



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número: DI-2024-3015-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 27 de Marzo de 2024

Referencia: 1-0047-2000-000216-23-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000216-23-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma QUIMICA MONTEPELLIER S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial MOINEL D 5/12,5 y nombre/s genérico/s HIDROCLOROTIAZIDA - BISOPROLOL FUMARATO, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 29/02/2024 08:51:25, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 29/02/2024 08:51:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 29/02/2024 08:51:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 29/02/2024 08:51:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 29/02/2024 08:51:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 29/02/2024 08:51:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 29/02/2024 08:51:25 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000216-23-9

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.03.27 19:19:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2024.03.27 19:19:14 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
MOINEL® D 5/12,5
BISOPROLOL FUMARATO 5 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar **MOINEL® D 5/12,5**
Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.
“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No lo recomiende a otras personas”

COMPOSICIÓN

Cada comprimidos recubierto contiene:

Bisoprolol Fumarato.....5 mg
Hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes: almidón de maíz 10 mg; dióxido de silicio coloidal 500 mcg; celulosa microcristalina PH101 10 mg; estearato de magnesio vegetal 2 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro c.s.p. 170 mg; copolímero de macrogol (PEG) - alcohol polivinílico 2 mg; talco 1,375 mg; dióxido de titanio 1,25 mg; monocaprilocaprato de glicerol 200 mcg; alcohol polivinílico 175 mcg; colorante azul brillante, laca aluminica (CI 42090) 10 mcg.

1.- ¿QUÉ ES MOINEL® D 5/12,5 Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Moinel® D 5/12,5 es un medicamento que contiene dos principios activos, el bisoprolol que pertenece a un grupo de medicamentos llamados beta-bloqueantes y la hidroclorotiazida que pertenece a un grupo de medicamentos llamados diuréticos tiazídicos.

Esta asociación se utiliza para tratar la presión arterial elevada (hipertensión esencial) en los casos en los que el tratamiento con bisoprolol o hidroclorotiazida por sí solos haya resultado insuficiente.

2.- ANTES DE USAR MOINEL® D 5/12,5

No tome Moinel® D 5/12,5:

- Si es alérgico al bisoprolol, a la hidroclorotiazida, a otras tiazidas, a las sulfonamidas o a alguno de los excipientes.
- Si tiene insuficiencia cardíaca aguda.
- Si tiene shock cardiogénico (enfermedad cardíaca grave que produce pulso débil y acelerado, disminución de la presión arterial, piel fría sudorosa, debilidad y desvanecimientos).
- Si tiene problemas del ritmo cardíaco.
- Si tiene latidos cardíacos muy lentos antes de iniciar el tratamiento.
- Si tiene acidosis metabólica.
- Si tiene espasmos de los músculos de las vías respiratorias (por ejemplo, asma bronquial grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave).

- Si tiene problemas de circulación (que pueden hacer que los dedos de las manos y los pies se pongan pálidos o azules).
- Si tiene feocromocitoma (tumor de la glándula suprarrenal) que no está siendo tratado.
- Si tiene insuficiencia renal grave.
- Si tiene insuficiencia hepática, pérdida del conocimiento (coma y pre-coma hepático) o problemas hepáticos graves.
- Si tiene una deficiencia de potasio (hipopotasemia) que no responde al tratamiento, una deficiencia de sodio grave (hiponatremia grave) o un aumento de la cantidad de calcio en la sangre (hipercalcemia).
- Si tiene gota.

Tenga especial cuidado con Moinel® D 5/12,5 y ante cualquier duda consulte a su médico:

- Si tiene insuficiencia cardíaca estable.
- Si padece asma bronquial o una enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias que le cause dificultad para respirar debido a un espasmo de los músculos de las vías respiratorias (broncoespasmo).
- Si va a estar bajo anestesia general (tratamiento con anestésicos inhalados).
- Si tiene un bloqueo cardíaco de primer grado (trastornos en la conducción cardíaca).
- Si tiene diabetes mellitus.
- Si tiene que ayunar durante mucho tiempo.
- Si tiene un tumor de la glándula suprarrenal (feocromocitoma).
- Si su volumen de sangre está reducido (hipovolemia).
- Si tiene insuficiencia renal o hepática.
- Si padece una enfermedad vascular periférica.
- Si tiene dolor en el pecho debido a contracciones espásticas de las arterias coronarias incluso en reposo (enfermedad llamada angina de Prinzmetal).
- Si está en tratamiento para disminuir o prevenir reacciones alérgicas o si ha tenido reacciones alérgicas graves.
- Si ha tenido psoriasis o si tiene antecedentes familiares de psoriasis.
- Si usa lentes de contacto: se debe tener en cuenta la posibilidad de que se reduzca la producción de lágrimas.
- Si tiene una glándula tiroidea hiperactiva (hipertiroidismo).
- Si la cantidad de ácido úrico en la sangre es extremadamente alta (hiperuricemia).
- Si es hipersensible a la luz solar o luz ultravioleta artificial (fotosensibilidad).
- Si experimenta una disminución de la visión o dolor ocular: estos podrían ser síntomas de un aumento de la presión en el ojo y pueden ocurrir en cuestión de horas a una semana después de tomar este medicamento. Si no se trata, puede provocar una pérdida permanente de la visión. Si anteriormente ha tenido alergia a la penicilina o sulfonamida, puede tener un mayor riesgo de desarrollarla.
- Si tiene o ha tenido cáncer de piel o si desarrolla una lesión cutánea sospechosa durante el tratamiento. El tratamiento con hidroclorotiazida, especialmente el uso prolongado en dosis altas, puede aumentar el riesgo de algunos tipos de cáncer de

piel y labios (cáncer de piel no melanoma). Proteja su piel de la exposición al sol y los rayos ultravioleta mientras usa este medicamento.

Debido a los niveles bajos de potasio en la sangre (hipopotasemia), pueden producirse los siguientes efectos adversos: alteración de la sensibilidad en las manos y pies (parestesia), parálisis, apatía, cansancio, agotamiento, debilidad muscular, aumento excesivo de gases en el tracto gastrointestinal, estreñimiento o un ritmo cardíaco alterado. La pérdida grave de potasio puede provocar parálisis de los intestinos (íleo paralítico), pérdida del conocimiento y, en casos extremos, coma.

