



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-67814809-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-67814809-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SIEGFRIED S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NEBILET / NEBIVOLOL CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, NEBIVOLOL CLORHIDRATO 5,45 mg (equivalente a 5 mg de Nebivolol); aprobado por Certificado N° 49.618.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma SIEGFRIED S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NEBILET / NEBIVOLOL CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS,

NEBIVOLOL CLORHIDRATO 5,45 mg (equivalente a 5 mg de Nebivolol); el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-86085644-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-86086826-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.618, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-67814809-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.09.15 17:18:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.15 17:18:12 -03:00

Proyecto de Prospecto

NEBILET

NEBIVOLOL

Comprimidos.

Vía oral

Industria Alemana

Venta bajo receta.

Fórmula Cualitativa

Cada comprimido contiene Nebivolol Clorhidrato 5,45 mg (equivalente a 5 mg de Nebivolol)

Excipientes: Almidón de Maíz 46,00 mg, Celulosa Microcristalina 16,10 mg, Croscarmelosa
sódica 13,80 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 4,60 mg, Polisorbato 80 0,46 mg, Anhídrido Silícico
Coloidal 0,69 mg, Estearato de Magnesio 1,15 mg, Lactosa monohidrato 141,75 mg



ACCION TERAPEUTICA:

El **NEBIVOLOL** es un antagonista potente y selectivo de los receptores β -adrenérgicos, indicado en el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca crónica. Puede ser diferenciado de otros antagonistas β -adrenérgicos por su favorable perfil hemodinámico. Nebivolol ejerce una vasodilatación directa vía una estimulación endotelio dependiente del óxido nítrico.

D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663

INDICACIONES:

Hipertensión.

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Insuficiencia cardíaca crónica.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable de leve a moderada, asociado a tratamiento estándar en pacientes ancianos de 70 o más años.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES:

Acción Farmacológica:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente beta-bloqueante, selectivo.

Código ATC: C07AB12.

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:

1

- 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 beta 1, 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.

En un estudio realizado de morbi-mortalidad, controlado con placebo, que incluyó a 2128 pacientes \geq de 70 años (mediana de edad de 75.2 años) afectados de insuficiencia cardíaca crónica estable, con o sin deterioro de la fracción de eyección ventricular izquierda (media FEVI: $36 \pm 12,3\%$, con la siguiente distribución: FEVI menor de 35% en el 56% de los pacientes, FEVI entre 35 y 45% en el 25% de los pacientes y FEVI mayor de 45% en el 19% de los pacientes) seguidos durante una media de tiempo de 20 meses. La administración de nebivolol como tratamiento añadido a la medicación estándar del paciente, prolongó de forma significativa el tiempo de aparición de muerte o de hospitalización por causas cardiovasculares (objetivo principal de eficacia:), con una reducción del riesgo relativo del 14 % (reducción absoluta: 4.2 %). Esta reducción del riesgo se puso de manifiesto tras 6 meses de tratamiento y se mantuvo a lo largo del tratamiento (mediana de duración: 18 meses). La eficacia de nebivolol se mostró independiente de la edad, el sexo, o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de la población en estudio. El beneficio sobre la mortalidad de cualquier origen no mostró significación estadística frente a placebo (reducción absoluta: 2,3%). En los pacientes tratados con nebivolol se observó una reducción de la muerte súbita (4.1 % vs 6.6%, reducción relativa del 38%).

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.

La evidencia preclínica y clínica disponible en pacientes hipertensos no ha demostrado que nebivolol tenga un efecto perjudicial sobre la función eréctil.

Farmacocinética:

Ambos enantiómeros de nebivolol son rápidamente absorbidos después de su administración oral. La absorción de nebivolol no se afecta por la comida; nebivolol se puede administrar con o sin comida.

Nebivolol se metaboliza ampliamente, en parte a hidroxi-metabolitos activos. Nebivolol se metaboliza vía hidroxilación alicíclica y aromática, N-desalquilación y glucuronidación; además, se forman glucurónidos de los hidroxi-metabolitos. El metabolismo de nebivolol mediante hidroxilación aromática está supeditado al polimorfismo oxidativo genético que depende de CYP2D6.

