



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-4029-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 4 de Junio de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000243-16-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000243-16-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma MONTE VERDE 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,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma MONTE VERDE 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 NABILA D y nombre/s genérico/s HIDROCLOROTIAZIDA - NEBIVOLOL, 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 MONTE VERDE 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 - 25/03/2020 17:22:57, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 25/03/2020 17:22:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 10/08/2016 15:27:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 10/08/2016 15:27:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 10/08/2016 15:27:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 10/08/2016 15:27:06.

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° 1-0047-2000-000243-16-6

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.06.04 17:21:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.04 17:22:34 -03:00

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1
Host: 127.0.0.1:8080

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

NABILA D
NEBIVOLOL 5 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
NEBIVOLOL 5 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es NABILA D y para qué se utiliza?
- 2- Antes de usar NABILA D
- 3- ¿Cómo utilizar NABILA D?
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

1-¿QUÉ ES NABILA D Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

NABILA D contiene nebivolol e hidroclorotiazida como principios activos.

- El nebivolol es un medicamento con acción cardiovascular, perteneciente al grupo de agentes betabloqueantes selectivos (con actividad selectiva en el sistema cardiovascular). Previene el aumento de la frecuencia cardíaca, y controla la fuerza de bombeo del corazón. También actúa ensanchando los vasos sanguíneos, lo cual ayuda a disminuir la presión arterial.
- La hidroclorotiazida es un diurético que actúa aumentando la producción de orina.

La combinación de nebivolol e hidroclorotiazida en un comprimido se usa para el tratamiento de la presión arterial elevada (hipertensión). Se utiliza en aquellos pacientes que ya están tomando los dos productos por separado.

2- ANTES DE USAR NABILA D

No tome NABILA D:

- Si usted es alérgico (hipersensible) a nebivolol, o a hidroclorotiazida, o a cualquiera de los otros componentes del producto
- Si usted es alérgico (hipersensible) a otras sustancias derivadas de sulfonamida (como la hidroclorotiazida, la cual es un medicamento derivado de la sulfonamida).
- Si usted padece una o más de las siguientes alteraciones:
 - Latido del corazón muy lento (menos de 60 latidos por minuto).

- Otras alteraciones graves del ritmo cardiaco (por ejemplo: enfermedad del seno, bloqueo senoatrial, bloqueo atrioventricular de 2do y 3er grado).
- Ha sufrido recientemente un episodio de insuficiencia cardiaca o un empeoramiento de la misma, o está recibiendo tratamiento intravenoso para ayudar a trabajar el corazón, después de sufrir un colapso circulatorio debido a una insuficiencia cardiaca aguda.
- Presión arterial baja.
- Problemas graves de circulación en brazos o piernas.
- Feocromocitoma, un tumor localizado en la parte superior de los riñones (glándulas adrenales), que no está siendo tratado.
- Problemas graves de riñón, ausencia completa de orina (anuria).
- Trastornos metabólicos caracterizados por acidosis metabólica (p.ej. cetoacidosis diabética).
- Asma o respiración dificultosa (actualmente o en el pasado).
- Trastornos de la función del hígado.
- Niveles altos de calcio en sangre, y niveles bajos de potasio y sodio en sangre que son persistentes y resistentes al tratamiento.
- Niveles altos de ácido úrico con síntomas de gota.

Informe a su médico si usted padece o desarrolla alguno de los siguientes problemas:

- Un tipo de dolor torácico, debido a un espasmo espontáneo de las arterias del corazón, denominado angina de Prinzmetal.
- Bloqueo cardiaco de primer grado (alteración leve de la conducción cardiaca que afecta al ritmo cardiaco).
- Latido del corazón anormalmente lento.
- Insuficiencia cardiaca crónica que no está siendo tratada.
- Lupus eritematoso (un trastorno del sistema inmunitario, que es el sistema de defensa de su cuerpo).
- Psoriasis (una enfermedad de la piel caracterizada por manchas escamosas de color rosa), o si ha padecido alguna vez psoriasis.
- Hiperactividad de la glándula tiroidea: este medicamento puede enmascarar los signos debidos a esta alteración, tales como frecuencia cardiaca anormalmente alta.
- Circulación deficiente en brazos o piernas, como por ejemplo: la enfermedad o síndrome de Raynaud, dolor al caminar parecido a un calambre.
- Alergias: este medicamento puede intensificar su reacción al polen u otras sustancias a las que sea alérgico.
- Problemas respiratorios crónicos.
- Diabetes: este medicamento puede enmascarar los signos de alarma producidos por una bajada de los niveles de azúcar (por ejemplo: palpitaciones, latido del corazón rápido). Su médico le aconsejará controlar el azúcar en sangre más a menudo mientras tome NABILA D, ya que puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos que esté tomando.
- Problemas renales: su médico comprobará la función de sus riñones para asegurarse que no empeora. Si usted tiene problemas graves de riñón no tome NABILA D.
- Si usted tiende a tener los niveles de potasio en sangre bajos, y especialmente si usted sufre el síndrome de Q-T prolongado (un tipo de

anormalidad en el ECG) o usted está tomando digitálicos (para ayudar al corazón a latir); es más probable que usted tenga el potasio en sangre bajo si sufre cirrosis hepática, o ha sufrido una pérdida de agua demasiado rápida debido a un tratamiento diurético fuerte, o si su ingesta de potasio con la comida y la bebida es inadecuada.

- Si usted tiene que someterse a una intervención quirúrgica, informe siempre a su anestesiólogo que está tomando NABILA D antes de ser anestesiado.
- Si ha tenido cáncer de piel o si le aparece una lesión de la piel inesperada durante el tratamiento. El tratamiento con hidroclorotiazida, en particular su uso a largo plazo a dosis altas, puede aumentar el riesgo de algunos tipos de cáncer de piel y labios (cáncer de piel no-melanoma). Proteja la piel de la exposición al sol y a los rayos UV mientras esté tomando NABILA D.

