



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 4041

BUENOS AIRES, 11 DE JUNIO DE 2014.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000425-13-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BALIARDA 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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 4041

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 GENERAL 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 4041

medicinal de nombre comercial NIDIB D y nombre/s genérico/s NEBIVOLOL - HIDROCLOROTIAZIDA, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 05/12/2013 13:24:19, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF - 05/12/2013 13:24:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 05/12/2013 13:24:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 05/12/2013 13:24:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 05/12/2013 13:24:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 05/12/2013 13:24:19.

ARTÍCULO 3°.- 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 4°.- 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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 4041

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTÍCULO 6°.- 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° 1-0047-0001-000425-13-1



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto
NIDIB D 5/12,5 – 5/25
NEBIVOLOL
HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

FÓRMULA

Nidib D 5/12,5

Cada comprimido recubierto contiene:

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato) 5 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa en polvo, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca aluminica rojo punzó al 21%, c.s.p. 1 comprimido.

Nidib D 5/25

Cada comprimido recubierto contiene:

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato) 5 mg, Hidroclorotiazida 25 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa en polvo, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca aluminica rojo punzó al 21%, c.s.p. 1 comprimido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo (bloqueante beta - adrenérgico selectivo). Diurético (tiazídico) (Código ATC: C07BB)

INDICACIONES:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en pacientes que no hayan respondido adecuadamente a la monoterapia con neбиволol. Esta asociación fija no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Nebivolol:

Nebivolol se compone de una mezcla racémica de dos estereoisómeros, SRRR-neбиволol (o d-neбиволol) y RSSS-neбиволol (o l-neбиволol), y combina dos actividades farmacológicas:

- actúa como antagonista competitivo y selectivo de los receptores beta-adrenérgicos, a través del enantiómero d-neбиволol
- ejerce una leve acción vasodilatadora, debido a una interacción con la vía de L-arginina/óxido nítrico.



BALIARDA S.A.

En pacientes metabolizadores rápidos, tratados con dosis ≥ 10 mg de nebivolol, la acción beta-bloqueante es selectiva sobre los receptores β_1 . En los pacientes metabolizadores lentos y con dosis más elevadas, nebivolol inhibe tanto los receptores β_1 como los β_2 .

Nebivolol carece de actividad simpaticomimética intrínseca y no posee acción estabilizadora de membrana. A dosis terapéuticas, nebivolol carece de acción α -bloqueante.

Estudios *in vitro* e *in vivo* en animales han demostrado que nebivolol carece de actividad simpaticomimética intrínseca y a dosis farmacológicas, no posee acción estabilizadora de membrana.

En individuos normotensos y en pacientes hipertensos, dosis únicas y repetidas de nebivolol reducen el ritmo cardíaco y la presión sanguínea en reposo y durante el ejercicio. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento crónico.

El nebivolol reduce la resistencia vascular periférica, durante el tratamiento agudo y crónico de pacientes hipertensos. A pesar de la reducción de la frecuencia cardíaca, la reducción del gasto cardíaco (tanto en reposo como durante el ejercicio) puede verse limitada debido a un aumento del volumen sistólico.

En pacientes hipertensos, nebivolol aumenta la respuesta vascular a acetilcolina mediada por óxido nítrico, la cual está disminuida en pacientes con disfunción endotelial.

En voluntarios sanos, nebivolol no tiene efecto significativo sobre la capacidad máxima de ejercicio ni sobre la resistencia.

Hidroclorotiazida:

Es un diurético tiazídico que afecta el mecanismo de reabsorción tubular renal de electrolitos, aumentando la excreción de sodio y cloruros en cantidades aproximadamente iguales. Mediante su acción reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática y la secreción de aldosterona, produciendo la pérdida de potasio y bicarbonato en orina, y la disminución de potasio en suero. Luego de la administración de hidroclorotiazida, a las 2 horas aproximadamente, comienza la diuresis y a las 4 horas se alcanza el efecto máximo; su acción dura de 6 a 12 horas aproximadamente.

FARMACOCINÉTICA

La administración concomitante de nebivolol e hidroclorotiazida no tiene ningún efecto en la biodisponibilidad de los principios activos.

Nebivolol:

Absorción: después de la administración oral de nebivolol, ambos enantiómeros son rápida y extensamente absorbidos. La absorción no se ve afectada cuando se administra el producto con la comida.

Distribución: nebivolol se une aproximadamente en un 98% a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina (el enantiómero d-nebivolol un 98,1% y el enantiómero l-nebivolol un 97,9%).

Metabolismo: administrado por vía oral, el nebivolol sufre un extenso metabolismo hepático mediante hidroxilación alicíclica y aromática, N-desalquilación y glucuronidación con formación de metabolitos activos (hidroximetabolitos). El metabolismo de nebivolol que transcurre vía hidroxilación aromática a través de la isoenzima CYP2D6, está sujeto a polimorfismo genético.



La biodisponibilidad oral de nebivolol es del 12% en metabolizadores rápidos y virtualmente completa en metabolizadores lentos. En el estado de equilibrio, el máximo de concentración plasmática para nebivolol inalterado es 23 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los rápidos. La C_{max} de la suma de nebivolol inalterado y sus metabolitos activos es 1,3 a 1,4 veces superior en metabolizadores lentos que en metabolizadores rápidos. Debido a estas variaciones del metabolismo, las dosis de nebivolol deben ajustarse de forma individual a los requerimientos del paciente: metabolizadores lentos pueden requerir dosis inferiores.

