFyA.

Aprobado por Disp. N°.....

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Darían
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693



Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925