Tenga en cuenta que:

- NABILA D puede aumentar los niveles de grasa y ácido úrico en sangre. Puede afectar los niveles de ciertas sustancias químicas en sangre, que se denominan electrolitos: su médico se los controlará de vez en cuando mediante una analítica sanguínea.
- La hidroclorotiazida puede provocar hipersensibilidad en su piel a la luz del sol o a la luz artificial UV. Si durante el tratamiento le aparece un sarpullido, picor o piel sensible, deje de tomar NABILA D e informe a su médico.
- Test antidoping: NABILA D puede producir un resultado analítico positivo en los test antidoping.
- No se recomienda el uso de NABILA D en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre el uso de este medicamento en este tipo de pacientes.
- Si toma alcohol mientras está tomando NABILA D, puede sentirse desfallecido o mareado. Si le ocurre esto, no beba nada de alcohol, incluido el vino, la cerveza o refrescos que contengan alcohol.
- Debe informar a su médico si está embarazada o si piensa que pudiera estarlo. Su médico le aconsejará tomar otro medicamento en lugar de NABILA D, ya que éste no se recomienda durante el embarazo. Esto es debido a que el principio activo hidroclorotiazida atraviesa la placenta y su uso después del tercer mes de embarazo puede causar efectos fetales y neonatales potencialmente dañinos.
- Debe informar a su médico si está en periodo de lactancia o a punto de iniciarla. No se recomienda NABILA D en madres que estén en periodo de lactancia.
- Este medicamento puede producir mareos o fatiga. Si fuera así, absténgase de conducir y de utilizar maquinaria.
- NABILA D contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consúltele antes de tomar este medicamento.

Debe comunicar a su médico o farmacéutico que está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Informe siempre a su médico si, además de NABILA D, usted está utilizando o recibiendo alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos que, al igual que NABILA D, pueden tener un efecto sobre la presión arterial y/ o la función del corazón:
 - Medicamentos para controlar la presión arterial o medicamentos para tratar problemas del corazón (tales como amiodarona, amlodipina, cibenzolina, clonidina, digoxina, diltiazem, disopiramida, dofetilida, felodipino, flecainida, guanfacina, hidroquinidina, ibutilida, lacidipino, lidocaína, mexiletina, metildopa, moxonidina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nitrendipina, propafenona, quinidina, rilmenidina, sotalol, verapamilo).
 - Sedantes y medicamentos para la psicosis (una enfermedad mental), por ejemplo: amisulpirida, barbitúricos (también usados para la epilepsia), clorpromazina, ciamemazina, droperidol, haloperidol, levomepromazina, derivados narcóticos, fenotiazina (también usado para vómitos y náuseas), pimozida, sulpirida, sultopride, tioridazina, tiaprida, trifluoperazina.
 - Medicamentos para la depresión, por ejemplo: amitriptilina, paroxetina, fluoxetina.
 - Medicamentos usados para la anestesia durante una operación.
 - Medicamentos para el asma, para la congestión nasal y para tratar ciertas alteraciones oculares como el glaucoma (incremento de la presión del ojo) o dilatación (ensanchamiento) de la pupila.

- Medicamentos cuyo efecto o toxicidad puede ser aumentado por NABILA D:
 - Litio (utilizado como estabilizador del humor).
 - Cisaprida (utilizado para problemas digestivos).
 - Bepridil (utilizado para la angina de pecho).
 - Difemanil (utilizado para tratar la sudoración excesiva).
 - Medicamentos para las infecciones: eritromicina administrada por infusión o inyección, pentamidina, esparfloxacino, anfotericina, penicilina G sódica, halofantrina (usado para la malaria).
 - Vincamina (usado para problemas de circulación cerebral).
 - Mizolastina y terfenadina (usado para alergias).
 - Diuréticos y laxantes.
 - Medicamentos para tratar la inflamación aguda: esteroides (por ejemplo: cortisona y prednisona), ACTH (hormona adrenocorticotrópica) y medicamentos derivados del ácido salicílico (por ejemplo: ácido acetilsalicílico/ aspirina y otros salicilatos).
 - Carbenoxolona (usado para el ardor de estómago y la úlcera de estómago).
 - Sales de calcio (usadas como suplemento para la salud de los huesos).
 - Medicamentos utilizados para relajar los músculos (por ejemplo: tubocurarina).
 - Diaxozida (usado para tratar los niveles bajos de azúcar en sangre y la presión arterial elevada).
 - Amantadina, un medicamento antiviral.
 - Ciclosporina, utilizado para suprimir la respuesta inmunitaria del cuerpo.

- Medios de contraste iodados, utilizados para contrastar en escáneres de rayos X.
- Medicamentos anticancerígenos (por ejemplo: ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato).
- Medicamentos cuyo efecto puede ser disminuido por NABILA D:
 - Medicamentos que disminuyen el azúcar en sangre (insulina y medicamentos antidiabéticos orales, metformina).
 - Medicamentos para la gota (por ejemplo: alopurinol, probenecid y sulfipirazona).
 - Medicamentos como la noradrenalina, utilizados para tratar la presión arterial baja y la frecuencia cardiaca lenta.
- Medicamentos para el dolor y la inflamación (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos), ya que pueden bajar la presión arterial disminuyendo el efecto de NABILA D.
- Medicamentos para tratar un exceso de acidez en el estómago o úlceras (medicamentos antiácidos), por ejemplo: cimetidina. Debe tomar NABILA D durante la comida, y el antiácido entre comidas.

3- ¿CÓMO UTILIZAR NABILA D?

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Tome un comprimido al día con un poco de agua, preferiblemente a la misma hora del día.

NABILA D puede tomarse antes, durante o después de las comidas, pero también se puede tomar independientemente de ellas.