Eliminación: la vida media de eliminación de los enantiómeros de nebivolol es de aproximadamente 10 horas en metabolizadores rápidos y de 3 a 5 veces más prolongada en metabolizadores lentos. En los metabolizadores rápidos, los niveles plasmáticos del l-nebivolol son ligeramente superiores a los del d-nebivolol. En metabolizadores lentos, esta diferencia es mayor. La vida media de eliminación de los hidroximetabolitos es de 24 horas para metabolizadores rápidos y unas 2 veces superior en metabolizadores lentos.

En metabolizadores rápidos, los niveles plasmáticos en estado estacionario se alcanzan a las 24 horas para nebivolol y en pocos días para los hidroximetabolitos.

Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis entre 1 y 30 mg. La farmacocinética del nebivolol no es afectada por la edad.

Luego de la administración oral de una dosis de nebivolol radiomarcado, la recuperación de la dosis en metabolizadores rápidos fue 38% por orina y 44% por heces, mientras que en metabolizadores lentos fue 67% por orina y 13% por heces. La eliminación es casi completamente en forma de metabolitos.

Hidroclorotiazida:

Absorción: la biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es del 60-80 %. En el rango de dosis terapéuticas, la disponibilidad sistémica de hidroclorotiazida es proporcional a la dosis. La ingesta de alimentos aumenta su absorción en aproximadamente un 15 %.

La C_{max} promedio se alcanza luego de aproximadamente 2 horas.

Distribución: la hidroclorotiazida atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. No atraviesa la barrera hematoencefálica

La hidroclorotiazida se liga en alrededor de un 40-70 % a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución aparente es de 5-6 l/kg.

Eliminación: la hidroclorotiazida no se metaboliza pero es eliminada rápidamente por los riñones.

Más del 95% de la hidroclorotiazida aparece inalterada en orina dentro de las 3-6 horas después de la administración de una dosis oral. En pacientes con enfermedad renal, las concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida aumentan y se prolonga la semivida de eliminación.

Cuando los niveles plasmáticos se han mantenido por al menos 24 horas, se observa que la vida media plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas. Al menos el 61 % de la dosis oral es eliminada (sin cambios) dentro de las 24 horas.



BALIARDA S.A.

Aproximadamente un 24 % de la dosis oral es excretado en las heces.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B), la concentración plasmática y el ABC del isómero d-nebivolol, aumentan 3 y 10 veces, respectivamente, y el clearance aparente disminuye un 86%.

Insuficiencia Renal: luego de una dosis única de 5 mg de nebivolol, el clearance aparente en pacientes con insuficiencia renal leve se mantuvo sin cambios, en pacientes con insuficiencia renal moderada la reducción fue insignificante y en pacientes con insuficiencia renal severa el clearance se redujo un 53%.

En pacientes con trastornos de la función renal, el pico plasmático promedio y los valores del ABC de hidroclorotiazida son superiores. En pacientes con clearance de creatinina = 30 – 70 ml/min, la vida media de eliminación es casi el doble.

Ancianos: en los pacientes ancianos, la concentración plasmática en el estado estacionario de hidroclorotiazida es más elevado y el clearance sistémico considerablemente disminuido en relación con pacientes jóvenes.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos:

La posología inicial dependerá del cuadro clínico y de la respuesta antihipertensiva previa del paciente.

La dosis inicial usual es 1 comprimido de Nidib D 5/12,5 por día, preferentemente a la misma hora del día. Dependiendo de la respuesta del paciente, la dosis puede incrementarse a 1 comprimido de Nidib D 5/25 por día.

Forma de administración:

Los comprimidos pueden administrarse con las comidas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes del producto o a otras sustancias derivadas de sulfonamida. Insuficiencia hepática o función hepática alterada. Anuria, insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min). Insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento inotrópico intravenoso. Enfermedad del seno, incluyendo bloqueo sinoauricular. Bloqueo aurículoventricular de segundo y tercer grado (sin marcapasos). Bradicardia (frecuencia cardíaca menor a 60 latidos por minuto al inicio de la terapia). Hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mmHg). Alteraciones graves de la circulación periférica. Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial. Feocromocitoma no tratado. Acidosis metabólica. Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática. Embarazo. Lactancia.

ADVERTENCIAS

Las advertencias propias de cada fármaco aplican a la combinación a dosis fija.

Nebivolol:



Interrupción abrupta del tratamiento: en los pacientes que sufren enfermedad de las arterias coronarias, el tratamiento con nebivolol no debe interrumpirse abruptamente. Se han reportado casos de exacerbación severa de angina, infarto de miocardio y arritmias ventriculares en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias luego de la interrupción abrupta del tratamiento con beta-bloqueantes.

Si se plantea la discontinuación del tratamiento con nebivolol, se recomienda reducir la posología en forma progresiva durante una a dos semanas y aconsejar a los pacientes que minimicen la actividad física. Si la angina empeora o si se desarrolla una insuficiencia coronaria aguda, se debe recomenzar rápidamente el tratamiento con nebivolol al menos en forma temporaria.

Broncoespasmo: los pacientes con broncoespasmo no deberían en general recibir beta-bloqueantes. Sin embargo, nebivolol puede usarse con precaución en aquellos que no responden o no toleran otros agentes antihipertensivos. Se recomienda administrar la mínima dosis efectiva y reducir la dosis ante la menor evidencia de broncoespasmo.

Anestesia y cirugía mayor: el bloqueo beta continuado reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación. Es aconsejable en general que los pacientes que deban ser intervenidos quirúrgicamente continúen el tratamiento con nebivolol durante todo el período peri-operatorio. Cuando se les administren agentes anestésicos que deprimen la función miocárdica (éter, ciclopropano y tricloroetileno), los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados, debido al riesgo de sinergismo de los efectos inotrópicos negativos e hipotensores.