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 iguales niveles de 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 Nebilet siempre debe ajustarse de forma individual a los requerimientos del paciente: los metabolizadores lentos pueden requerir dosis inferiores.

En los metabolizadores rápidos, las semividas de eliminación de los enantiómeros de nebivolol son de 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 los 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 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 hidroximetabolitos. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis entre 1 y 30 mg. La farmacocinética de nebivolol no se afecta por la edad.

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.

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.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo y potencial carcinogénico. Únicamente se observaron reacciones adversas en la función reproductiva a dosis altas, excediendo varias veces la dosis máxima recomendada en humanos.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Hipertensión

Adultos:

La dosis es de un comprimido (5 mg) al día, preferentemente a la misma hora del día.

El efecto de descenso de la presión arterial es evidente después de 1-2 semanas de tratamiento. En algunos casos, el efecto óptimo se alcanza solo tras 4 semanas de tratamiento.

Combinación con otros agentes antihipertensivos:

Los beta-bloqueantes pueden utilizarse solos o concomitantemente con otros agentes antihipertensivos. Hasta la fecha, un efecto antihipertensivo adicional se ha observado sólo combinando Nebilet 5 mg con hidroclorotiazida 12,5 - 25 mg.

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis inicial recomendada es 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede incrementarse a 5 mg.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada son limitados. Por

consiguiente, la administración de Nebilet en estos pacientes está contraindicada.

Pacientes en edad avanzada:

En pacientes mayores de 65 años, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede ser incrementada a 5 mg. Sin embargo, dada la limitada experiencia con pacientes mayores de 75 años, en estos pacientes la administración se debe realizar con precaución y se deben monitorizar de forma continuada.

Población pediátrica:

La eficacia y seguridad de Nebilet en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles. Por consiguiente no se recomienda el uso en niños y adolescentes.

Insuficiencia cardíaca crónica

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable debe iniciarse con un aumento gradual de la dosis hasta alcanzar la dosis óptima e individual de mantenimiento.

Los pacientes deben tener una insuficiencia cardíaca crónica estable sin insuficiencia aguda durante las últimas 6 semanas. Se recomienda que el médico tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

En pacientes en tratamiento con medicamentos cardiovasculares incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o IECAs y/o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida durante las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con Nebilet.

El ajuste de la dosis inicial debe realizarse de acuerdo a la siguiente pauta a intervalos semanales o bisemanales según la tolerabilidad del paciente:

1,25 mg de nebivolol, incrementado a 2,5 mg de nebivolol una vez al día, seguido de 5 mg una vez al día y finalmente 10 mg una vez al día.

La dosis máxima recomendada es de 10 mg de nebivolol una vez al día.

El inicio del tratamiento y cada aumento de dosis se debe realizar bajo la supervisión de un médico experimentado durante un periodo de al menos 2 horas, para asegurar que el estado clínico (especialmente con respecto a la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, alteraciones de la conducción, signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) permanece estable.

La aparición de acontecimientos adversos en los pacientes puede impedir que éstos reciban la dosis máxima recomendada. Si es necesario, la dosis alcanzada también puede disminuirse paso a paso y reintroducirse cuando se estime conveniente.

Durante la fase de titulación, y en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o intolerancia, se recomienda primero reducir la dosis de nebivolol, o interrumpirla inmediatamente si es necesario (en caso de hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo aurículo-ventricular).

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con nebivolol es generalmente un tratamiento de larga duración.

No se recomienda interrumpir bruscamente el tratamiento con nebivolol, ya que esto podría llevar a un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca. Si la interrupción es necesaria, la dosis semanal debe disminuirse gradualmente a la mitad.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente.

No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina sérica ≥ 250 $\mu\text{mol/L}$). Por lo tanto, el uso de nebivolol en estos pacientes no está recomendado.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Por lo tanto, el uso de Nebilet en estos pacientes está contraindicado.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de Nebilet en niños y en adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños y adolescentes. No hay datos disponibles.

Método de administración

Vía oral.