Si olvidó tomar NABILA D:

Si olvidó tomar una dosis de NABILA D, pero se acuerda poco después de cuando debía haberla tomado, tome la dosis diaria como lo hace habitualmente. No obstante, si ha transcurrido mucho tiempo (varias horas), de manera que está cerca de la siguiente dosis, sátese la dosis olvidada y tome la siguiente dosis programada, a la hora habitual. No tomar una dosis doble. Sin embargo, se debe procurar evitar el olvido repetido de la toma de la medicación.

Si interrumpe el tratamiento con NABILA D:

Consulte siempre a su médico antes de interrumpir el tratamiento con NABILA D.

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

Si usted toma más NABILA D del que debiera:

Si usted ha tomado accidentalmente una sobredosis de este medicamento:

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

Se recomienda llevar el envase y el prospecto del medicamento al profesional sanitario.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más frecuentes que se han notificado con el uso de NABILA D son:

- Dolor de cabeza
- Mareo
- Cansancio
- Sensación poco común de quemazón, cosquillas u hormigueo en la piel
- Diarrea
- Constipación
- Náuseas
- Dificultad para respirar
- Sensación de falta de aire
- Sudoración de manos y pies
- Falta de apetito
- Aumento del azúcar y/o ácido úrico en orina
- Aumento del azúcar, colesterol y triglicéridos en sangre
- Desequilibrio de las sales (potasio, sodio, cloro y calcio) en sangre
- Aumento de la sensibilidad de la piel a la luz, urticaria, erupción cutánea
- Inflamación de las glándulas salivales
- Reacciones alérgicas en todo el cuerpo
- Inflamación del riñón, aumento de la cantidad de orina, micción más frecuente.

Ante cualquier duda o aparición de algún síntoma durante el tratamiento, consulte con su médico.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en cada blister

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

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

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada envase contiene:

Los principios activos de Nabila D son nebivolol e hidroclorotiazida.

Los demás componentes son:

NABILA D 5 mg + 12,5 mg: cellactosa 80, lactosa, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, dióxido de titanio, polietilenglicol 400 y laca alumínica rojo punzó 4R (CI 16255)

NABILA D 5 mg + 25 mg: cellactosa 80, lactosa, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, dióxido de titanio, polietilenglicol 400 y laca alumínica rojo punzó 4R (CI 16255)

Presentación:

Nabila D x 14: caja conteniendo 1 blister por 14 comprimidos recubiertos.

Nabila D x 28: caja conteniendo 2 blisters por 14 comprimidos recubiertos.

Nabila D x 56: caja conteniendo 4 blisters por 14 comprimidos recubiertos.

Nabila D x 98: caja conteniendo 7 blisters por 14 comprimidos recubiertos, para uso hospitalario exclusivo.

Nabila D x 100: caja conteniendo 10 blister por 10 comprimidos recubiertos, para uso hospitalario exclusivo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito,
Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADOR: Avenida Vélez Sarsfield 5853/5855, Localidad de Munro,
Partido de Vicente López; Provincia de Buenos Aires, República Argentina.
(DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. e I.).

Fecha de última revisión: / /

anmat

MASTANDREA María Del Carmen
CUIL 27928841370

anmat

FLORES Karina Andrea
CUIL 23204930074

anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE PROSPECTO

NABILA D
NEBIVOLOL 5 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
NEBIVOLOL 5 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de NABILA D 5 mg + 12,5 mg, contiene:

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato 5,450 mg)	5,000 mg
Hidroclorotiazida	12,500 mg
Cellactosa 80 *	178,850 mg
Lactosa	23,000 mg
Croscarmelosa sódica	6,900 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000 mg
Estearato de magnesio	2,300 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	4,200 mg
Dióxido de titanio	2,240 mg
Polietilenglicol 400	0,560 mg
Laca aluminica rojo punzó 4R (CI 16255)	0,020 mg

*Composición cualitativa de Cellactosa 80: lactosa y celulosa microcristalina

Cada comprimido recubierto de NABILA D 5 mg + 25 mg, contiene:

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato 5,450 mg)	5,000 mg
Hidroclorotiazida	25,000 mg
Cellactosa 80 *	166,350 mg
Lactosa	23,000 mg
Croscarmelosa sódica	6,900 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000 mg
Estearato de magnesio	2,300 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	4,200 mg
Dióxido de titanio	2,240 mg
Polietilenglicol 400	0,560 mg
Laca aluminica rojo punzó 4R (CI 16255)	0,040 mg

*Composición cualitativa de Cellactosa 80: lactosa y celulosa microcristalina

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente beta-bloqueante selectivo y tiazidas.

Clasificación ATC: C07BB12

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión esencial.

La combinación a dosis fija de nebivolol+hidroclorotiazida 5 mg/12,5 mg está

indicada en pacientes cuya presión arterial está adecuadamente controlada con nebivolol 5 mg e hidroclorotiazida 12,5 administrados al mismo tiempo.

La combinación a dosis fija de nebivolol+hidroclorotiazida 5 mg/25 mg está indicada en pacientes cuya presión arterial está adecuadamente controlada con nebivolol 5 mg e hidroclorotiazida 25 mg administrados al mismo tiempo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

La combinación de nebivolol, un antagonista selectivo de los receptores beta, y la hidroclorotiazida, un diurético tiazídico, tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión sanguínea en un grado superior que cada componente por separado.

Nebivolol:

Es un racemato de dos enantiómeros, SRRR-nebivolol (o d-nebivolol) y RSSS-nebivolol (o l-nebivolol). Es un fármaco que combina dos actividades farmacológicas:

- Es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores beta; este efecto se atribuye al enantiómero SRRR (d-enantiómero).

- Tiene una ligera acción vasodilatadora, debido a una interacción con la vía de L-arginina/óxido nítrico.

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

A dosis terapéuticas, nebivolol carece de antagonismo alfa-adrenérgico.

Durante el tratamiento agudo y crónico con nebivolol en pacientes hipertensos, la resistencia vascular sistémica disminuye. 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.

La relevancia clínica de estas diferencias hemodinámicas, en comparación con otros antagonistas de los receptores beta₁, no está completamente establecida.