Diabetes e hipoglucemia: nebivolol no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos.

No obstante, se debe administrar con precaución en pacientes diabéticos ya que nebivolol puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia (particularmente taquicardia, palpitaciones).

Tirotoxicosis: al igual que otros agentes beta-bloqueantes, nebivolol puede enmascarar los síntomas de hipertiroidismo tales como la taquicardia. La interrupción abrupta del tratamiento puede conducir a una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o puede precipitar una crisis tiroidea.

Enfermedad vascular periférica: los beta-bloqueantes pueden precipitar o agravar los síntomas de una insuficiencia arterial en pacientes con una vasculopatía periférica (síndrome de Raynaud, claudicación intermitente), por lo tanto, el producto debe administrarse con precaución en estos pacientes.

Reacciones alérgicas: al igual que con otros beta-bloqueantes existe riesgo de un aumento de sensibilidad frente a diferentes alérgenos o del agravamiento de las reacciones anafilácticas. Aquellos pacientes con historia clínica de reacción anafiláctica grave ante diversos alérgenos pueden ser más propensos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis de epinefrina habitualmente usadas para tratar las reacciones alérgicas.

Hidroclorotiazida:

Lupus eritematoso sistémico: se ha informado que los diuréticos tiazídicos causan exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.



Reacciones de hipersensibilidad: las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial.

En raros casos se han notificado reacciones de fotosensibilidad con el uso de diuréticos tiazídicos (véase REACCIONES ADVERSAS). Si las reacciones de fotosensibilidad aparecen durante el tratamiento, se recomienda interrumpirlo. Si es necesario reiniciar el tratamiento, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

Combinación Nebivolol/ Hidroclorotiazida:

Intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, malaabsorción de glucosa-galactasa: este medicamento contiene lactosa, por lo que los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp o malaabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomarlo.

PRECAUCIONES:

Las precauciones propias de cada fármaco aplican a la combinación a dosis fija.

Nebivolol:

Feocromocitoma: en pacientes con feocromocitoma o sospecha de feocromocitoma, la administración de un beta-bloqueante, debe ser posterior al tratamiento con un alfa-bloqueante.

Efectos Cardiovasculares: en general, los beta-bloqueantes no se deben utilizar en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado.

En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con beta-bloqueantes debe discontinuarse gradualmente, por. ej. durante 1-2 semanas. Si fuera necesario, debe iniciarse al mismo tiempo, una terapia de sustitución para prevenir la exacerbación de la angina de pecho.

Los beta-bloqueantes pueden inducir bradicardia. Si la frecuencia del pulso desciende por debajo de 50 - 55 latidos/minuto en reposo y/o si el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, se debe reducir la dosis.

Como otros beta-bloqueantes, nebivolol debe emplearse con precaución:

- en pacientes con bloqueo aurículo-ventricular de primer grado, debido al efecto negativo de los beta-bloqueantes en el tiempo de conducción.
- en pacientes con angina de Prinzmetal, debido a vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor alfa: los beta-bloqueantes pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina.

Psoriasis: en los pacientes con historia reconocida de psoriasis o con antecedentes familiares de psoriasis la administración de beta-bloqueantes puede agravar los síntomas de esta afección o inducir erupciones cutáneas semejantes. En estos casos deberá evaluarse cuidadosamente la relación riesgo - beneficio.

Hidroclorotiazida:

Insuficiencia renal: en pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden aumentar la azotemia. En pacientes con la función renal alterada se pueden producir efectos acumulativos del diurético. En el caso de insuficiencia renal progresiva (aumento del nitrógeno proteico), debe reevaluarse el tratamiento y considerar la interrupción del tratamiento con este principio activo.



Efectos metabólicos y endócrinos: las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio urinario y causar una elevación leve e intermitente del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo cálcico. Una hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben ser discontinuadas antes de realizar estudios sobre la función paratiroidea.

Se puede producir hiperuricemia o una crisis gotosa aguda en ciertos pacientes que reciben tratamiento con tiazidas.

En pacientes tratados con diuréticos tiazídicos puede ocurrir hiperglucemia, y la diabetes mellitus latente puede convertirse en manifiesta durante el tratamiento con tiazidas. En los pacientes diabéticos puede resultar necesario el ajuste posológico de la insulina o los antidiabéticos orales.

Pueden presentarse aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos asociados con el tratamiento con diuréticos tiazídicos.

Trastornos hidroelectrolíticos: todos los pacientes bajo tratamiento con tiazidas –y muy especialmente aquellos que presentan vómitos abundantes o que reciben fluidos parenterales- deben ser monitoreados en busca de signos clínicos de desbalance electrolítico o de fluidos (hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipokalemia). Asimismo, deben ser advertidos sobre los signos y síntomas clínicos del desequilibrio hidrosalino: sequedad bucal, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, confusión, convulsiones, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.

Puede desarrollarse hipokalemia, especialmente con diuresis rápida, en el caso de cirrosis grave, después de un tratamiento prolongado con tiazidas. Un aporte oral inadecuado de electrolitos o un tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH también contribuyen a la hipokalemia.

En caso de hipopotasemia, los pacientes con síndrome QT largo, tanto congénito como yatrogénico, están particularmente en situación de alto riesgo. La hipopotasemia aumenta la cardiotoxicidad de los glucósidos digitálicos y el riesgo de arritmia cardíaca. En pacientes con riesgo de hipopotasemia está indicado monitorizar el potasio plasmático más frecuentemente, empezando durante la semana de haber iniciado el tratamiento.