Los comprimidos pueden tomarse durante las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia hepática o función hepática alterada.
- Insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento intravenoso con inotrópicos.

Además, como sucede con otros agentes beta-bloqueantes, Nebilet está contraindicado en:

- Enfermedad del seno, incluyendo bloqueo seno-atrial.
- Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos).
- Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Alteraciones graves de la circulación periférica.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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 discontinuar 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

cardíaca 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 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 cardíaco 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:

Nebilet 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.

El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica con nebivolol requiere una monitorización regular. Para la posología y modo de administración remitirse a la sección “Posología y Forma de Administración”. La interrupción del tratamiento no debe realizarse bruscamente a menos que esté claramente indicado. Para mayor información remitirse a la sección “Posología y Forma de Administración”.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas:

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

Combinaciones no recomendadas:

Antiarrítmicos de Clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecaínida, disopiramida, lidocaína, 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 desencadenar 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, evitar la interrupción repentina del tratamiento beta-bloqueante. El anestesista debe ser informado cuando el paciente esté tomando Nebilet.

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

Baclofeno (medicamento antiespástico), amifostina (medicamento antineoplásico): el uso concomitante con antihipertensivos es probable que aumente la caída de la presión arterial, por lo que la dosis del medicamento antihipertensivo se debe ajustar adecuadamente.

Combinaciones a tener en cuenta

Glucósidos digitálicos: el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción atrio-ventricular. Los estudios clínicos con nebivolol no han mostrado ninguna evidencia clínica de interacción. Nebivolol no modifica la cinética de la digoxina.

Antagonistas del calcio del tipo de las dihidropiridinas (amlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino): 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 (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 al efecto reductor de la presión sanguínea del nebivolol.

Agentes simpaticomiméticos: el uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas beta-adrenérgicos. Los agentes beta-adrenérgicos pueden no 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).

Interacciones farmacocinéticas:

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 Nebilet 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Nebivolol tiene efectos farmacológicos que puede 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 el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos es necesario, es preferible administrar un bloqueante adrenérgico beta 1-selectivo. Nebivolol no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si el tratamiento con nebivolol se considera necesario, se debe monitorizar el flujo sanguíneo útero-placentario y el crecimiento del feto. En caso de efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, se debe considerar la administración de un tratamiento alternativo. El recién nacido debe ser estrictamente monitorizado. Durante los 3

primeros días, son esperables síntomas de hipoglucemia y bradicardia.

Lactancia:

Estudios en animales han demostrado que nebivolol se excreta por la leche materna. Se desconoce si este principio activo se excreta por la leche humana. La mayoría de los beta-bloqueantes, particularmente los compuestos lipofílicos como nebivolol y sus metabolitos activos pasan a la leche materna en grado variable. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante la administración de nebivolol.

Fertilidad

Nebivolol no tuvo efectos en la fertilidad en ratas excepto a dosis varias veces más altas que la dosis máxima recomendada en humanos cuando se observaron los efectos adversos en los órganos reproductores masculinos y femeninos de ratas y ratones.

El efecto de nebivolol en la fertilidad humana se desconoce.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y el uso de maquinaria. Los estudios farmacodinámicos han demostrado que Nebilet 5 mg no afecta la función psicomotora. Cuando se conduzcan vehículos o se maneje maquinaria, los pacientes deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden aparecer mareos y fatiga.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas están mencionadas separadamente para la hipertensión y para la insuficiencia cardíaca crónica dada la distinta naturaleza de ambas enfermedades.

Hipertensión

Las reacciones adversas notificadas, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderado, se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y según su frecuencia:

ORGANO/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 inmunitario				Edema angioneurótico e hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		Pesadillas, depresión		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, vértigo, parestesia		Síncope	
Trastornos oculares		Visión alterada		
Trastornos cardíacas		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	Estreñimiento, 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.