En pacientes hipertensos, nebivolol aumenta la respuesta vascular a acetilcolina (ACh) mediada por óxido nítrico (NO), la cual está disminuida en pacientes con disfunción endotelial.

Estudios *in vitro* e *in vivo* en animales han demostrado que nebivolol no tiene actividad simpaticomimética intrínseca.

Estudios *in vitro* e *in vivo* en animales demuestran que, a dosis farmacológicas, nebivolol no tiene acción estabilizadora de membrana.

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

Hidroclorotiazida:

Es un diurético tiazídico. Las tiazidas afectan el mecanismo de reabsorción tubular renal de electrolitos, aumentando directamente la excreción de sodio y cloruros en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática y la secreción de aldosterona, con los consecuentes aumentos

de pérdidas de potasio y bicarbonato en orina, y disminución de potasio en suero. Tras la administración de hidroclorotiazida la diuresis comienza a las 2 horas aproximadamente y el efecto máximo se alcanza en unas 4 horas, mientras que la acción dura de 6 a 12 horas aproximadamente.

Farmacocinética

La administración concomitante de nebivolol e hidroclorotiazida no tiene ningún efecto en la biodisponibilidad de ninguno de los dos principios activos. El comprimido de la combinación es bioequivalente a la administración concomitante de los dos componentes por separado.

Nebivolol:

Absorción: Ambos enantiómeros de nebivolol son rápidamente absorbidos después de su administración oral. La absorción de nebivolol no se ve afectada por la comida; nebivolol puede ser administrado con o sin alimentos.

La biodisponibilidad oral de nebivolol como promedio es del 12 % en metabolizadores rápidos y es virtualmente completa en metabolizadores lentos. En el estado de equilibrio y para las mismas dosis, el máximo de concentración plasmática para nebivolol inalterado es unas 23 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores extensivos. Cuando se considera fármaco inalterado más metabolitos, la diferencia en el máximo de concentraciones plasmáticas es de 1,3 a 1,4 veces. A causa de la variación debida al metabolismo, la dosis de nebivolol+hidroclorotiazida siempre debe ajustarse de forma individual a los requerimientos del paciente: los metabolizadores lentos pueden requerir dosis inferiores.

Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis entre 1 y 30 mg. La farmacocinética de nebivolol no se afecta por la edad.

Distribución: En plasma, ambos enantiómeros de nebivolol están predominantemente ligados a albúmina. La unión a proteínas plasmáticas de SRRR-nebivolol es del 98,1 %, y del 97,9 % para el RSSS-nebivolol.

Biotransformación: El nebivolol se metaboliza ampliamente, en parte se metaboliza a hidroxi-metabolitos activos. El nebivolol se metaboliza vía hidroxilación alicíclica y aromática, N-dealquilación y glucuronidación; adicionalmente, se forman glucurónidos de los hidroxi-metabolitos. El metabolismo del nebivolol por hidroxilación aromática está sujeto al polimorfismo oxidativo genético dependiente CYP2D6.

Eliminación: En metabolizadores rápidos, las semividas de eliminación de los enantiómeros de nebivolol son una media de 10 horas. En metabolizadores lentos, son de 3 a 5 veces más largas. En los metabolizadores rápidos, los niveles plasmáticos del enantiómero RSSS son ligeramente superiores a los del enantiómero SRRR. En metabolizadores lentos, esta diferencia es mayor. En los metabolizadores rápidos, las semividas de eliminación de los hidroximetabolitos de ambos enantiómeros son de una media de 24 horas, y unas dos veces más largas en los metabolizadores lentos. Los niveles plasmáticos en estado de equilibrio en la mayoría de los individuos (metabolizadores rápidos) se alcanzan en 24 horas para nebivolol y en pocos días para los hidroxi-metabolitos.

Una semana después de la administración, el 38 % de la dosis es excretada en la orina y el 48 % en las heces. La excreción urinaria de nebivolol no modificado es de menos del 0,5 % de la dosis.

Hidroclorotiazida:

Absorción: La hidroclorotiazida se absorbe bien (65 a 75 %) tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas tienen una relación lineal con la dosis administrada. La absorción de la hidroclorotiazida depende del tiempo de tránsito intestinal, aumentando cuando el tiempo de tránsito intestinal es lento, por ejemplo: cuando se toma con comida.

Cuando los niveles plasmáticos se han controlado durante al menos 24 horas, se ha observado que la semivida plasmática varía entre las 5,6 y las 14,8 horas, y el pico de los niveles plasmáticos se observa entre 1 y 5 horas después de la administración de la dosis.

Distribución: La hidroclorotiazida se une a las proteínas plasmáticas en un 68 % y su volumen de distribución aparente es de 0,83 - 1,14 l/kg. La hidroclorotiazida pasa la barrera placentaria pero no la barrera hematoencefálica.

Biotransformación: La hidroclorotiazida se metaboliza muy poco. La hidroclorotiazida se excreta casi toda de forma inalterada en orina.

Eliminación: La hidroclorotiazida se elimina principalmente por vía renal. 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.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos:

La dosis es de un comprimido al día, preferentemente a la misma hora todos los días. Los comprimidos pueden tomarse durante las comidas.

Pacientes con insuficiencia renal:

NABILA D no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada son limitados. Por lo tanto, la administración de NABILA D en estos pacientes está contraindicada.

Ancianos:

Dada la limitada experiencia en pacientes mayores de 75 años, la administración en estos pacientes se debe realizar con precaución y se deben monitorizar de forma continuada.

Población pediátrica:

No se han realizado estudios en niños y adolescentes. Por lo tanto no se recomienda el uso en niños y adolescentes.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a otras sustancias derivadas de la sulfonamida (ya que la hidroclorotiazida es un derivado de la sulfonamida)
- Insuficiencia hepática o función hepática alterada.
- Anuria, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.).
- Insuficiencia cardiaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieran tratamiento inotrópico intravenoso.
- Enfermedad del seno, incluyendo bloqueo seno-atrial.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado (sin marcapasos).
- Bradicardia (frecuencia cardiaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia).
- Hipotensión (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.