Aunque la hipocloremia es generalmente leve y usualmente no requiere un tratamiento específico, excepto bajo ciertas circunstancias (enfermedad hepática o renal), puede requerirse la reposición con cloruros en el tratamiento de la alcalosis metabólica.

En pacientes edematosos tratados con diuréticos tiazídicos que residen en lugares de climas cálidos puede ocurrir hiponatremia dilucional. Se recomienda restricción de líquidos y, si es necesario, la administración de sales.

Las tiazidas incrementan la excreción de magnesio, lo que puede resultar en hipomagnesemia.

Test antidopaje: este medicamento, por contener hidroclorotiazida, puede producir un resultado positivo en los test antidopaje.



BALIARDA S.A.

Proteínas ligadas al yodo: las tiazidas pueden disminuir los niveles séricos de proteínas ligadas al yodo, sin presentar signos de alteración tiroidea.

Combinación Nebivolol/ Hidroclorotiazida:

Embarazo: no existen datos suficientes sobre el uso de nebivolol en mujeres embarazadas para establecer su daño potencial. Sin embargo, éste posee efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales durante el embarazo y/o en el feto/recién nacido. En general, los beta-bloqueantes reducen la perfusión placentaria, lo cual ha sido asociado a retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos adversos (por ejemplo, hipoglucemia y bradicardia) en el feto y en el recién nacido.

La 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 fetoplacentaria y puede provocar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia (véase CONTRAINDICACIONES).

Lactancia: se desconoce si el nebivolol se excreta en la leche humana. Estudios en animales han demostrado que nebivolol se excreta en la leche materna. La mayor parte de los beta-bloqueantes, especialmente los compuestos lipófilos como nebivolol y sus metabolitos activos, pasan a la leche materna aunque en un grado variable.

La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna (véase CONTRAINDICACIONES).

Niños y adolescentes: no se han realizado estudios en niños y adolescentes. Por consiguiente no se recomienda el uso en este grupo etario.

Ancianos: dada la limitada experiencia con pacientes mayores de 75 años, en este grupo etario la administración se debe realizar con precaución y un cuidadoso monitoreo del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal: Nidib D no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (véase CONTRAINDICACIONES)

Pacientes con insuficiencia hepática: los datos en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada son limitados. Por consiguiente, la administración de Nidib D en esta población está contraindicada (véase CONTRAINDICACIONES).

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos: ocasionalmente se han descrito efectos secundarios tales como mareos o fatiga, que deben ser considerados en pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental.

Interacciones medicamentosas

Nebivolol:

Inhibidores del CYP2D6: la interacción de nebivolol con inhibidores del CYP2D6 (como quinidina, propafenona, fluoxetina, paroxetina, tioridazina) puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol, lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia severa y reacciones adversas.



Antihipertensivos y drogas con acción hipotensora: la administración conjunta con nebivolol puede potenciar el efecto hipotensor.

Agentes depletors de las catecolaminas: la terapéutica simultánea con reserpina o inhibidores de la MAO puede originar la potenciación del efecto hipotensor y/o bradicardia severa.

Clonidina: la administración concomitante de clonidina y agentes beta-bloqueantes puede potenciar el efecto hipotensor y la disminución del ritmo cardíaco. El tratamiento combinado con nebivolol y clonidina debe suspenderse gradualmente retirando el nebivolol con varios días de antelación a clonidina.

Fármacos que disminuyen la conducción aurículo-ventricular (AV): en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva controlados con digitálicos, diuréticos e inhibidores de la ECA, nebivolol debe ser utilizado con precaución ya que tanto estos fármacos como el nebivolol disminuyen la conducción AV (sinergia de efectos).

Digoxina: nebivolol puede causar elevación clínicamente significativa de las concentraciones plasmáticas de la digoxina (15 %). Ambos enlentecen la conducción AV. En consecuencia, se recomienda monitorear la concentración de digoxina durante el inicio, el ajuste de dosis y la discontinuación del tratamiento con nebivolol.

Antagonistas cálcicos: cuando se administran conjuntamente nebivolol y agentes bloqueantes de los canales de calcio como verapamilo, diltiazem o del tipo de las dihidropiridinas (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina), se aconseja un cuidadoso control de la presión arterial y del ECG, dado que puede producirse un marcado descenso tensional, bradicardia u otros trastornos del ritmo cardíaco, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro subsiguiente de la función ventricular sistólica en pacientes con insuficiencia cardíaca. Estos fármacos no deben administrarse por vía endovenosa durante el tratamiento con nebivolol ante el riesgo de depresión miocárdica.

Antiarrítmicos (Clase I y III): la co-administración con nebivolol puede potenciar el efecto sobre el tiempo de conducción AV y puede aumentar el efecto inotrópico negativo. No se recomienda el tratamiento concomitante con antiarrítmicos clase I.

Anestésicos generales: el uso concomitante de beta-bloqueantes y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. Ante la necesidad de someterse a la anestesia no deberá interrumpirse abruptamente el tratamiento con nebivolol, y será preciso informar al anestesista sobre esta medicación (véase ADVERTENCIAS).

Insulina e hipoglucemiantes orales: aunque nebivolol no afecta los niveles de glucosa, los signos de hipoglucemia pueden quedar enmascarados, especialmente la taquicardia y las palpitaciones. En consecuencia, se recomienda monitorear la glucemia durante el tratamiento con nebivolol.