Toma o uso de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden influir sobre Moinel® D 5/12,5o viceversa. Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando especialmente los siguientes:

- Medicamentos utilizados para tratar la diabetes o antiinflamatorios (por ej.: salicilatos, indometacina, corticosteroides).
- Otros medicamentos que pueden disminuir la presión arterial (por ej.: inhibidores de la ECA, vasodilatadores, bloqueadores de los canales de calcio como nifedipina), ciertos hipnóticos (barbitúricos), medicamentos para tratar enfermedades mentales (fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos), otros betabloqueantes (incluso en gotas).
- Medicamentos utilizados para tratar los trastornos del ritmo cardíaco (por ej.: disopiramida, quinidina, amiodarona, sotalol, bloqueadores de los canales de calcio como verapamilo o diltiazem).
- Medicamentos de acción central que pueden disminuir la presión arterial, como reserpina, alfa-metildopa, guanfacina o clonidina.
- Medicamentos utilizados para la tos, gotas para la nariz y los ojos que contienen noradrenalina o adrenalina u otras sustancias que estimulan una determinada parte del sistema nervioso (simpaticomiméticos).
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), excepto inhibidores de la MAO-B.
- Medicamentos utilizados para tratar la gota, glucósidos cardíacos, medicamentos contra la migraña que contienen ergotamina o medicamentos que provocan un aumento de la pérdida de potasio (glucocorticoides, ACTH, carbenoxolona, anfotericina B, otros medicamentos con efecto diurético como furosemida, ciertos laxantes).
- Anestésicos y relajantes musculares de tipo curare.
- Medicamentos que pueden causar torsade de pointes (una forma específica de taquicardia: ritmo cardíaco anormal con aumento de la frecuencia cardíaca) (por ej.: astemizol, eritromicina intravenosa, halofantrina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina).
- Litio, rifampicina, mefloquina, cimetidina, lidocaína, colestiramina o colestipol, parasimpaticomiméticos (incluida tacrina).
- Medicamentos utilizados para tratar el cáncer (por ej.: ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato).
- Medicamentos utilizados para disminuir el ácido úrico.

Niños y adolescentes:

Este medicamento no debe administrarse a niños y adolescentes menores de 18 años.

Embarazo y lactancia:

Si está embarazada, en período de lactancia, cree que puede estar embarazada o está planeando quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Este medicamento no se recomienda al comienzo del embarazo y no debe tomarse si está embarazada de más de 3 meses, ya que puede causar daños graves a su bebé

Pacientes con problemas en los riñones:

Es posible que su médico ajuste la dosis en caso de insuficiencia renal.

Pacientes con problemas en el hígado:

Es posible que su médico ajuste la dosis en caso de insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

Conducción y uso de máquinas:

Este medicamento puede hacer que se sienta cansado, somnoliento o mareado. Si tiene estos efectos adversos, no conduzca o utilice máquinas. Sea especialmente cauto al inicio del tratamiento, en especial con los cambios de dosis y en combinación con el alcohol.

3.- ¿CÓMO TOMAR MOINEL® D 5/12,5?

Siempre utilice este medicamento exactamente como se describe en este prospecto o como su médico le haya indicado.

Su médico determinará la dosis, cuántos comprimidos debe tomar y la duración del tratamiento. Debe tomar este medicamento por la mañana, antes, durante o después del desayuno. Trague los comprimidos con ayuda de un vaso de agua y no los mastique ni los triture.

La dosis recomendada es la siguiente: 1 comprimido al día.

Si la reducción de la presión arterial es insuficiente, la dosis puede aumentarse a 2 comprimidos.

Uso de Moinel® D 5/12,5 con los alimentos y bebidas:

Los alimentos y/o las bebidas no interfieren con este medicamento.

Si toma más Moinel® D 5/12,5 del que debiera:

Consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente. En caso de una sobredosis o una disminución aguda de la frecuencia cardíaca y/o la presión arterial, el tratamiento con este medicamento debe interrumpirse inmediatamente.

La sobredosis a menudo conduce a una supresión severa de la función cardíaca, con una frecuencia cardíaca más lenta. Los espasmos de las vías respiratorias pueden provocar problemas respiratorios. Además, la pérdida de agua puede provocar sed, debilidad y mareos, dolor muscular, colapso circulatorio, insuficiencia renal aguda, alteración del

ritmo cardíaco y, en casos extremos, estreñimiento (bloqueo) debido a un bloqueo en los intestinos.

Si olvidó tomar Moinel® D:

Si olvidó tomar una dosis, tome el comprimido tan pronto como se acuerde y reanude el esquema habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si deja de tomar Moinel® D:

No suspenda el tratamiento antes de lo indicado por su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Moinel® D 5/12,5 puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Comuníquese con su médico de inmediato si experimenta alguno de los siguientes síntomas: urticaria, dificultad para tragar o respirar, hinchazón de la cara, lengua o garganta.

Otros efectos secundarios:

- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): aumento del nivel de ácido úrico en sangre (hiperuricemia) que puede provocar ataques de gota en pacientes sensibles, aumento del nivel de lípidos en la sangre (colesterol, triglicéridos), aumento del azúcar en la sangre, presencia de azúcar en la orina, desequilibrio de líquidos y electrolitos (especialmente niveles bajos de potasio, sodio, magnesio y cloruro y niveles altos de calcio en la sangre), acidez de la sangre, mareo, dolor de cabeza, sensación de frío o entumecimiento en las manos y los pies, náuseas y vómitos, diarrea, estreñimiento.
- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 usuarios): disminución del apetito, trastornos del sueño, depresión, disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia), alteraciones en el ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca, mareos y disminución repentina de la presión arterial cuando se pone de pie (hipotensión ortostática), dificultad para respirar en pacientes que sufren espasmos de las vías respiratorias (especialmente en pacientes con asma bronquial o enfermedad obstructiva de las vías respiratorias), molestias estomacales, aumento de los niveles en la sangre de una enzima llamada amilasa, inflamación del páncreas, debilidad y calambres musculares, aumento de los niveles de creatinina y urea en la sangre.
- Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 usuarios): disminución de las plaquetas en la sangre (trombocitopenia), disminución del número de glóbulos blancos (leucopenia), pesadillas, alucinaciones, alteraciones del campo visual, disminución de la producción de lágrimas (tenga esto en cuenta si usa lentes de contacto), alteraciones auditivas, rinitis, ictericia (coloración amarillenta de la piel o los ojos), inflamación del hígado (hepatitis), aumento de las enzimas hepáticas en la sangre, reacciones cutáneas (por ejemplo, enrojecimiento de la piel, picazón), hinchazón y erupción cutánea después de la exposición a la luz hematomas en la piel o las membranas mucosas (púrpura), erupción cutánea con picazón intensa y protuberancias elevadas (urticaria), impotencia sexual.

- Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): disminución de los glóbulos blancos (agranulocitosis), inflamación de la conjuntiva del ojo (conjuntivitis), dolor de pecho, psoriasis (trastorno cutáneo recurrente con erupción cutánea seca y escamosa), empeoramiento de los síntomas de la psoriasis, erupción similar a la psoriasis (psoriasisiforme), pérdida de cabello, afección de la piel causada por su propio sistema inmunológico (lupus eritematoso cutáneo).
- Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles: cáncer de piel y labios (cáncer de piel no melanoma).

Si se presentan los siguientes síntomas, su médico puede decidir interrumpir el tratamiento: desequilibrio de electrolitos que no se puede remediar con tratamiento, descenso repentino de la presión arterial al ponerse de pie (hipotensión ortostática), reacciones hipersensibles, quejas graves del tracto digestivo, trastornos del sistema nervioso central, inflamación del páncreas (pancreatitis) que causa dolor abdominal y de espalda severo, número reducido de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, inflamación de la vesícula biliar, inflamación de los vasos sanguíneos, empeoramiento de la miopía preexistente, insuficiencia renal.

Si experimenta efectos secundarios, consulte a su médico o farmacéutico. Esto también se aplica a los posibles efectos adversos no enumerados en este prospecto.

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los Centros de Toxicología o concurra al hospital más cercano:

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

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

5.- CONSERVACIÓN DE MOINEL® D

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente. Variación admitida entre 15°C y 25°C.

No retirar del envase hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

6.- PRESENTACIONES

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

"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> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

Certificado N°:

Fecha de última revisión: .../.../....

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Directora Técnica: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.



KELMAN Rosana Laura
CUIL 23149766634



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE PROSPECTO
MOINEL® D 5/12,5
BISOPROLOL FUMARATO 5 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimidos recubierto contiene:

Bisoprolol Fumarato	5 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg

Excipientes: almidón de maíz 10 mg; dióxido de silicio coloidal 500 mcg; celulosa microcristalina PH101 10 mg; estearato de magnesio vegetal 2 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro c.s.p. 170 mg; copolímero de macrogol (PEG) - alcohol polivinílico 2 mg; talco 1,375 mg; dióxido de titanio 1,25 mg; monocaprilocaprato de glicerol 200 mcg; alcohol polivinílico 175 mcg; colorante azul brillante, laca aluminica (CI 42090) 10 mcg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: agentes betabloqueantes, selectivos y tiazidas.

Código ATC: C07BB07.

INDICACIONES

Pacientes con hipertensión que han respondido inadecuadamente a la monoterapia con bisoprolol o hidroclorotiazida.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica:

Bisoprolol: es un bloqueador de los receptores beta, que ocupa una posición intermedia en cuanto a propiedades lipofílicas e hidrofílicas. El bisoprolol tiene una selectividad beta₁ pronunciada (cardioselectiva) sin actividad simpaticomimética intrínseca (ISA) y sin actividad estabilizadora de membrana clínicamente relevante.

Dependiendo del tono simpático, el bisoprolol puede disminuir la frecuencia cardíaca, la contractilidad, velocidad de conducción AV y la actividad de la renina plasmática. Debido al bloqueo de los receptores β₂, el bisoprolol puede provocar un ligero aumento del tono del músculo liso.

Hidroclorotiazida: es un derivado de la benzotiadiazina, que aumenta principalmente la excreción de electrolitos y, en segundo lugar, la diuresis por unión osmótica del agua.

La hidroclorotiazida inhibe predominantemente la absorción del sodio en los túbulos distales, de manera que, como máximo se excreta alrededor del 15% del sodio que pasa por la filtración glomerular. El alcance de la excreción de los cloruros, corresponde aproximadamente a esta excreción de sodio.

La hidroclorotiazida también provoca un incremento de la excreción de potasio que se determina esencialmente por la secreción de potasio en los túbulos distales y en el túbulo colector (aumento del intercambio entre los iones de sodio y potasio). El efecto salurético

o diurético de la hidroclorotiazida no se modifica de forma significativa por la acidosis o la alcalosis.

El porcentaje de filtración glomerular se disminuye al principio en pequeña medida. Durante la terapia a largo plazo con hidroclorotiazida, la excreción de calcio por los riñones se reduce, con lo que se puede producir una hipercalcemia.

La hidroclorotiazida tiene un efecto antihipertensivo en pacientes hipertensos. Hasta ahora, el mecanismo no se ha dilucidado lo suficiente. Se discute, entre otras cosas, que los diuréticos tiazídicos reducen el tono de los vasos sanguíneos a través de una disminución de la concentración de sodio en la pared de los vasos y así reducen la respuesta a la noradrenalina.

En pacientes con insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min y/o creatinina sérica por encima de 1,8 mg/100 ml) la hidroclorotiazida es prácticamente inefectiva. En pacientes con diabetes insípida renal y ADH-sensible, la hidroclorotiazida tiene un efecto antidiurético.