Insuficiencia cardíaca crónica

Los datos de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se han obtenido de un ensayo clínico controlado, en el que se incluyeron 1067 pacientes que fueron tratados con nebivolol y 1061 pacientes tratados con placebo. En este estudio, se registraron reacciones adversas que fueron consideradas, como mínimo, posiblemente relacionadas con la medicación en

449 pacientes tratados con nebivolol (42,1%) y en 334 pacientes tratados con placebo (31,5%). Las reacciones adversas más frecuentes con nebivolol fueron bradicardia y mareo, ambas observadas en aproximadamente el 11% de los pacientes. Las frecuencias correspondientes en el grupo placebo fueron aproximadamente el 2% y el 7%, respectivamente.

Se registraron las siguientes incidencias de reacciones adversas (como mínimo posiblemente relacionadas con el medicamento) consideradas específicamente relevantes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica:

- El empeoramiento de la insuficiencia cardíaca ocurrió en el 5,8% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con el 5,2% de los pacientes tratados con placebo.
- La hipotensión postural fue descrita en un 2,1% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con el 1,0% de los pacientes tratados con placebo.
- La intolerancia al medicamento ocurrió en un 1,6% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con el 0,8% de los pacientes tratados con placebo.
- El bloqueo atrioventricular de primer grado se observó en un 1,4% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con el 0,9% de los pacientes tratados con placebo.
- El edema de las extremidades inferiores fue descrito en un 1,0% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con un 0,2% de los pacientes tratados con placebo.

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

SOBREDOSIFICACION:

No hay datos disponibles acerca de la sobredosificación con Nebilet.

Síntomas:

Los síntomas de sobredosificación con beta-bloqueantes son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca aguda.

Tratamiento:

En el caso de sobredosificación o en caso de hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estricta supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Los niveles de glucosa en

sangre deben comprobarse. 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 vagales 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. 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 pasada una hora, para continuar -si es necesario- con una perfusión i.v. de glucagón 70 µg/kg/h. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede implantarse un marcapasos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología:

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

Hospital de Niños Pedro Elizalde (011) 4300-2115

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

Presentación: Envases conteniendo 28 comprimidos. Envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos para uso hospitalario exclusivo.

MODO DE CONSERVACION

Mantener fuera del alcance de los niños

Conservar a temperatura ambiente desde 15 °C hasta 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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 49.618

Directora Técnica: María Eugenia Belgiorno – Farmacéutica

Elaborado por Berlin Chemie AG, Glienecker Weg 125 D12489 Berlín, Alemania y/o Menarini Von Heyden GmbH, Liepziger Atrase 7-1301097 Dresden, Alemania

Importado y distribuido por: SIEGFRIED S.A. Carlos Calvo 2756, C1230AAT, C.A.B.A.

SIEGFRIED S.A.

Carlos Calvo 2756, C1230AAT, C.A.B.A.

Información a profesionales y usuarios: ☎ 0810-333-5431

www.siegfried.com.ar

Fecha de Última Revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-67814809- SIEGFRIED - Prospectos - Certificado N49.618.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.18 14:08:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.18 14:08:44 -03:00

Prospecto: información para el usuario

NEBILET 5 mg comprimidos

(Nebivolol)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- 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 solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Nebilet y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar Nebilet
3. Cómo tomar Nebilet
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nebilet
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Nebilet y para qué se utiliza

Nebilet contiene nebivolol, un medicamento con acción cardiovascular, perteneciente al grupo de agentes beta-bloqueantes selectivos (con actividad selectiva en el sistema cardiovascular). Previene el aumento de la frecuencia cardíaca, y controla la fuerza de bombeo del corazón. Ejerce también una acción dilatadora de los vasos sanguíneos, lo cual contribuye a su vez a disminuir la presión arterial.

Se utiliza para el tratamiento de la presión arterial elevada (hipertensión). Nebilet se utiliza también para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica leve y moderada en pacientes de 70 o más años de edad, administrado conjuntamente con otros medicamentos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Nebilet

No tome Nebilet

- Si usted es alérgico a nebivolol o a cualquiera de sus componentes (incluidos en la sección 6).
- Si usted padece una o más de las siguientes alteraciones:
 - Presión arterial baja.
 - Problemas graves de circulación en brazos o piernas.
 - Latido del corazón muy lento (menos de 60 latidos por minuto).
 - Otras alteraciones graves del ritmo cardíaco como bloqueo auriculoventricular de 2o y 3er grado u otras alteraciones de la conducción cardíaca.
 - Ha sufrido recientemente un episodio de insuficiencia cardíaca 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 cardíaca aguda.