Antipsicóticos, antidepressivos (tricíclicos, barbitúricos y fenotiazinas): el uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los beta-bloqueantes (efecto aditivo).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): no afectan el efecto hipotensor del nebivolol.

Warfarina: nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina.



Antiácidos: cimetidina aumenta los niveles plasmáticos de nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta con ranitidina no afectó la farmacocinética de nebivolol. Dado que Nidib D puede tomarse con las comidas, y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden co-prescribirse.

Hidroclorotiazida:

Litio: las tiazidas disminuyen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio cuando se administra concomitantemente con hidroclorotiazida. No se recomienda el uso combinado con litio, y en caso de ser necesario, se recomienda realizar un monitoreo de los niveles séricos del mismo.

Medicamentos que afectan los niveles de potasio: el efecto de depleción de potasio de la hidroclorotiazida puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). No se recomienda su uso concomitante.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo y natriurético de los diuréticos tiazídicos. Por otra parte, el uso concomitante puede conducir a insuficiencia renal aguda en los pacientes hipovolémicos. Se recomienda hidratar al paciente y vigilar la función renal al comienzo del tratamiento.

Sales de calcio: los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se administran suplementos de calcio, se deben monitorear los niveles séricos de calcio y ajustar la dosis convenientemente.

Digitálicos: la hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.

Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio: se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre Nidib D con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen *torsades de pointes*:

- Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina IV)

Relajantes del músculo esquelético, no despolarizantes (por ejemplo, tubocurarina): el efecto de los relajantes del músculo esquelético no despolarizantes puede ser potenciado por hidroclorotiazida.

Drogas antidiabéticas (antidiabéticos orales e insulina): el tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa, por lo que puede ser necesario un ajuste de dosis del antidiabético (véase PRECAUCIONES).



BALIARDA S.A.

Metformina: se aconseja precaución durante el tratamiento concomitante con metformina debido al riesgo de acidosis láctica, inducida por una eventual insuficiencia renal funcional asociada al tratamiento con diuréticos. Se recomienda no administrar metformina si la creatinemia sobrepasa los 15 mg/l (135 $\mu\text{mol/l}$) en el hombre y los 12 mg/l (110 $\mu\text{mol/l}$) en la mujer.

Betabloqueantes y diazóxido: el efecto hiperglucémico de los betabloqueantes, diferentes de nebivolol, y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina): el efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfipirazona y allopurinol): puede ser necesario un ajuste de dosis de los medicamentos uricosúricos, debido a que la hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario elevar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración conjunta con diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a allopurinol.

Amantadina: las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Salicilatos: la hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central, en el caso de utilizar dosis altas de estos últimos.

Ciclosporina: el tratamiento conjunto con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones como la gota.

Productos de contraste yodado: en caso de deshidratación inducida por diuréticos, la hidroclorotiazida puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente durante la administración concomitante de dosis altas de medios de contraste yodados. Los pacientes deberían ser rehidratados antes de la administración.

Resinas de intercambio iónico: la absorción de hidroclorotiazida está alterada en presencia de resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, resinas de colestiramina y de colestipol).

Agentes citotóxicos: el uso concomitante con agentes citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato) puede conducir a una toxicidad aumentada en la médula ósea (en particular granulocitopenia).

Agentes anticolinérgicos: los agentes anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno) pueden incrementar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos.

Interacciones con las pruebas de laboratorio: debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de función paratiroidea.

Combinación Nebivolol/ Hidroclorotiazida:

Otros medicamentos antihipertensivos: se pueden dar efectos hipotensores aditivos o potenciación de los mismos durante el tratamiento concomitante con otros medicamentos antihipertensivos.

Antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, drogas narcóticas y alcohol: la administración concomitante de Nidib D con estos medicamentos puede aumentar el efecto hipotensor y/o producir hipotensión postural.

REACCIONES ADVERSAS:



Nebivolol:

La mayoría de las reacciones adversas que se comunicaron durante el tratamiento con nebivolol fueron de intensidad leve a moderada. Clasificadas por aparato y por frecuencia, las mismas comprenden:

Psiquiátricas: Poco frecuentes: pesadillas, depresión.

Del sistema nervioso: Frecuentes: cefalea, vértigo, parestesias. Muy raras: síncope.

Oculares: Poco frecuentes: visión alterada.

Cardíacas: Poco frecuentes: bradicardia, insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la conducción AV / bloqueo AV.

Vasculares: Poco frecuentes: hipotensión, (aumento de) claudicación intermitente.

Respiratorias, torácicas y mediastínicas: Frecuentes: disnea. Poco frecuentes: broncoespasmo.

Gastrointestinales: Frecuentes: estreñimiento, náuseas, diarrea. Poco frecuentes: dispepsia, flatulencia, vómitos.

De la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: prurito, rash eritematoso. Muy raras: agravamiento de la psoriasis.

Del aparato reproductor: Poco frecuentes: impotencia.

Generales: Frecuentes: cansancio, edema.

Las siguientes reacciones adversas se han observado también con algunos beta-bloqueantes: alucinaciones, psicosis, confusión, extremidades frías/cianóticas, fenómeno de Raynaud, sequedad de ojos y toxicidad óculo-mucocutánea de tipo practolol.

Hidroclorotiazida:

Las reacciones adversas que se comunicaron con el uso de la hidroclorotiazida sola incluyen:

De la sangre y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.

Del sistema inmunitario: reacciones anafilácticas.

Del metabolismo y de la nutrición: anorexia, deshidratación, gota, diabetes mellitus, alcalosis metabólica, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, hipocloremia, e hipercalcemia), hiperglucemia, hiperamilasemia.