Cáncer de piel no-melanoma (CPNM): con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre la hidroclorotiazida (HCTZ) y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de carcinoma basocelular (CBC) y 8.629 casos de carcinoma de células escamosas (CCE) emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~ 25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~ 100.000 mg).

Farmacocinética:

Bisoprolol

Absorción: después de la administración oral, el bisoprolol se absorbe casi por completo ($> 90\%$). Hasta un 10% de la dosis se inactiva como resultado del metabolismo de primer paso hepático. La alta tasa de absorción y el pequeño efecto de primer paso dan como resultado una biodisponibilidad absoluta del 88%. El bisoprolol se puede tomar en ayunas o con el desayuno sin afectar la absorción. La biodisponibilidad es la misma en ambos casos. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan entre 1 y 3 horas después de la administración.

Distribución: el bisoprolol se une aproximadamente en un 30% a las proteínas plasmáticas. La farmacocinética de bisoprolol no se ve afectada por cambios fisiopatológicos en las proteínas plasmáticas, por ejemplo, $\alpha 1$ -glucoproteínas.

Dado que el bisoprolol es solo moderadamente lipofílico, el bisoprolol tiene un volumen de distribución de 226 ± 11 L/kg ($x \pm SEM$) con baja unión a proteínas plasmáticas.

Biotransformación y eliminación: se elimina igualmente por dos vías de excreción: el 50% es metabolizado por el hígado a metabolitos inactivos y luego excretado por los riñones. El otro 50% se excreta inalterado por los riñones.

El bisoprolol se elimina del plasma con una vida media de 10 a 12 horas.

Dada la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC, en estado de equilibrio, el producto en combinación con hidroclorotiazida y el monoproducto son bioequivalentes.

Hidroclorotiazida

Absorción: aproximadamente el 80% de la hidroclorotiazida se absorbe en el tracto gastrointestinal después de la administración oral. La disponibilidad sistémica es del 71% \pm 15.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es del 64%; el volumen relativo de distribución es de 0,5 a 1,1 L/kg.

Biotransformación y eliminación: n sujetos sanos, la hidroclorotiazida se excreta inalterada en más del 95% por los riñones.

La vida media de eliminación es de 2,5 horas con función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos generalmente se alcanzan después de 2 a 5 horas. Este período se alarga cuando la función renal está alterada y es de aproximadamente 20 horas en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

El efecto diurético comienza en 1 a 2 horas y dura de 10 a 12 horas, según la dosis; el efecto antihipertensivo dura hasta 24 horas.

Datos preclínicos sobre seguridad: no se ha demostrado que el bisoprolol e hidroclorotiazida sean perjudiciales para los seres humanos en los estudios de toxicidad preclínicos estándar (estudios de toxicidad a largo plazo, mutagenicidad, genotoxicidad o carcinogenicidad). Al igual que otros betabloqueantes, el bisoprolol en dosis altas en estudios con animales causó un efecto tóxico en la madre animal (reducción de la ingesta de alimentos y pérdida de peso) y en el embrión y/o feto (aumento de la tasa de aborto espontáneo tardío, disminución del peso al nacer, retraso físico desarrollo hasta el final de la lactancia). Sin embargo, no hubo evidencia de que el bisoprolol o la hidroclorotiazida tengan un efecto teratogénico. No se observó un aumento de la toxicidad después de la coadministración de los dos ingredientes activos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se recomienda un ajuste de dosis individual con cada componente por separado. Si es clínicamente apropiado, se puede considerar un cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

La dosis habitual es de 5 mg de bisoprolol y 12,5 mg de hidroclorotiazida una vez al día.

Si la presión arterial no se reduce lo suficiente, la dosis puede aumentarse a 10 mg de bisoprolol y 25 mg de hidroclorotiazida una vez al día.

Función renal alterada: en insuficiencia renal leve a moderada, se reduce la eliminación del componente hidroclorotiazida, por tanto, puede tener que administrarse una dosis más baja

Pacientes de edad avanzada: por lo general, no se requiere un ajuste de dosis.

Pacientes pediátricos: no se recomienda el uso de este medicamento en los niños.

Método de administración: los comprimidos deben tomarse por la mañana, con o sin comida. Deben tragarse enteros con un poco de líquido y no deben masticarse.

Duración del tratamiento: después de un uso prolongado, el tratamiento debe retirarse gradualmente (reducir a la mitad la dosis durante 7-10 días), especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica, ya que la interrupción brusca del tratamiento puede provocar un empeoramiento agudo de la enfermedad del paciente.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos, otras tiazidas, sulfonamidas o alguno de los excipientes.
- Insuficiencia cardíaca aguda o durante la insuficiencia cardíaca descompensada que requiera tratamiento con inotrópicos intravenosos.
- Shock cardiogénico.
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado (sin marcapasos).
- Síndrome del seno enfermo.
- Bloqueo sinoauricular.
- Bradicardia sintomática.
- Asma bronquial grave.
- Etapas avanzadas de enfermedad vascular periférica o síndrome de Raynaud.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- Insuficiencia renal grave con oliguria o anuria (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min y/o creatinina sérica superior a 159 $\mu\text{mol/l}$).
- Glomerulonefritis aguda.
- Coma y precoma hepático, insuficiencia hepática grave.
- Hipopotasemia resistente a la terapia.
- Hiponatremia severa.
- Hipercalcemia.
- Gota.

ADVERTENCIAS

- El tratamiento con betabloqueantes (por ej.: bisoprolol) no debe interrumpirse bruscamente a menos que se considere necesario, ya que la interrupción brusca del tratamiento puede provocar un deterioro agudo del estado del paciente, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica.
- El componente hidroclorotiazida puede producir un desequilibrio de electrolitos y líquidos, en particular hipopotasemia e hiponatremia, así como hipomagnesemia, hipocloremia e hipercalcemia después de un tratamiento continuo a largo plazo.
- La hipopotasemia puede causar arritmias graves y, en algunos casos, provocar una torsades de pointes letal.
- La alcalosis metabólica puede empeorar como resultado de los desequilibrios de líquidos y electrolitos.
- El beneficio completo de los diuréticos tiazídicos solo se puede lograr si la función renal es normal o casi normal (niveles de creatinina sérica por debajo de 220 $\mu\text{mol/l}$ en adultos). La disminución transitoria de la función renal no es relevante en

pacientes con función renal normal, pero puede exacerbar la insuficiencia renal preexistente.