ADVERTENCIAS

Todas las advertencias referentes a cada monofármaco, como se listan a continuación, deberían aplicar también a la combinación a dosis fija de ambos productos.

Nebivolol

Las siguientes advertencias y precauciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.

Anestesia:

El bloqueo beta continuado reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación. Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá interrumpir el antagonista beta adrenérgico al menos 24 horas antes. Se debe tener precaución con el uso de ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica. El paciente puede ser protegido frente a reacciones vagales mediante administración intravenosa de atropina.

Cardiovascular:

En general, los antagonistas beta-adrenérgicos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado.

En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos debe ser discontinuado gradualmente, por ejemplo en 1-2 semanas. Si es necesario, la terapia de sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina pectoris.

Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden inducir bradicardia: si el 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.

Los antagonistas beta-adrenérgicos deben emplearse con precaución:

- en pacientes con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estas alteraciones.

- en pacientes con bloqueo aurículoventricular 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 antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina.

La combinación de nebivolol con antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo y diltiazem, con medicamentos antiarrítmicos de Clase I, y con medicamentos antihipertensivos de acción central, generalmente no está recomendada.

Metabólico/Endocrino:

Nebivolol no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. De todos modos, se debe tener precaución en pacientes diabéticos, ya que nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones).

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertiroidismo. Una supresión brusca de la medicación puede intensificar los síntomas.

Respiratorio:

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución ya que se puede agravar la broncoconstricción.

Otros:

Los pacientes con historia de psoriasis deberán tomar antagonistas beta-adrenérgicos solamente después de un estudio detallado.

Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.

Hidroclorotiazida

Insuficiencia renal

Sólo se obtiene un beneficio completo de los diuréticos tiazídicos si la función renal no está alterada.

En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden aumentar la azotemia.

En pacientes con la función renal alterada se pueden producir efectos acumulativos de este principio activo. Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, indicado por un aumento del nitrógeno no proteico, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diurético.

Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Se han asociado incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos con el tratamiento con diuréticos tiazídicos.

El tratamiento con tiazidas puede precipitar la hiperuricemia y/o gota en algunos pacientes.

Desequilibrio electrolítico:

Al igual que todos los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos, se deberán efectuar determinaciones periódicas de electrolitos en suero a intervalos apropiados.

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio de fluidos o de electrolitos (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio de fluidos o de electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, agitación, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos.

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH.

En caso de hipopotasemia, los pacientes con síndrome QT largo, tanto congénito como iatrogénico, 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.

En pacientes edematosos se puede dar hiponatremia dilucional cuando hace calor. El déficit de cloruros es generalmente leve y generalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles séricos de calcio, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.

Lupus eritematoso:

Se ha notificado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Otros:

Pueden aparecer reacciones de sensibilidad en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial.

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

Proteínas ligadas al yodo:

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

Cáncer de piel no-melanoma:

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM:

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM

PRECAUCIONES

Test antidoping:

Este medicamento, por contener hidroclorotiazida, puede producir un resultado analítico positivo en los test antidoping.

Embarazo:

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de nebivolol+hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales en los dos componentes individuales son insuficientes con respecto a los efectos que tiene la combinación de nebivolol e hidroclorotiazida sobre la reproducción.

Nebivolol: No existen datos suficientes sobre el uso de nebivolol en mujeres embarazadas para establecer su daño potencial. Sin embargo, nebivolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales durante el embarazo y/o en el feto/recién nacido. En general, los bloqueantes beta-adrenérgicos 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. Si es necesario el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos, son preferibles los bloqueantes beta 1-adrenérgicos selectivos. Nebivolol no se debería utilizar durante el embarazo a menos que fuera claramente necesario. Si el tratamiento con nebivolol se considerase necesario, el flujo sanguíneo útero placentario y el crecimiento fetal deberían monitorizarse. En caso de efectos dañinos sobre el embarazo o el feto se debería considerar un tratamiento alternativo. Se deberá controlar al recién nacido cuidadosamente.

Generalmente, dentro de los tres primeros días pueden ocurrir síntomas de hipoglucemia y bradicardia.

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

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Basándose en el mecanismo de acción farmacológico de la 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.

La hidroclorotiazida no se debe usar para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o preeclampsia, ya que existe riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria sin un efecto beneficioso en el curso de la enfermedad. La hidroclorotiazida no se debe usar en hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en situaciones raras en las que no se puede utilizar otros tratamientos.

Lactancia:

Se desconoce si el nebivolol se excreta por la leche humana. Estudios en animales han demostrado que nebivolol se excreta por la leche materna. La mayoría de los beta-bloqueantes, particularmente 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 humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de nebivolol+hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se toma nebivolol+hidroclorotiazida durante la lactancia, la dosis se debe mantener lo más baja posible.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y el uso de maquinaria. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los pacientes tratados con antihipertensivos, pueden experimentar ocasionalmente mareos o fatiga cuando se conduzcan vehículos o se maneje maquinaria.

Intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa-galactasa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Interacciones:

1. Interacciones farmacodinámicas:

Nebivolol

Las siguientes interacciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.

- Combinaciones no recomendadas:

- *Antiarrítmicos de Clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaina, mexiletina, propafenona):* puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular y puede aumentar el efecto inotrópico negativo.

- *Antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo/diltiazem:* influencia negativa sobre la contractibilidad y la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con beta-bloqueantes puede producir una profunda hipotensión y un bloqueo atrioventricular.

- *Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina,*

metildopa, rilmenidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca por un descenso del tono simpático a nivel central (reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). Una interrupción brusca, particularmente si es previa a la discontinuación de un beta-bloqueante, puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote".