Psiquiátricas: apatía, estado de confusión, depresión, nerviosismo, alteraciones del sueño, agitación.

Del sistema nervioso: convulsiones, bajo nivel de consciencia, coma, dolor de cabeza, mareo, parestesia, paresia.

Oculares: xantopsia, visión borrosa, miopía (agravada), disminución de lagrimeo.

Del oído y del laberinto: vértigo.

Cardíacas: arritmias cardíacas, palpitaciones.

Vasculares: hipotensión ortostática, trombosis, embolia, shock.

Respiratorias, torácicas y mediastínicas: distrés respiratorio, pneumonitis, neumonía intersticial y edema pulmonar.



BALIARDA S.A.

Gastrointestinales: boca seca, náuseas, vómitos, molestias estomacales, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, íleo paralítico, flatulencia, sialoadenitis, pancreatitis.

Hepatobiliares: ictericia colestática, colecistitis.

De la piel y del tejido subcutáneo: prurito, púrpura, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, rash, lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrosante, necrosis epidérmica tóxica.

Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo: espasmos musculares, mialgia.

Renales y urinarias: disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, glucosuria.

Del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil.

Generales: astenia, pirexia, fatiga, sed.

Investigaciones: cambios en el electrocardiograma, aumento del colesterol en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre.

SOBREDOSIFICACION:

Sintomatología:

No hay datos disponibles acerca de la sobredosificación con nebivolol. Los síntomas de sobredosificación con beta-bloqueantes incluyen: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca congestiva. La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción electrolítica (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación debido a una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más frecuentemente observados de sobredosis asociados con hidroclorotiazida son náuseas y somnolencia. La hipokalemia puede conducir a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas.

Tratamiento:

En el caso de sobredosificación o de hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estricta supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Se deberán evaluar los niveles de glucosa en sangre. Los niveles séricos de electrolitos y creatinina deben ser frecuentemente monitoreados. Debe evitarse la absorción de cualquier residuo del fármaco todavía presente en el tracto gastrointestinal mediante lavado gástrico, la administración de carbón activado y un laxante. El paciente puede requerir respiración artificial. La bradicardia o reacciones vagales importantes deben tratarse administrando atropina o metilatropina. La hipotensión y el shock deben tratarse con plasma/substitutos del plasma, y si es necesario, con catecolaminas. En caso de broncoespasmo, deben administrarse beta-simpaticomiméticos (en aerosol o intravenosos) o aminofilina intravenosa. Los desequilibrios electrolíticos deben ser corregidos. El efecto beta-bloqueante puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de hidrocloreuro de isoprenalina, empezando con una dosis de aproximadamente 5 µg/min, o dobutamina, empezando con una dosis de 2,5 µg/min, hasta que se haya obtenido el efecto requerido. En casos refractarios, puede combinarse isoprenalina con dopamina. Si esto no produce el efecto deseado, puede considerarse la administración intravenosa de 50 - 100 µg/kg de glucagón. Si es necesario, la inyección puede repetirse pasad una hora, para continuar, en caso de necesidad, con una perfusión IV de glucagón 70 µg/kg/h. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede implantarse un marcapasos.



BALIARDA S.A.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital. Posadas (TE. 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACIÓN:

Envases con 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Almacenar en un lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...



*firma
Digital*

FERREYRA Margarita Estela
Apoderada
Baliarda S.A.
30521092501



*firma
Digital*

RODRIGUEZ Felisindo
Director Técnico y Apoderado
Baliarda S.A.
30521092501



*firma
Digital*

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



BALIARDA S.A.

Proyecto

Información para el paciente

NIDIB D 5/12,5 – 5/25

NEBIVOLOL/HIDROCLOROTIAZIDA

Comprimidos recubiertos

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda **CONSULTE A SU MÉDICO**.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO**.

¿Que contiene NIDIB D?

Contiene *nebivolol*, una sustancia perteneciente a la familia de los agentes beta-bloqueantes selectivos, e *hidroclorotiazida*, diurético correspondiente a la familia de las tiazidas. El nebivolol previene el aumento de la frecuencia cardíaca, controla la fuerza de contracción del corazón y dilata los vasos sanguíneos, lo que disminuye la presión arterial. La hidroclorotiazida aumenta la diuresis y con ello la eliminación de agua y sodio, con lo que ayuda a bajar la presión.

¿En qué pacientes está indicado el uso de NIDIB D?

NIDIB D está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial en adultos.

¿En qué casos no debo tomar NIDIB D?

No debe tomarlo si Usted:

- Sufre alergia al nebivolol, a la hidroclorotiazida o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").
- Sufre intolerancia a la lactosa o a la galactosa.
- Presenta problemas en el hígado.
- Presenta problemas graves en los riñones.
- Ha sufrido recientemente un episodio de insuficiencia cardíaca o un empeoramiento de ésta.
- Sufre alteraciones del ritmo cardíaco, como enfermedad del nódulo sinusal, bloqueo aurículoventricular de 2º y 3º grado, o bradicardia.
- Tiene presión arterial baja.
- Posee problemas circulatorios en brazos y piernas.
- Padece o ha sufrido broncoespasmo o asma bronquial.