- En los ancianos, todas las contraindicaciones deben cumplirse estrictamente. Los pacientes de edad avanzada deben comenzar con una dosis baja y ser controlados cuidadosamente.
- El riesgo de ataques de gota puede aumentar en pacientes con hiperuricemia. La dosis debe ajustarse en función de los niveles de ácido úrico.
- Al igual que otros betabloqueantes, el bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. Esto también se aplica a los tratamientos de desensibilización. El tratamiento con epinefrina no siempre produce el efecto terapéutico esperado.
- Los pacientes con psoriasis o antecedentes de psoriasis solo deben usar betabloqueantes (como bisoprolol) después de una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo.
- En pacientes con feocromocitoma, no se deben administrar betabloqueantes hasta después del bloqueo de los receptores alfa.
- El bisoprolol puede reducir la secreción de lágrimas. Se debe advertir a los usuarios de lentes de contacto sobre esto.
- Fotosensibilidad: en raras ocasiones, se han producido reacciones de fotosensibilidad a los diuréticos tiazídicos. Si se producen reacciones de fotosensibilidad durante el tratamiento, se recomienda interrumpirlo. Si es necesario un tratamiento, se recomienda proteger las partes del cuerpo expuestas al sol o luz ultravioleta artificial.
- El tratamiento prolongado continuo con hidroclorotiazida puede provocar alteraciones de los líquidos y electrolitos, en particular hipopotasemia e hiponatremia, pero también hipomagnesemia, hipocloremia e hipercalcemia. La hipopotasemia facilita el desarrollo de arritmias graves, en particular torsades de pointes, que pueden ser fatales.
- Durante el tratamiento a largo plazo, se deben controlar regularmente los electrolitos séricos (especialmente potasio, sodio y calcio), creatinina y urea, lípidos séricos (colesterol y triglicéridos), ácido úrico y azúcar en sangre.
- Miopía aguda y glaucoma de ángulo secundario: la hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una respuesta idiosincrásica que produce miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen una disminución aguda de la agudeza visual o dolor ocular agudo y, por lo general, ocurren entre horas y semanas después de comenzar el tratamiento. El glaucoma agudo no tratado puede provocar una pérdida permanente de la visión.
El tratamiento principal consiste en interrumpir la hidroclorotiazida lo antes posible. Si no se controla la presión intraocular, se debe considerar el tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma de ángulo agudo incluyen antecedentes de alergia a la sulfonamida o la penicilina.
- Cáncer de piel no melanoma (NMSC): en dos estudios epidemiológicos basados en datos daneses, se ha observado un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma (CPNM) [carcinoma de células basales (BCC) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con la exposición a una dosis acumulativa creciente de hidroclorotiazida

(HCTZ). La acción fotosensibilizante de HCTZ podría actuar como un mecanismo potencial para NMSC.

Se debe informar a los pacientes que toman HCTZ sobre el riesgo de CPNM y se les debe recomendar que se revisen la piel con regularidad para detectar nuevas lesiones y que informen inmediatamente sobre las lesiones cutáneas sospechosas. Se deben recomendar posibles medidas preventivas como la exposición limitada a la luz solar y los rayos ultravioleta y, en caso de exposición, se debe recomendar una protección adecuada a los pacientes para minimizar el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones cutáneas sospechosas deben investigarse de inmediato, posiblemente incluyendo el examen histológico de las biopsias. También puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que previamente han tenido CPNM.

- Durante el tratamiento, los pacientes deben asegurarse de una ingesta adecuada de líquidos y alimentos ricos en potasio (por ej.: bananas, verduras, frutos secos) para compensar el aumento de la pérdida de potasio. La pérdida de potasio se puede limitar o prevenir mediante el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio.

PRECAUCIONES

- Particularmente en los siguientes casos, se requiere un control médico cuidadoso:
 - Insuficiencia cardíaca: el tratamiento debe iniciarse con la fase de titulación de dosis recomendada.
 - Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias).
 - Coadministración de agentes anestésicos por inhalación.
 - Diabetes mellitus: los síntomas de la hipoglucemia pueden enmascarse
 - Ayuno estricto.
 - Terapia de desensibilización continua.
 - Bloqueo AV de primer grado.
 - Angina de Prinzmetal.
 - Enfermedad vascular periférica (al comienzo del tratamiento, los síntomas pueden empeorar).
 - Anestesia general: en pacientes sometidos a anestesia general, los betabloqueantes reducen la aparición de arritmias e isquemia miocárdica durante el inicio de la anestesia, durante la intubación y posoperatoriamente. Actualmente se recomienda no interrumpir el tratamiento con betabloqueantes existente antes de la cirugía. El anestesista debe ser consciente del bloqueo beta, ya que esto puede dar lugar a interacciones potenciales con otros fármacos que produzcan bradiarritmia, atenuación de la taquicardia refleja y reducción de la capacidad refleja para compensar la pérdida de sangre. Si se considera necesario suspender el betabloqueante antes de la cirugía, debe hacerlo de forma gradual y completarse aproximadamente 48 horas antes de la anestesia.
 - Hipovolemia.
 - Disfunción hepática.
- Aunque los betabloqueantes cardioselectivos pueden tener menos efecto sobre la función pulmonar que los betabloqueantes no selectivos, como todos los

betabloqueantes, deben evitarse en pacientes con enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, a menos que existan razones clínicas muy convincentes para su uso. El asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas que pueden causar molestias también deben recibir broncodilatadores. En algunos asmáticos, la resistencia de las vías respiratorias puede aumentar y, por lo tanto, es posible que sea necesario aumentar la dosis de simpaticomiméticos β_2 .