1

- Asma o respiración dificultosa (actualmente o en el pasado).
- Feocromocitoma, un tumor localizado en la parte superior de los riñones (glándulas adrenales), que no está siendo tratado.
- Trastornos de la función hepática.
- Trastornos metabólicos caracterizados por acidosis metabólica (p.ej. cetoacidosis diabética).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Nebilet

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

- Latido del corazón anormalmente lento.
- Un tipo de dolor torácico, debido a un espasmo espontáneo de las arterias del corazón, denominado Angina de Prinzmetal.
- Insuficiencia cardíaca crónica sin tratamiento.
- Bloqueo cardíaco de 1er grado (alteración leve de la conducción cardíaca que afecta al ritmo cardíaco).
- Circulación deficiente en brazos o piernas, como por ejemplo enfermedad o síndrome de Raynaud's, o dolor al caminar parecido a un calambre.
- Problemas respiratorios crónicos.
- Diabetes: este medicamento no tiene ningún efecto sobre los niveles de azúcar en la sangre, pero puede enmascarar los signos de alarma producidos por una disminución de dichos niveles (palpitaciones, latido del corazón rápido).
- Hiperactividad de la glándula tiroidea: este medicamento puede enmascarar los signos debidos a esta alteración, tales como frecuencia cardíaca anormalmente alta.
- Alergias: este medicamento puede intensificar su reacción al polen u otras sustancias a las que sea alérgico.
- Si padece o ha padecido psoriasis, una enfermedad de la piel caracterizada por manchas escamosas de color rosa.
- Si usted tiene que someterse a una intervención quirúrgica, informe siempre a su anestesista que está tomando este medicamento.

Si usted padece alguna alteración renal grave, consulte a su médico antes de tomar Nebilet para tratar su insuficiencia cardíaca.

Al inicio del tratamiento de una insuficiencia cardíaca crónica, deberá ser regularmente monitorizado por un médico (ver sección 3).

Este tratamiento no se debería suspender bruscamente, a menos que sea claramente indicado y evaluado por su médico (ver sección 3).

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Nebilet en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre el uso de este medicamento en este tipo de pacientes.

Uso de Nebilet con otros medicamentos

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente, o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Es importante que informe siempre a su médico o farmacéutico si, además de Nebilet, usted está utilizando alguno de los medicamentos siguientes:

- Algunos medicamentos para el corazón o para el control de la presión arterial (tales como amiodarona, amlodipino, cibenzolina, clonidina, digoxina, diltiazem, disopiramida,

felodipino, flecainida, guanfacina, hidroquinidina, lacidipino, lidocaína, metildopa, mexiletina, moxonidina, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino, propafenona, quinidina, rilmenidina, verapamilo).

- Sedantes y medicamentos para la psicosis (enfermedad mental), como barbitúricos (también usados para la epilepsia), fenotiazina (también usado para vómitos y náuseas) y tioridazina.
- Medicamentos para la depresión, como amitriptilina, paroxetina y fluoxetina.
- Medicamentos usados para la anestesia durante una operación.
- Medicamentos para el asma, descongestionantes nasales y algunos medicamentos para tratar alteraciones oculares como el glaucoma (incremento de la presión del ojo) o dilatación de la pupila.
- Baclofeno (un medicamento antiespasmódico); Amifostina (un medicamento protector utilizado durante el tratamiento del cáncer).

Todos estos medicamentos, al igual que Nebilet pueden influir en la presión arterial y en la función del corazón.

- Medicamentos para tratar un exceso de acidez en el estómago o úlceras (medicamentos antiácidos): debe tomar Nebilet durante la comida, y el antiácido entre comidas.

Toma de Nebilet con alimentos y bebidas

Ver sección 3.

Embarazo y lactancia

Nebilet no debe administrarse durante el embarazo a menos que su médico lo considere necesario.

No se recomienda su uso durante la lactancia.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede producir mareos o fatiga. Si así fuera, **absténgase** de conducir y de utilizar maquinaria.