- Tiene en sangre niveles bajos de potasio o sodio, o altos de calcio o ácido úrico.
- Está embarazada.
- Está amamantando.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, Usted debe informarle si:

- Ha padecido alergias y/o reacciones anafilácticas o de sensibilidad a la luz.
- Sufre diabetes.
- Padece hipertiroidismo.
- Tiene alguna enfermedad circulatoria (por ej., síndrome de Raynaud, claudicación intermitente).
- Padece Lupus eritematoso sistémico.
- Presenta problemas en los riñones, pues su médico podría modificar la dosis.
- Padece alguna enfermedad cardíaca.
- Presenta feocromocitoma.
- Padece psoriasis o antecedentes familiares de psoriasis.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con: antihipertensivos, antiarrítmicos, antidepresivos, antipsicóticos, litio, barbitúricos, drogas narcóticas, tioridazina, reserpina, IMAOs, digitálicos, diuréticos, laxantes, corticoides, verapamilo, diltiazem, amlodipina, felodipina, nifedipina, nimodipina, nitrendipina, insulina, antidiabéticos orales, antiinflamatorios, salicilatos, suplementos de calcio, tubocurarina, noradrenalina, medicamentos para el tratamiento de la gota, ciclosporina, resinas de intercambio iónico (colestiramina o colestipol), agentes citotóxicos (ciclofosfamida, fluoracilo, metotrexato), atropina, biperideno, productos de contraste yodados.

¿En caso de tener que someterme a una intervención quirúrgica debo informar que me encuentro bajo tratamiento con NIDIB D?

Sí, Ud debe informar que está tomando NIDIB D.

¿Qué dosis debo tomar de NIDIB D y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Como dosis orientativa se recomienda un comprimido al día, siempre a la misma hora.

¿En los pacientes ancianos, es necesario modificar la dosis?

Sí, es probable que el médico modifique la dosis.

¿Cómo debo tomar NIDIB D?

NIDIB D puede ser administrado con o fuera de las comidas.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento?



Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

La dosis debe reducirse gradualmente, en un lapso de una a dos semanas, y se debe minimizar la actividad física.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis?

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde; en caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de NIDIB D, consulte a su médico.

¿Puedo consumir alcohol durante el tratamiento con NIDIB D?

Debe tener precaución ya que la administración NIDIB D con alcohol puede producir un descenso marcado de la presión arterial.

¿Puedo conducir, operar maquinarias pesadas o realizar tareas peligrosas durante el tratamiento con NIDIB D?

Debido a que NIDIB D puede producir mareos o fatiga, se recomienda precaución al realizar estas actividades.

¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con NIDIB D?

Como todos los medicamentos, NIDIB D puede causar efectos indeseables en algunos pacientes.

Los efectos indeseables más observados, incluyen: dolor de cabeza, confusión, nerviosismo, alteraciones del sueño, convulsiones, mareos, vértigo, sensación de quemazón u hormigueo en la piel, sensación de falta de aire o dificultad para respirar, reacciones alérgicas, estreñimiento, náuseas, diarrea, deshidratación, boca seca, vómitos, dolor estomacal, cansancio, dolor muscular, hinchazón principalmente en pies y piernas, síntomas de gota, palpitaciones, baja presión sanguínea, trastornos sanguíneos, aumento de la glucosa en sangre

Si Usted presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí, consulte a su médico.

¿Pueden aparecer efectos no deseados después de interrumpido el tratamiento con NIDIB D?

La interrupción demasiado rápida del tratamiento puede causar un empeoramiento del cuadro cardíaco, infarto o alteraciones del ritmo cardíaco.

¿Cómo debo conservar NIDIB D?

Consérvelo a una temperatura no superior a los 30° C, en su envase original y en un lugar seco.

No utilice NIDIB D después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN ADICIONAL

NIDIB D 5/12,5 contiene: Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato) 5 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg



BALIARDA S.A.

NIDIB D 5/25 contiene: Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato) 5 mg, Hidroclorotiazida 25 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa en polvo, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca aluminica rojo punzó.

Contenido del envase

NIDIB D 5/12,5 – 5/25: envases con 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

Para más información puede consultar el prospecto de NIDIB D en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...



**firma
Digital**

FERREYRA Margarita Estela
Apoderada
Baliarda S.A.
30521092501



**firma
Digital**

RODRIGUEZ
Director
Baliarda S.A.
30521092501



**firma
Digital**

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT
derado

XXX VANIAA	
S	NIDIB D 5/12,5 N
	Nebivolol 5 mg Hidroclorurozida 12,5 mg HCl
	Baliarda
B D 5/12,5	NIDIB D 5
	Nebivolol 5 mg Hidroclorurozida 12,5 mg HCl
	Baliarda
S	NIDIB D 5/12,5 N
	Nebivolol 5 mg Hidroclorurozida 12,5 mg HCl
	Baliarda
B D 5/12,5	NIDIB D 5
	Nebivolol 5 mg Hidroclorurozida 12,5 mg HCl
	Baliarda
S	NIDIB D 5/12,5 N
	Nebivolol 5 mg Hidroclorurozida 12,5 mg HCl
	Baliarda



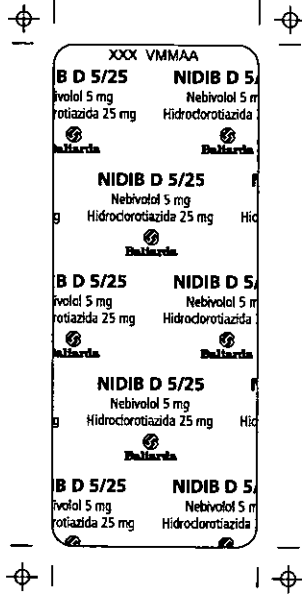
FERREYRA Margarita Estela
Apoderada
Baliarda S.A.
30521092501




RODRIGUEZ Felisindo
Director Tecnico y Apoderado
Baliarda S.A.
30521092501



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT




FERREYRA Margarita Estela
 Apoderada
 Balta S.A.
 30521092501


RODRIGUEZ Felisindo
 Director Tecnico y Apoderado
 Balta S.A.
 30521092501

CHIALE Carlos Alberto
 Administrador Nacional
 Ministerio de Salud
 ANMAT





BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo
NIDIB D 5/12,5
NEBIVOLOL
HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos recubiertos
Expendio bajo receta

Industria Argentina
recubiertos.