- El tratamiento con betabloqueantes puede enmascarar los síntomas de la tirotoxicosis.
- Se han notificado casos de colecistitis aguda en pacientes con colelitiasis.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Debe tenerse en cuenta que ciertos medicamentos pueden verse afectados por la disminución de los niveles séricos de potasio.

Combinaciones que no se recomiendan:

- Bloqueadores de los canales de calcio como verapamilo y, en menor medida, diltiazem: presentan una influencia negativa sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes que toman betabloqueantes puede resultar en hipotensión severa y bloqueo AV.
- Agentes antihipertensivos de acción central como la clonidina y otros (por ej.: metildopa, moxonidina, reserpina): la terapia combinada con agentes antihipertensivos de acción central puede exacerbar la insuficiencia cardíaca al disminuir el tono simpático central (frecuencia cardíaca y gasto cardíaco más bajos, vasodilatación). La interrupción brusca, especialmente antes de suspender el betabloqueante, puede aumentar el riesgo de "hipertensión de rebote".
- Litio: la asociación bisoprolol/hidroclorotiazida puede potenciar los efectos cardiotóxicos y neurotóxicos del litio al reducir la excreción de litio.

Combinaciones que deben usarse con precaución:

- Bloqueadores de los canales de calcio del tipo dihidropiridina (por ej.: nifedipina): aumento del riesgo de hipotensión, especialmente al inicio del tratamiento. El tratamiento concomitante con betabloqueantes puede provocar insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca latente.
- El uso concomitante con otros agentes antihipertensivos o con otros fármacos con efecto antihipertensivo puede aumentar el riesgo de hipotensión.
- Inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II: existe riesgo de una disminución significativa de la presión arterial y/o insuficiencia renal aguda al iniciar el tratamiento con inhibidores de la ECA en pacientes con depleción de sodio preexistente (especialmente en pacientes con estenosis de la arteria renal).
Si el tratamiento previo con diuréticos ha causado depleción de sodio, el diurético debe suspenderse durante 3 días antes de comenzar el tratamiento con un inhibidor de la ECA o el tratamiento con un inhibidor de la ECA debe iniciarse en una dosis baja.
- Antiarrítmicos de clase I (por ej.: disopiramida, quinidina, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular y el efecto inotrópico negativo.

- Antiarrítmicos de clase III (por ej.: amiodarona): el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular puede aumentar.
- Otros antiarrítmicos que pueden inducir torsades de pointes. Se debe tener en cuenta que la hipopotasemia puede promover también la torsades de pointes. La hipopotasemia debe evitarse y corregirse si es necesario. Debe controlarse el intervalo QT. En caso de torsades de pointes, no se deben administrar fármacos antiarrítmicos.
- Fármacos no antiarrítmicos que pueden conducir a torsades de pointes: astemizol, eritromicina intravenosa, halofantrina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina y vincamina. En caso de hipopotasemia, se deben utilizar fármacos que no provoquen torsades de pointes.
- Parasimpaticomiméticos (incluida la tacrina): la posible prolongación del tiempo de conducción AV aumenta el riesgo de bradicardia.
- La reserpina, la α -metildopa o la guanfacina pueden causar caídas severas de la presión arterial y la frecuencia cardíaca o una conducción lenta.
- Otros betabloqueantes, incluidos los administrados por vía tópica (por ej.: en colirios para el tratamiento del glaucoma), tienen un efecto aditivo.
- Insulina y agentes hipoglucemiantes orales: el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede enmascarar los síntomas de la hipoglucemia.
- Anestésicos: producen reducción de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión. El bloqueo beta continuo reduce el riesgo de arritmia durante el inicio de la anestesia y la intubación. Se debe informar al anestesista sobre el tratamiento con betabloqueantes.
- Glucósidos digitálicos: producen aumento del tiempo de conducción auriculoventricular y disminución de la frecuencia cardíaca. Si se desarrolla hipopotasemia y/o hipomagnesemia durante el tratamiento con bisoprolol/hidroclorotiazida, el miocardio puede volverse más sensible a los glucósidos cardíacos, lo que aumenta el efecto y los efectos secundarios debido a los glucósidos.
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): pueden reducir el efecto hipotensor. En pacientes que desarrollan hipovolemia. El uso concomitante de AINEs puede provocar insuficiencia renal aguda.
- Derivados de ergotamina: producen mayor riesgo de alteración de la circulación sanguínea periférica.
- Simpaticomiméticos beta: la combinación con bisoprolol puede reducir el efecto de ambos agentes. Es posible que se requiera una dosis más alta de adrenalina en el tratamiento de reacciones alérgicas.
- Simpaticomiméticos que activan los receptores adrenérgicos beta y alfa (por ej.: adrenalina y noradrenalina): la combinación con bisoprolol puede provocar un aumento de la presión arterial y un aumento de la claudicación intermitente. Estas interacciones se consideran más probables con los betabloqueantes no selectivos.
- Antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas y otros agentes antihipertensivos: producen una acción antihipertensiva potenciada.
- Rifampicina: disminuye la vida media del bisoprolol, posiblemente debido a la inducción de enzimas hepáticas metabolizadoras. Por lo general, no es necesario ajustar la dosis.

- Los efectos de los agentes reductores del ácido úrico pueden reducirse con la administración concomitante de bisoprolol/hidroclorotiazida.
- Puede producirse un aumento de la pérdida de potasio con el uso concomitante de glucocorticoides, ACTH, carbenoxolona, anfotericina B, furosemida o laxantes.
- El efecto de los relajantes musculares que contienen curare puede potenciarse o prolongarse cuando se utilizan concomitantemente con bisoprolol/hidroclorotiazida.
- Citostáticos (por ej.: ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato): se espera que se produzca un aumento de la toxicidad en la médula ósea.
- Colestiramina, colestipol: reducen la absorción del componente hidroclorotiazida.
- Metildopa: se han notificado algunos casos de hemólisis debido a la formación de anticuerpos frente a hidroclorotiazida.