Nebilet contiene lactosa

Este medicamento contiene **lactosa**. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, **consúltele antes** de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Nebilet

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

Nebilet puede tomarse antes, durante o después de las comidas, pero también se puede tomar independientemente de ellas. Es preferible tomar el comprimido con un poco de agua.

Tratamiento de la presión arterial elevada (hipertensión):

- La dosis normal es 1 comprimido al día. Es preferible tomar la dosis siempre a la misma hora del día.

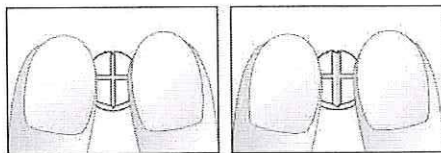
- En pacientes ancianos y/o con alteraciones renales, se recomienda iniciar el tratamiento con 1/2 comprimido al día.
El efecto terapéutico sobre la presión arterial se alcanza después de 1-2 semanas de tratamiento. Ocasionalmente, no se alcanza el efecto óptimo hasta las 4 semanas.

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica:

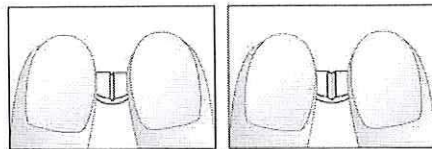
- Su tratamiento debe iniciarse siempre bajo control médico.
- Su médico empezará su tratamiento con ¼ (cuarto) de comprimido al día. La dosis se incrementará después de 1-2 semanas hasta ½ (medio) comprimido al día, después hasta 1 comprimido al día y luego hasta 2 comprimidos al día hasta conseguir la dosis óptima para usted. Su médico le prescribirá la dosis correcta para usted en cada momento y usted deberá seguir exactamente sus instrucciones.
- La dosis máxima recomendada es de 2 comprimidos (10 mg) al día.
- El inicio del tratamiento y cada aumento de dosis se le realizará bajo la supervisión de un médico experimentado durante un periodo de 2 horas.
- Su médico le reducirá su dosis en caso que sea necesario.
- **No deberá interrumpir bruscamente el tratamiento**, ya que esto podría empeorar su insuficiencia cardiaca.
- Pacientes con problemas graves de riñón, no deberán tomar este medicamento.
- Tome el medicamento una vez al día, preferiblemente a la misma hora del día.

Si su médico le ha indicado que tome ¼ (cuarto) o ½ (medio) comprimido diario, siga las siguientes instrucciones para fraccionar los comprimidos de 5 mg de nebivolol, ranurados en forma de cruz.

- Colocar los comprimidos sobre una superficie plana, dura (ej. mesa o encimera), con la ranura en forma de cruz cara arriba.
- Romper el comprimido presionándolo con los dedos índices de ambas manos colocados al lado de una de las ranuras (dibujos 1 y 2).
- Proceder del mismo modo para fraccionar la mitad del comprimido en un cuarto (dibujos 3 y 4).



Dibujos 1 y 2: Fácil rotura del comprimido de 5 mg de nebivolol ranurado en forma de cruz en una mitad.



Dibujos 3 y 4: Fácil rotura de la mitad del comprimido de 5 mg de nebivolol ranurado en forma de cruz en un cuarto.

- Su médico decidirá si debe combinar Nebilet con otros medicamentos para tratar su enfermedad.

- No administrar a niños ni a adolescentes.

Si usted toma más Nebilet del que debiera

Si accidentalmente usted ha tomado una sobredosis de este medicamento, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico.

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

Los síntomas y signos más frecuentes de una sobredosis de Nebilet son latido del corazón muy lento (bradicardia), presión arterial baja con posibilidad de desmayo (hipotensión), dificultades al respirar como en el asma (espasmo bronquial), e insuficiencia cardíaca aguda.

Si olvidó tomar Nebilet

Si olvidó tomar una dosis de Nebilet, pero se acuerda poco después de cuando debía haberla tomado, tome la dosis diaria como habitualmente. 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 Nebilet

Consulte siempre a su médico antes de interrumpir el tratamiento con Nebilet, tanto si usted lo toma para la presión arterial elevada como para la insuficiencia cardíaca crónica.

No debe interrumpir bruscamente el tratamiento, ya que esto podría empeorar temporalmente su insuficiencia cardíaca. Si fuera necesario interrumpir el tratamiento para la insuficiencia cardíaca crónica, la dosis diaria debe disminuirse gradualmente, partiendo la dosis por la mitad, a intervalos de una semana.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando se **utiliza Nebilet para el tratamiento de la presión arterial elevada**, los posibles efectos adversos son:

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza.
- Mareo.
- Cansancio.
- Picor inusual o sensación de hormigueo.
- Diarrea.
- Estreñimiento.
- Náuseas.
- Dificultad para respirar / sensación de falta de aire.
- Sudoración de manos y pies.

Efectos adversos poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Latido del corazón lento u otras alteraciones cardíacas.
- Presión arterial baja.
- Dolor al caminar parecido a un calambre.
- Visión anormal.

- Impotencia sexual
- Sentimiento de depresión.
- Dificultad para la digestión (dispepsia), gases en el estómago o intestino, vómitos.
- Erupción de la piel, picor.
- Dificultad para respirar como en el asma, debido a contracción repentina de los músculos de alrededor de las vías respiratorias (espasmo bronquial).
- Pesadillas.

Efectos adversos muy raros (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Desmayo.
- Agravamiento de la psoriasis, una enfermedad de la piel caracterizada por manchas escamosas de color rosa.

Los siguientes efectos adversos se han notificado tan solo en algunos casos aislados, durante el tratamiento con Nebilet:

- Reacciones alérgicas, tales como erupciones cutáneas generalizadas (reacciones de hipersensibilidad)
- Hinchazón súbita de la zona de los labios, párpados y/o de la lengua pudiendo acompañarse de dificultad respiratoria aguda (angioedema).
- Erupción en la piel caracterizada por ronchas rosadas, con relieve, que producen picor, de causa alérgica o no alérgica (urticaria)

En un estudio clínico para la **insuficiencia cardíaca crónica**, se vieron los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Latido del corazón lento
- Mareo

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Agravamiento de la insuficiencia cardíaca
- Presión arterial baja (como sensación de desvanecimiento al levantarse rápidamente)
- Intolerancia a este medicamento
- Alteración leve de la conducción cardíaca afectando al ritmo cardíaco (bloqueo auriculoventricular de 1er grado).
- Hinchazón de las extremidades inferiores (aumento volumen tobillos)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Nebilet

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
Conservar a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y en el blister después de 'CAD.:'. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Nebilet

- El principio activo es nebivolol. Cada comprimido contiene 5 mg de nebivolol 5 mg (como nebivolol hidrocloreto): 2,5 mg de d-nebivolol y 2,5 mg de l-nebivolol.
- Los demás componentes son: lactosa monohidrato, polisorbato 80 (E-433), hipromelosa (E-464), almidón de maíz, croscarmelosa sódica (E-468), celulosa microcristalina (E-460), sílice coloidal anhidra (E-551), estearato de magnesio (E-572).

Aspecto del producto y contenido del envase

Nebilet se presenta en forma de comprimidos blancos, redondos, ranurados en forma de cruz y en envases de 28 comprimidos.

Los comprimidos se acondicionan en blísteres de PVC/aluminio.

Elaborado por **Berlin Chemie AG**, Glienecker Weg 125 D12489 Berlín, Alemania. y/o Menarini Von Heyden GmbH, Liepziger Atrase 7-1301097 Dresden, Alemania

Importado y distribuido por: **SIEGFRIED S.A.** Carlos Calvo 2756, C1230AAT, C.A.B.A.
Dirección Técnica: María Eugenia Belgiorno - Farmacéutica.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.618.

SIEGFRIED S.A. Carlos Calvo 2756, C1230AAT, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Información a profesionales y usuarios: ☎ 0810-333-5431

www.siegfried.com.ar

Fecha de la última revisión de este prospecto:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-67814809- SIEGFRIED - inf pacientes - Certificado N49.618.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.18 14:10:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.18 14:10:31 -03:00