- Combinaciones que deben usarse con precaución:

- *Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (amiodarona)*: puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrio-ventricular.

- *Anestésicos – líquidos volátiles halogenados*: El uso concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. Como regla general, se debe evitar la interrupción repentina del tratamiento beta-bloqueante. El anestesiólogo debe ser informado cuando el paciente esté tomando neбиволол+hidroclorotiazida.

- *Insulina y fármacos antidiabéticos orales*: aunque neбиволол no afecta los niveles de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).

- Combinaciones a tener en cuenta:

- *Glucósidos digitálicos*: el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción atrioventricular. Los estudios clínicos con neбиволол no han mostrado ninguna evidencia clínica de interacción. Neбиволол no modifica la cinética de la digoxina.

- *Antagonistas del calcio del tipo de las dihidropiridinas (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina)*: el uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro subsiguiente de la función ventricular sistólica en pacientes con insuficiencia cardíaca.

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

- *Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*: no afectan al efecto reductor de la presión sanguínea del neбиволол.

- *Agentes simpaticomiméticos*: el uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas beta-adrenérgicos. Los agentes beta-adrenérgicos pueden oponerse a la acción alfa-adrenérgica de ciertos agentes simpaticomiméticos con ambos efectos tanto alfa como beta adrenérgicos (riesgo de hipertensión, bradicardia severa y bloqueo cardíaco).

Hidroclorotiazida

Interacciones potenciales relacionadas a hidroclorotiazida:

- Uso concomitante no recomendado:

- *Litio*: Las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar cuando se usa concomitantemente con hidroclorotiazida. Por lo tanto, no se recomienda el uso de neбиволол+hidroclorotiazida en combinación con litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

- *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). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

- **Uso concomitante con precaución:**

- *Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE):* Los AINE (es decir, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos.

- *Sales de calcio:* Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se tiene que prescribir suplementos de calcio, los niveles séricos de calcio deben monitorizarse y se debe ajustar la dosis de calcio convenientemente.

- *Glucósidos 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 nebivolol+hidroclorotiazida con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo: glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular):

- *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, sparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.)

- *Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo: tubocurarina):* El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.

- *Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulina):* El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético.

- *Metformina:* La metformina debe usarse con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.

- *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 alopurinol):* Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o

sulfpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

- *Amantadina*: Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

- *Salicilatos*: En caso de dosis altas de salicilatos, la hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.

- *Ciclosporina*: El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones como la gota.

- *Medio de contraste yodado*: En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con altas dosis de yodo. Los pacientes deberían ser rehidratados antes de la administración.

Interacciones potenciales relacionadas con nebivolol e hidroclorotiazida:

- Uso concomitante a tener en cuenta

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

- *Antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, drogas narcóticas y alcohol*: La administración concomitante de nebivolol+hidroclorotiazida con estos medicamentos puede aumentar el efecto hipotensor y/o producir hipotensión postural.

2. Interacciones farmacocinéticas:

Nebivolol

Dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo del nebivolol, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina y quinidina puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia intensa y reacciones adversas.

La administración conjunta de cimetidina incrementó los niveles plasmáticos de nebivolol, sin modificar su efecto clínico.

La administración conjunta de ranitidina no afectó la farmacocinética de nebivolol.

Dado que nebivolol+hidroclorotiazida puede tomarse con las comidas, y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden co-prescribirse.

Combinando nebivolol con nicardipina se incrementaron ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico.

La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética de nebivolol.

Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina.

Hidroclorotiazida

La absorción de hidroclorotiazida está alterada en presencia de resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, resinas de colestiramina y de colestipol).

Agentes citotóxicos: Con el uso de la hidroclorotiazida al mismo tiempo que los agentes citotóxicos (por ejemplo: ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato) cabe esperar una toxicidad aumentada en la médula ósea (en particular granulocitopenia).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas están mencionadas separadamente para cada principio activo.

Nebivolol

Las reacciones adversas notificadas tras la administración de nebivolol solo, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderada, se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas, y ordenadas por frecuencia:

Órgano/sistema	Frecuentes ($\geq 1/100$ a < 1/10)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$)	Muy raras ($\leq 1/10.000$)	No conocidas
Trastornos del sistema inmunológico				Edema angioneurótico, hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		Pesadillas, depresión		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, vértigo, parestesia		Síncope	
Trastornos oculares		Visión alterada		
Trastornos cardíacos		Bradicardia, insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la conducción AV/bloqueo AV		
Trastornos vasculares		Hipotensión, (aumento de) claudicación intermitente		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	Constipación, náuseas, diarrea	Dispepsia, flatulencia, vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, rash eritematoso	Agravamiento de la psoriasis	Urticaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Impotencia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio, edema			

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

Hidroclorotiazida

Los efectos adversos que se han notificado con el uso de la hidroclorotiazida sola incluyen los siguientes:

- *Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)*: Frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas). Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM
- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*: leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.
- *Trastornos del sistema inmunitario*: reacciones anafilácticas.
- *Trastornos 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.
- *Trastornos psiquiátricos*: apatía, estado de confusión, depresión, nerviosismo, alteraciones del sueño, agitación.
- *Trastornos del sistema nervioso*: convulsiones, bajo nivel de consciencia, coma, dolor de cabeza, mareo, parestesia, paresia.
- *Trastornos oculares*: xantopsia, visión borrosa, miopía (agravada), disminución de lagrimeo.
- *Trastornos del oído y del laberinto*: vértigo.
- *Trastornos cardiacos*: arritmias cardiacas, palpitaciones.
- *Trastornos vasculares*: hipotensión ortostática, trombosis, embolia, shock.
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: distrés respiratorio, neumonitis, neumonía intersticial y edema pulmonar.
- *Trastornos gastrointestinales*: boca seca, náuseas, vómitos, molestias estomacales, diarrea, constipación, dolor abdominal, ileo paralítico, flatulencia, sialoadenitis, pancreatitis.
- *Trastornos hepato biliares*: ictericia colestática, colecistitis.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: prurito, púrpura, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, rash, lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrosante, necrólisis epidérmica tóxica.
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: espasmos musculares, mialgia.
- *Trastornos renales y urinarios*: disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, glucosuria.
- *Trastornos del aparato reproductor y de la mama*: disfunción eréctil.
- *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*: astenia, pirexia, fatiga, sed.
- *Estudios complementarios*: cambios en el electrocardiograma, aumento del colesterol en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas:

No hay datos disponibles acerca de la sobredosificación con nebivolol. Los síntomas de sobredosificación con beta-bloqueantes son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardiaca aguda. La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación debido a una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis con hidroclorotiazida son náuseas y somnolencia.

La hipokalemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

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. Deben comprobarse los niveles de glucosa en sangre. Los niveles séricos de electrolitos y creatinina deben ser monitorizados frecuentemente. La absorción de cualquier residuo del fármaco todavía presente en el tracto gastrointestinal debe evitarse mediante lavado gástrico, administración de carbón activado y un laxante. Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o reacciones vagas importantes deben tratarse por administración de atropina o metilatropina. La hipotensión y el shock deben tratarse con plasma/substitutos del plasma, y si es necesario, con catecolaminas. Los desequilibrios electrolíticos deben ser corregidos. El efecto beta-bloqueante puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de hidrocloruro 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 pasada una hora, para continuar, si es necesario, con una perfusión IV de glucagón 70 µg/kg/h. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede implantarse un marcapasos.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

PRESENTACIÓN:

Nabila D x 14: caja conteniendo 1 blister por 14 comprimidos recubiertos.

Nabila D x 28: caja conteniendo 2 blisters por 14 comprimidos recubiertos.
Nabila D x 56: caja conteniendo 4 blisters por 14 comprimidos recubiertos.
Nabila D x 98: caja conteniendo 7 blisters por 14 comprimidos recubiertos, para uso hospitalario exclusivo.
Nabila D x 100: caja conteniendo 10 blister por 10 comprimidos recubiertos, para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Fecha de última revisión: / /

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADOR: Avenida Vélez Sarsfield 5853/5855, Localidad de Munro, Partido de Vicente López; Provincia de Buenos Aires, República Argentina. (DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. e I.).


anmat

MASTANDREA María Del Carmen
CUIL 27928841370


anmat

FLORES Karina Andrea
CUIL 23204930074


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**NABILA D
NEBIVOLOL 5 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg**

VENCIMIENTO:

LOTE:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.



**POLLOLA Walter Oscar
CUIL 20165580185**



**Monte Verde S.A
CUIT 30700743140
Asuntos Regulatorios**



**LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932**

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

NABILA D
NEBIVOLOL 5 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg

VENCIMIENTO:

LOTE:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.



POLLOLA Walter Oscar
CUIL 20165580185



Monte Verde S.A
CUIT 30700743140
Asuntos Regulatorios



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO

NABILA D
NEBIVOLOL 5 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: 14 comprimidos recubiertos (1 blister x 14 comprimidos recubiertos).

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de NABILA D 5 mg + 12,5 mg, contiene:

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato 5,450 mg)	5,000 mg
Hidroclorotiazida	12,500 mg
Cellactosa 80 *	178,850 mg
Lactosa	23,000 mg
Croscarmelosa sódica	6,900 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000 mg
Estearato de magnesio	2,300 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	4,200 mg
Dióxido de titanio	2,240 mg
Polietilenglicol 400	0,560 mg
Laca aluminica rojo punzó 4R (CI 16255)	0,020 mg

*Composición cualitativa de Cellactosa 80: lactosa y celulosa microcristalina

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADOR: Avenida Vélez Sarsfield 5853/5855, Localidad de Munro, Partido de Vicente López; Provincia de Buenos Aires, República Argentina. (DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. e I.).

NOTA: mismo texto se utilizara para las presentaciones de 28 comprimidos recubiertos (2 blisters por 14 comprimidos recubiertos) y 56 comprimidos recubiertos (4 blisters por 14 comprimidos recubiertos).

PROYECTO DE RÓTULO

NABILA D
NEBIVOLOL 5 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
Comprimidos recubiertos
(USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: 98 comprimidos recubiertos (7 blisters x 14 comprimidos recubiertos).

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de NABILA D 5 mg + 12,5 mg, contiene:

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato 5,450 mg)	5,000 mg
Hidroclorotiazida	12,500 mg
Cellactosa 80 *	178,850 mg
Lactosa	23,000 mg
Croscarmelosa sódica	6,900 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000 mg
Estearato de magnesio	2,300 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	4,200 mg
Dióxido de titanio	2,240 mg
Polietilenglicol 400	0,560 mg
Laca aluminica rojo punzó 4R (CI 16255)	0,020 mg

*Composición cualitativa de Cellactosa 80: lactosa y celulosa microcristalina

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADOR: Avenida Vélez Sarsfield 5853/5855, Localidad de Munro, Partido de Vicente López; Provincia de Buenos Aires, República Argentina. (DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. e I.).

NOTA: mismo texto se utilizara para las presentaciones de 100 comprimidos recubiertos (10 blister por 10 comprimidos recubiertos).



POLLOLA Walter Oscar
CUIL 20165580185



Monte Verde S.A
CUIT 30700743140
Asuntos Regulatorios



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO

NABILA D
NEBIVOLOL 5 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: 14 comprimidos recubiertos (1 blister x 14 comprimidos recubiertos).

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de NABILA D 5 mg + 25 mg, contiene:

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato 5,450 mg)	5,000 mg
Hidroclorotiazida	25,000 mg
Cellactosa 80 *	166,350 mg
Lactosa	23,000 mg
Croscarmelosa sódica	6,900 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000 mg
Estearato de magnesio	2,300 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	4,200 mg
Dióxido de titanio	2,240 mg
Polietilenglicol 400	0,560 mg
Laca aluminica rojo punzó 4R (CI 16255)	0,040 mg

*Composición cualitativa de Cellactosa 80: lactosa y celulosa microcristalina

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADOR: Avenida Vélez Sarsfield 5853/5855, Localidad de Munro, Partido de Vicente López; Provincia de Buenos Aires, República Argentina. (DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. e I.).

NOTA: mismo texto se utilizara para las presentaciones de 28 comprimidos recubiertos (2 blisters por 14 comprimidos recubiertos) y 56 comprimidos recubiertos (4 blisters por 14 comprimidos recubiertos).

PROYECTO DE RÓTULO

NABILA D
NEBIVOLOL 5 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg
Comprimidos recubiertos
(USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: 98 comprimidos recubiertos (7 blisters x 14 comprimidos recubiertos).

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de NABILA D 5 mg + 25 mg, contiene:

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato 5,450 mg)	5,000	mg
Hidroclorotiazida	25,000	mg
Cellactosa 80 *	166,350	mg
Lactosa	23,000	mg
Croscarmelosa sódica	6,900	mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000	mg
Estearato de magnesio	2,300	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	4,200	mg
Dióxido de titanio	2,240	mg
Polietilenglicol 400	0,560	mg
Laca aluminica rojo punzó 4R (CI 16255)	0,040	mg

*Composición cualitativa de Cellactosa 80: lactosa y celulosa microcristalina

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADOR: Avenida Vélez Sarsfield 5853/5855, Localidad de Munro, Partido de Vicente López; Provincia de Buenos Aires, República Argentina (DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. e I.).

NOTA: mismo texto se utilizara para las presentaciones de 100 comprimidos recubiertos (10 blister por 10 comprimidos recubiertos).



POLLOLA Walter Oscar
CUIL 20165580185



Monte Verde S.A
CUIT 30700743140
Asuntos Regulatorios



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

9 de Junio de 2020

DISPOSICIÓN N° 4029

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

CERTIFICADO N° 59212

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000243-16-6

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troqueles

HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg - NEBIVOLOL 5 mg COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO 5,45 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	6612
HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg - NEBIVOLOL 5 mg COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO 5,45 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	6612



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
(C1084AA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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





Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 08 DE JUNIO DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 4029

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59212

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: MONTE VERDE S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7265

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NABILA D

Nombre Genérico (IFA/s): HIDROCLOROTIAZIDA - NEBIVOLOL

Concentración: 25 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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

porcentual

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

HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg - NEBIVOLOL 5 mg COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO
5,45 mg

Excipiente (s)

CELLACTOSE 80 166,35 mg NÚCLEO 1
LACTOSA 23 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6,9 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,3 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 4,2 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,24 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 400 0,56 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMINICA DE ROJO PUNZO 4R (CI 16255) 0,04 mg CUBIERTA 1

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 CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: UNA CAJA CONTENIENDO 1 BLISTER X 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

UNA CAJA CONTENIENDO 2 BLISTER X 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

UNA CAJA CONTENIENDO 4 BLISTER X 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

UNA CAJA CONTENIENDO 7 BLISTER X 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

UNA CAJA CONTENIENDO 10 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 14, 28, 56, 98 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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: C07BB12

Acción terapéutica: Agente beta-bloqueante selectivo y tiazidas.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial. La combinación a dosis fija de nebivolol+hidroclorotiazida 5 mg/25 mg está indicada en pacientes cuya presión arterial está adecuadamente controlada con nebivolol 5 mg e hidroclorotiazida 25 mg administrados al mismo tiempo.

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
DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. E I.	4149/15	AVENIDA VELEZ SANSFIELD N° 5853/5855	CARAPACHAY - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

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

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. E I.	4149/15	AVENIDA VELEZ SANSFIELD N° 5853/5855	CARAPACHAY - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
-----------------------------	---------	--------------------------------------	---------------------------	---------------------

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. E I.	4149/15	AVENIDA VELEZ SANSFIELD N° 5853/5855	CARAPACHAY - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
MONTE VERDE S.A.	4024/16	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ. CALLE 8	POCITO- ABERASTAIN - SAN JUAN	REPUBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: NABILA D

Nombre Genérico (IFA/s): HIDROCLOROTIAZIDA - NEBIVOLOL

Concentración: 12,5 mg - 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg - NEBIVOLOL 5 mg COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO 5,45 mg

Excipiente (s)

CELLACTOSE 80 178,85 mg NÚCLEO 1
LACTOSA 23 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6,9 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,3 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 4,2 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,24 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 400 0,56 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMINICA DE ROJO PUNZO 4R (CI 16255) 0,02 mg CUBIERTA 1

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

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: UNA CAJA CONTENIENDO 1 BLISTER X 14
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

UNA CAJA CONTENIENDO 2 BLISTER X 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

UNA CAJA CONTENIENDO 4 BLISTER X 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

UNA CAJA CONTENIENDO 7 BLISTER X 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

UNA CAJA CONTENIENDO 10 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 14, 28, 56, 98 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 100 DE USO
EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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: C07BB12

Acción terapéutica: Agente beta-bloqueante selectivo y tiazidas.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial. La combinación a dosis fija

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

de nebivolol+hidroclorotiazida 5 mg/12,5 mg está indicada en pacientes cuya presión arterial está adecuadamente controlada con nebivolol 5 mg e hidroclorotiazida 12,5 administrados al mismo tiempo.

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
DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. E I.	4149/15	AVENIDA VELEZ SANSFIELD N° 5853/5855	CARAPACHAY - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. E I.	4149/15	AVENIDA VELEZ SANSFIELD N° 5853/5855	CARAPACHAY - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. E I.	4149/15	AVENIDA VELEZ SANSFIELD N° 5853/5855	CARAPACHAY - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
MONTE VERDE S.A.	4024/16	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ. CALLE 8	POCITO- ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

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

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Expediente Nº: 1-0047-2000-000243-16-6



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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