Combinaciones a considerar:

- Corticosteroides: producen un efecto antihipertensivo reducido.
- Mefloquina: produce mayor riesgo de bradicardia.
- Inhibidores de la mono-amino oxidasa (excepto inhibidores de la MAO B): producen un aumento del efecto antihipertensivo de los betabloqueantes y riesgo de crisis hipertensiva.
- Salicilatos: cuando se administra en dosis altas, los efectos tóxicos de los salicilatos sobre el sistema nervioso central pueden aumentar.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Bisoprolol: tiene efectos farmacológicos que pueden provocar efectos nocivos en el embarazo y/o en el feto/recién nacido. En general, los betabloqueantes reducen el flujo sanguíneo placentario, esto se ha asociado con retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos secundarios (por ej.: hipoglucemia y bradicardia) en el feto y en el recién nacido. Si es necesario el tratamiento con betabloqueantes, se prefieren los bloqueadores de los receptores adrenérgicos selectivos beta1.

Hidroclorotiazida: existe una experiencia limitada con el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Según la eficacia farmacológica de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede interferir con la perfusión fetoplacentaria y provocar efectos fetales y neonatales como ictericia, desequilibrio electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe usarse para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preeclampsia, ya que presenta el riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria sin tener un efecto positivo en el cuadro clínico.

No debe usarse para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en el raro caso de que no sea posible ningún otro tratamiento.

Lactancia: las mujeres en período de lactancia no deben utilizar bisoprolol/hidroclorotiazida. El fumarato de bisoprolol puede excretarse en la leche materna. La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Los diuréticos tiazídicos utilizados en dosis altas para la diuresis intensa pueden disminuir la producción de leche.

Fertilidad: no hay datos sobre el uso de la preparación combinada y el efecto sobre la fertilidad en humanos. En estudios con animales, bisoprolol e hidroclorotiazida no mostraron efectos negativos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: bisoprolol/hidroclorotiazida no tiene ningún efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, o éste es insignificante. Sin embargo, las diferencias individuales en la respuesta al fármaco pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Esto debe tenerse en cuenta, especialmente al inicio del tratamiento, después de un cambio de medicación y en combinación con alcohol.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencias que se utiliza a continuación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), Muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Frecuencia no conocida: cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas). En base a los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se observó una relación dosis-dependiente acumulada entre HCTZ y NMSC.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático (raras): leucopenia, trombocitopenia; (muy raras): agranulocitosis.

Trastornos del metabolismo y la nutrición (frecuentes): hiperglucemia, hiperuricemia, desequilibrio de líquidos y electrolitos (especialmente hipopotasemia ** e hiponatremia, pero también hipomagnesemia, hipocloremia e hipercalcemia); (poco frecuentes): pérdida de apetito; (muy raras): alcalosis metabólica.

Desórdenes mentales (poco frecuentes): depresión, alteraciones del sueño; (raras): pesadillas, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso (frecuentes): mareos *, dolor de cabeza *.

Trastornos oculares (raras): disminución del líquido lagrimal (importante si el paciente usa lentes de contacto).

Alteraciones visuales (muy raras): conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto (raras): trastornos de la audición.

Enfermedades del corazón (poco frecuentes): bradicardia, alteración de la conducción AV, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares (frecuentes): sensación de frío o entumecimiento en las extremidades; (poco frecuentes): hipotensión ortostática; (raras): síncope.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (poco frecuentes): broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de EPOC; (raras): rinitis alérgica; (frecuencia no conocida): enfermedad pulmonar intersticial.

Desórdenes gastrointestinales (frecuentes): náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento; (poco frecuentes): malestar abdominal, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares (raras): hepatitis, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (raras): reacciones de hipersensibilidad (prurito, sofocos, erupción cutánea, fotodermatitis, púrpura, urticaria); (muy raras): los betabloqueantes pueden desencadenar o empeorar la psoriasis o causar una erupción similar a la psoriasis, alopecia o lupus eritematoso cutáneo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (poco frecuentes): debilidad muscular y calambres musculares.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama (raras): impotencia.

Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio (frecuentes): fatiga; (poco frecuentes): astenia*; (muy raras): dolor de pecho.

Investigación (frecuentes): aumento de triglicéridos y colesterol, glucosuria; (poco frecuentes): aumento de amilasas, aumento reversible de creatinina y urea séricas; (raras): aumento de las enzimas hepáticas (AST, ALAT).

* Estos síntomas ocurren principalmente al comienzo del tratamiento. Suelen ser leves y suelen desaparecer en 1 a 2 semanas.

** Nota especial: los signos clínicos de hipopotasemia incluyen fatiga, agotamiento, debilidad muscular, parestesia, paresias, apatía, adinamia del músculo liso asociada con estreñimiento, meteorismo o arritmias cardíacas, íleo paralítico, alteración de la conciencia, coma y cambios en el ECG.

El tratamiento debe suspenderse en los siguientes casos: desequilibrio electrolítico resistente a la terapia, desregulación ortostática, reacciones de hipersensibilidad, molestias gastrointestinales, trastornos del SNC, pancreatitis, hemograma alterado (anemia, leucopenia, trombocitopenia), colecistitis aguda, vasculitis, empeoramiento de la miopía preexistente, nivel de creatinina sérica superior a 159 $\mu\text{mol/l}$ o aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min.

SOBREDOSIFICACIÓN

Bisoprolol: los síntomas de sobredosis son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda, hipoglucemia y alteraciones de la conducción del ECG. Existe una amplia variación interindividual en la sensibilidad a una sola dosis alta de bisoprolol. Es probable que los pacientes con insuficiencia cardíaca sean muy sensibles.

La bradicardia por sobredosis se trata con atropina (1 mg a 2 mg por vía intravenosa), isoprenalina o temporalmente un marcapasos. La caída de la presión arterial se trata con líquidos intravenosos y posiblemente vasopresores como las catecolaminas. El broncoespasmo se puede tratar con teofilina, derivados de teofilina o simpaticomiméticos beta.

Si ha pasado poco tiempo (0-2 horas) desde la sobredosis, se puede considerar el uso de carbón activado y lavado gástrico. Se deben controlar la frecuencia cardíaca, la presión arterial, los electrolitos y el equilibrio de glucosa. Los datos limitados sugieren que el bisoprolol es difícilmente dializable.