Contenido: Envases con 14 comprimidos

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de Nidib D 5/12,5 contiene:

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato) 5 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa en polvo, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca aluminica rojo punzó al 21%, c.s.p. 1 comprimido.

POSOLOGÍA:

Según prospecto interno

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Partida N°

Vencimiento:

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para el envase con: 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

FERREYRA Margarita Estela
Apoderada
Baliarda S.A.
30521092501

RODRIGUEZ Felisindo
Director Técnico y Apoderado
Baliarda S.A.
30521092501

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo
NIDIB D 5/25
NEBIVOLOL
HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos recubiertos
Expendio bajo receta

Industria Argentina
recubiertos.

Contenido: Envases con 14 comprimidos

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de Nidib D 5/25 contiene:

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato) 5 mg, Hidroclorotiazida 25 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa en polvo, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca alúmnica rojo punzó al 21%, c.s.p. 1 comprimido.

POSOLÓGIA:

Según prospecto interno

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Partida N°

Vencimiento:

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

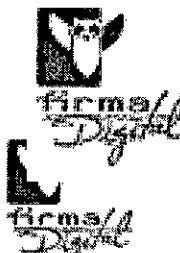
Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para el envase con: 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

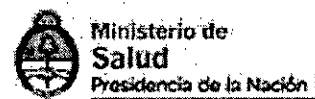


FERREYRA Margarita Estela
Apoderada
Baliarda S.A.
30521092501



RODRIGUEZ Felisindo
Director Técnico y Apoderado
Baliarda S.A.
30521092501

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



Buenos Aires, 11 DE JUNIO DE 2014.-

DISPOSICIÓN N° 4041

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 57457

El Administrador 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: BALIARDA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6890

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NIDIB D 5/12,5

Nombre Genérico (IFA/s): NEBIVOLOL - HIDROCLOROTIAZIDA

Concentración: 5 mg - 12,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
NEBIVOLOL 5 mg COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO 5,45 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO 157,14 mg NÚCLEO CELULOSA EN POLVO 44,71 mg NÚCLEO DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg NÚCLEO CROSCARMELOSA SODICA 6,9 mg NÚCLEO ESTEARATO DE MAGNESIO 2,3 mg NÚCLEO HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1,34 mg CUBIERTA 1 TALCO 2,68 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 1,34 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 6000 0,67 mg CUBIERTA 1 PROPILENGLICOL 0,69 mg CUBIERTA 1 POVIDONA 0,27 mg CUBIERTA 1 LACA ALUMINICA DE ROJO PUNZO 4R (CI=16255) 21 % P/P 0,01 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: BLISTER X 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER X 14 COMPRIMIDOS)

15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS)

28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 BLISTERS X 14 COMPRIMIDOS)

30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS)

56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (4 BLISTERS X 14 COMPRIMIDOS)

60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (4 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS)

Presentaciones: 14, 15, 28, 30, 56, 60

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN LUGAR SECO

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C07BB

Clasificación farmacológica: ANTIHIPERTENSIVOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en pacientes que no hayan respondido adecuadamente a la monoterapia con nebivolol. Esta asociación fija no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión.

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
BALIARDA S.A.	5418/2011	SAAVEDRA 1242/48/54/60/62	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
BALIARDA SA	5418/2011	ALBERTI 1255/65/69	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161.
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/2011	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/2011	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: NIDIB D 5/25

Nombre Genérico (IFA/s): NEBIVOLOL - HIDROCLOROTIAZIDA

Concentración: 5 mg - 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
NEBIVOLOL 5 mg COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO 5,45 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO 147,76 mg NÚCLEO CELULOSA EN POLVO 41,59 mg NÚCLEO DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg NÚCLEO CROSCARMELOSA SODICA 6,9 mg NÚCLEO ESTEARATO DE MAGNESIO 2,3 mg NÚCLEO HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1,33 mg CUBIERTA 1 TALCO 2,66 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 1,33 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 6000 0,66 mg CUBIERTA 1 PROPILENGLICOL 0,69 mg CUBIERTA 1 POVIDONA 0,27 mg CUBIERTA 1 LACA ALUMINICA DE ROJO PUNZO 4R (CI=16255) 21 % P/P 0,07 mg CUBIERTA 1

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: BLISTER X 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER X 14 COMPRIMIDOS)

15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS)

28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 BLISTERS X 14 COMPRIMIDOS)

30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS)

56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (4 BLISTERS X 14 COMPRIMIDOS)

60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (4 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS)

Presentaciones: 14, 15, 28, 30, 56, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN LUGAR SECO

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Código ATC: C07BB

Clasificación farmacológica: ANTIHIPERTENSIVOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en pacientes que no hayan respondido adecuadamente a la monoterapia con nebivolol. Esta asociación fija no está indicada para el tratamiento inicial de la hipertensión.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

d) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/2011	SAAVEDRA 1242/48/54/60/62	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA SA	5418/2011	ALBERTI 1255/65/69	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

e) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/2011	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

f) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161.
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



BALIARDA S.A.	5418/2011	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
---------------	-----------	-------------------------------	--	------------------------

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

Expediente N°: 1-0047-0001-000425-13-1



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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