Hidroclorotiazida: el cuadro clínico de una sobredosis aguda o crónica de hidroclorotiazida depende del grado de pérdida de líquidos y electrolitos. Los síntomas más comunes son: mareos, náuseas, somnolencia, hipovolemia, hipotensión, hipopotasemia.

No hay datos suficientes sobre la medida en que se elimina la hidroclorotiazida mediante hemodiálisis.

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

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

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente. Variación admitida entre 15°C y 25°C.

No retirar del envase hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Producido por Química Montpellier S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Fecha de última revisión: .../.../....



KELMAN Rosana Laura
CUIL 23149766634



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

Blister x 10 u

MOINEL D 5/12,5
BISOPROLOL FUMARATO 5 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg

Industria Argentina

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:



KELMAN Rosana Laura
CUIL 23149766634



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

Blister x 15 u

MOINEL D 5/12,5
BISOPROLOL FUMARATO 5 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg

Industria Argentina

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:



KELMAN Rosana Laura
CUIL 23149766634



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

MOINEL D 5/12,5
BISOPROLOL FUMARATO 5 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Condición de Venta: Venta bajo receta

Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 15 comprimidos recubiertos.

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Bisoprolol Fumarato.....5 mg

Hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes: almidón de maíz 10 mg; dióxido de silicio coloidal 500 mcg; celulosa microcristalina PH101 10 mg; estearato de magnesio vegetal 2 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro c.s.p. 170 mg; copolímero de macrogol (PEG) - alcohol polivinílico 2 mg; talco 1,375 mg; dióxido de titanio 1,25 mg; monocaprilocaprato de glicerol 200 mcg; alcohol polivinílico 175 mcg; colorante azul brillante, laca aluminica (CI 42090) 10 mcg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

**CONSERVAR EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE.
VARIACIÓN ADMITIDA ENTRE 15 °C Y 25 °C.**

No retirar del envase hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Producido por QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"



Certificado N°:

KELMAN Rosana Laura
CUIL 23149766634



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

MOINEL D 5/12,5
BISOPROLOL FUMARATO 5 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Condición de Venta: Venta bajo receta

Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Bisoprolol Fumarato.....5 mg

Hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes: almidón de maíz 10 mg; dióxido de silicio coloidal 500 mcg; celulosa microcristalina PH101 10 mg; estearato de magnesio vegetal 2 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro c.s.p. 170 mg; copolímero de macrogol (PEG) - alcohol polivinílico 2 mg; talco 1,375 mg; dióxido de titanio 1,25 mg; monocaprilocaprato de glicerol 200 mcg; alcohol polivinílico 175 mcg; colorante azul brillante, laca aluminica (CI 42090) 10 mcg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

**CONSERVAR EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE.
VARIACIÓN ADMITIDA ENTRE 15 °C Y 25 °C.**

No retirar del envase hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Producido por QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"



Certificado N°:

KELMAN Rosana Laura
CUIL 23149766634



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

MOINEL D 5/12,5
BISOPROLOL FUMARATO 5 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Condición de Venta: Venta bajo receta

Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Bisoprolol Fumarato.....5 mg

Hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes: almidón de maíz 10 mg; dióxido de silicio coloidal 500 mcg; celulosa microcristalina PH101 10 mg; estearato de magnesio vegetal 2 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro c.s.p. 170 mg; copolímero de macrogol (PEG) - alcohol polivinílico 2 mg; talco 1,375 mg; dióxido de titanio 1,25 mg; monocaprilocaprato de glicerol 200 mcg; alcohol polivinílico 175 mcg; colorante azul brillante, laca aluminica (CI 42090) 10 mcg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

**CONSERVAR EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE.
VARIACIÓN ADMITIDA ENTRE 15 °C Y 25 °C.**

No retirar del envase hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Producido por QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"



Certificado N°:

KELMAN Rosana Laura
CUIL 23149766634



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

13 de mayo de 2024

DISPOSICIÓN N° 3015

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60135

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000216-23-9

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg - BISOPROLOL FUMARATO 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

677755



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 13 DE MAYO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 3015

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60135

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: QUIMICA MONTPELLIER S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6280

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: MOINEL D 5/12,5

Nombre Genérico (IFA/s): HIDROCLOROTIAZIDA - BISOPROLOL FUMARATO

Concentración: 12,5 mg - 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg - BISOPROLOL FUMARATO 5 mg
--

Excipiente (s)

ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 2 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 101) 10 mg NÚCLEO 1
FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO CSP 170 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 500 mcg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ 10 mg NÚCLEO 1
TALCO 1,375 mg CUBIERTA 1
GLICEROL MONOCAPRIL CAPRATO 200 mcg CUBIERTA 1
COLORANTE AZUL BRILLANTE, LACA ALUMINICA (CI 42090) 10 mcg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 175 mcg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,25 mg CUBIERTA 1
COPOLIMERO DE ALCOHOL POLIVINILICO Y MACROGOL 2 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) ANTI UV

Contenido por envase primario: PRESENTACIÓN X 15: BLISTER CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACIÓN X 30: BLISTER CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS O BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACIÓN X 60: BLISTER CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS O BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN X 15: ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLISTERS POR 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACIÓN X 30: ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTERS POR 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS O ESTUCHE CONTENIENDO 3 BLISTERS POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACIÓN X 60: ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLISTERS CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS O ESTUCHE CONTENIENDO 6 BLISTERS POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Presentaciones: 15, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE. VARIACIÓN ADMITIDA ENTRE 15°C Y 25°C. NO RETIRAR DEL ENVASE HASTA EL MOMENTO DE USO.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C07BB07

Acción terapéutica: Agentes betabloqueantes, selectivos y tiazidas.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Pacientes con hipertensión que han respondido inadecuadamente a la monoterapia con bisoprolol o hidroclorotiazida.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONTEPELLIER S.A	242/18	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONTPELLIER S.A.	242/18	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONTPELLIER S.A.	242/18	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000216-23-9



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA