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

Disposición

Número: DI-2020-6263-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 25 de Agosto de 2020

Referencia: EX-2020-42032308-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-42032308-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BALIARDA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NIDIB D 5 / 12,5 – NIDIB D 5 / 25 / NEBIVOLOL - HIDROCLOROTIAZIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / NEBIVOLOL 5 mg (COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO 5,45 mg) – HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg; NEBIVOLOL 5 mg (COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO 5,45 mg) – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg; aprobada por Certificado Nº 57.457.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS BALIARDA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NIDIB D 5 / 12,5 – NIDIB D 5 / 25 / NEBIVOLOL - HIDROCLOROTIAZIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / NEBIVOLOL 5 mg (COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO 5,45 mg) – HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg; NEBIVOLOL 5 mg (COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO 5,45 mg) – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-49326936-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-49326807-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 57.457, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-42032308-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.25 15:04:04 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.25 15:04:07 -03:00

Proyecto de Prospecto

NIDIB D 5/12,5 - 5/25

NEBIVOLOL

HIDROCLOROTIAZIDA

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina Expendio bajo receta

FÓRMULA

Nidib D 5/12,5

Cada comprimido recubierto contiene:

Nebivolol (como nebivolol clorhidrato) 5 mg

Hidroclorotiazida 12,5 mg

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

Nidib D 5/25

Cada comprimido recubierto contiene:

Nebivolol (como nebivolol clorhidrato) 5 mg

Hidroclorotiazida 25 mg

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo (bloqueante β-adrenérgico selectivo). Diurético (tiazídico) (Código ATC: C07BB12)

INDICACIONES:

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Es una combinación de nebivolol e hidroclorotiazina que tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión sanguínea en mayor grado que cada componente por separado.

Nebivolol:

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

- actúa como antagonista competitivo y selectivo de los receptores β1-adrenérgicos, a través del enantiómero d-nebivolol.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Director Técnico
Baliarda S.A.

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

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

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

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

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

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

Hidroclorotiazida:

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

FARMACOCINÉTICA

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

Nebivolol:

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

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

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

La biodisponibilidad oral de nebivolol es del 12% en metabolizadores rápidos y virtualmente completa en metabolizadores lentos. En el estado de equilibrio, el máximo de concentración plasmática para nebivolol inalterado es 23 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los rápidos. La C_{max} de la suma de nebivolol

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

inalterado y sus metabolitos activos es 1,3 a 1,4 veces superior en metabolizadores lentos que en metabolizadores rápidos.

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

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

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

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

Hidroclorotiazida:

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

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

Distribución: hidroclorotiazida atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna humana. No atraviesa la barrera hematoencefálica. Se liga en alrededor de un 40-70% a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución aparente es de 5-6 litro/kg.

Eliminación: hidroclorotiazida no se metaboliza y se elimina rápidamente por los riñones. Más del 95% 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 aumentan y se prolonga la semivida de eliminación.

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

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

Poblaciones especiales

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

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Marcelo Vassone
Farmacéutico
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

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

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

Pacientes de edad avanzada: en estos pacientes, la concentración plasmática en el estado estacionario de hidroclorotiazida es más elevado y el clearance sistémico está considerablemente disminuido en relación con pacientes jóvenes.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis usual es 1 comprimido por día, preferentemente a la misma hora del día.

Nidib D 5/12,5 está indicado en pacientes en los que se ha demostrado que su presión arterial está adecuadamente controlada con nebivolol 5 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg, administrados al mismo tiempo.

Nidib D 5/25 está indicado en pacientes en los que se ha demostrado que su presión arterial está adecuadamente controlada con nebivolol 5 mg e hidroclorotiazida 25 mg, administrados al mismo tiempo.

Modo de administración:

Los comprimidos pueden administrarse con las comidas.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

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

Nebivolol:

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

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

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

Anestesia y cirugía mayor: el bloqueo β continuado reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación. Es aconsejable en general que los pacientes que deban ser intervenidos quirúrgicamente continúen el tratamiento con el producto durante todo el período peri-operatorio. Si es necesario interrumpir el bloqueo β en la preparación de la cirugía, esto se deberá realizar al menos 24 horas antes. Cuando se administren agentes anestésicos que deprimen la función miocárdica (como éter, ciclopropano, tricloroetileno), los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados, debido al riesgo de sinergismo de los efectos inotrópicos negativos e hipotensores. Frente a reacciones vagales pueden ser protegidos mediante la administración intravenosa de atropina.

Tirotoxicosis: al igual que otros antagonistas β-adrenérgicos, nebivolol puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia, como taquicardia. La interrupción abrupta del tratamiento puede conducir a una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o puede precipitar una crisis tiroidea.

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

Reacciones alérgicas: al igual que con otros antagonistas β-adrenérgicos existe riesgo de un aumento de sensibilidad frente a diferentes alérgenos o del agravamiento de las reacciones anafilácticas. Aquellos pacientes con historia clínica de reacción anafiláctica severa ante diversos alérgenos pueden ser más propensos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis de epinefrina habitualmente usadas para tratar las reacciones alérgicas. 8

Hidroclorotiazida:

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

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

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

PRECAUCIONES:

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

Nebivolol:

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

Feocromocitoma: en pacientes con feocromocitoma o sospecha de feocromocitoma, la administración de un antagonista β-adrenérgico, debe ser posterior al tratamiento con un α-bloqueante.

Diabetes e hipoglucemia: nebivolol no afecta los niveles de glucosa en pacientes con diabetes. No obstante, se debe administrar con precaución en tales pacientes dado que podría enmascarar los síntomas de hipoglucemia (particularmente taquicardia, palpitaciones).

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

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

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

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

Como otros antagonistas β-adrenérgicos, nebivolol debe emplearse con precaución:

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

Hidroclorotiazida:

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

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

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

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

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

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

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

El riesgo de hipokalemia es mayor en pacientes que experimentan diuresis abundante, en pacientes con cirrosis grave después de un tratamiento prolongado con tiazidas, en pacientes que reciben un aporte oral inadecuado de electrolitos o un tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH.

En caso de hipokalemia, los pacientes con síndrome QT largo, tanto congénito como iatrogénico, están particularmente en situación de alto riesgo. La hipokalemia aumenta la cardiotoxicidad de los glucósidos digitálicos y el riesgo de arritmia cardíaca. En pacientes con riesgo de hipokalemia se debe monitorear más frecuentemente los niveles de potasio plasmático, empezando a la semana de iniciado el tratamiento.

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

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

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

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

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

Cáncer de piel no-melanoma: en estudios epidemiológicos, se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] asociado a la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se debe informar a los pacientes del riesgo de CPNM debido al tratamiento con hidroclorotiazida. Se les debe indicar que periódicamente deben revisar la piel en busca de nuevas lesiones y deben informar de inmediato

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

cualquier sospecha de lesión en la misma. Asimismo, deben realizar medidas preventivas como limitar la exposición a la luz solar y a otros rayos UV y, en caso de exposición, emplear la protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel.

Las lesiones sospechosas en la piel se deben evaluar rápidamente, incluyendo análisis histológicos de biopsias.

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

Poblaciones especiales:

Embarazo: no se disponen de datos adecuados sobre el uso de la combinación 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 sobre la reproducción.

Nebivolol

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

Hidroclorotiazida

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

Lactancia: el uso de la combinación nebivolol + hidroclorotiazida está contraindicado durante el período de lactancia (véase CONTRAINDICACIONES).

Nebivolol

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

Hidroclorotiazida

Se excreta en la leche materna humana.

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

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

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

Insuficiencia renal: el producto no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal severa (véase CONTRAINDICACIONES)

Insuficiencia hepática: los datos en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada son limitados. Por consiguiente, la administración del producto en esta población está contraindicada (véase CONTRAINDICACIONES).

Interacciones medicamentosas

Nebivolol

Combinaciones no recomendadas:

Antiarrítmicos clase I (como quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): la coadministración con nebivolol puede potenciar el efecto sobre el tiempo de conducción AV y puede aumentar el efecto inotrópico negativo.

Antagonistas cálcicos: cuando se administran conjuntamente nebivolol y agentes bloqueantes de los canales de calcio, como verapamilo, diltiazem, se aconseja un cuidadoso control de la presión arterial y del ECG, dado que puede producirse un marcado descenso tensional, bradicardia u otros trastornos del ritmo cardíaco. Estos fármacos no deben administrarse por vía endovenosa durante el tratamiento con β-bloqueantes ante el riesgo de depresión miocárdica. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con β-bloqueantes puede producir una profunda hipotensión y un bloqueo AV.

Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): la administración concomitante de 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 abrupta, particularmente si es previa a la discontinuación de un β-bloqueante puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Combinaciones que deben usarse con precaución:

Antiarrítmicos clase III (como amiodarona): la coadministración con nebivolol puede potenciar el efecto sobre el tiempo de conducción AV.

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

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

Combinaciones a tener en cuenta:

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Fabio Marcelo G. Cassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

Glucósidos digitálicos: el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción AV. En estudios clínicos con nebivolol no se ha demostrado ninguna evidencia de interacción. Nebivolol no modifica la cinética de digoxina.

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

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

Antiinflamatorios no esteroides (AINEs): no afectan el efecto hipotensor de nebivolol.

Agentes simpaticomiméticos: el uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas β-adrenérgicos. Los β-bloqueantes pueden no oponerse a la acción adrenérgica de ciertos agentes simpaticomiméticos con ambos efectos, tanto α- como β- adrenérgicos (riesgo de hipertensión, bradicardia severa y bloqueo cardíaco).

Interacciones farmacocinéticas:

Inhibidores del CYP2D6: dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo de nebivolol, la administración de nebivolol con éstos (como quinidina, propafenona, fluoxetina, paroxetina, tioridazina) puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol, lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia severa y reacciones adversas.

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

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

La administración de nebivolol con nicardipina, incrementa 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.

Hidroclorotiazida

Combinaciones no recomendadas:

Litio: las tiazidas disminuyen el clearance renal de litio, y como consecuencia, puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio cuando se administra concomitantemente con hidroclorotiazida. Por lo tanto, no se recomienda el uso del producto junto con litio, y en caso de ser necesario, se recomienda realizar un monitoreo de los niveles séricos del mismo.

Medicamentos que afectan los niveles de potasio: el efecto de depleción de potasio de hidroclorotiazida puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co-Director Técnico
Baliarda S.A.

hipopotasemia (como otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). No se recomienda su uso concomitante.

Combinaciones que deben usarse con precaución:

AINEs: los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo y natriurético de los diuréticos tiazídicos. Por otra parte, el uso concomitante puede conducir a insuficiencia renal aguda en los pacientes hipovolémicos. Se recomienda hidratar al paciente y vigilar la función renal al comienzo del tratamiento.

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

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

Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio: se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre el producto con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (como digitálicos, antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsión de puntas:

- *Antiarrítmicos de clase Ia (como quinidina, hidroquinidina, disopiramida).*
- *Antiarrítmicos de clase III (como amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).*
- *Algunos antipsicóticos (como tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).*
- *Otros (como bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, terfenadina, vincamina i.v).*

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

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

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

β-*bloqueantes y diazóxido:* el efecto hiperglucémico de los β-bloqueantes, diferentes de nebivolol, y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Aminas presoras (como noradrenalina): el efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (como probenecid, sulfinpirazona, alopurinol): puede ser necesario un ajuste de dosis de los medicamentos uricosúricos, debido a que hidroclorotiazida puede

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

aumentar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración conjunta con diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Amantadina: las tiazidas pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas causados por amantadina.

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

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

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

Interacciones farmacocinéticas:

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

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

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

Combinación nebivolol + hidroclorotiazida:

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

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

REACCIONES ADVERSAS:

Nebivolol:

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

Psiquiátricas: Poco frecuentes: pesadillas, depresión.

Neurológicas: Frecuentes: cefalea, vértigo, parestesias. Muy raras: síncope.

Oftalmológicas: Poco frecuentes: visión alterada.

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

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

Respiratorias: Frecuentes: disnea. Poco frecuentes: broncoespasmo.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

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

Dermatológicas: Poco frecuentes: prurito, rash eritematoso. Muy raras: agravamiento de la psoriasis.

Reproductivas: Poco frecuentes: impotencia.

Generales: Frecuentes: cansancio, edema.

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

Hidroclorotiazida:

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

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

Cáncer de piel no-melanoma: (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) se ha observado una asociación dependiente de la dosis de hidroclorotiazida y el CPNM.

Hematológicas: leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.

Inmunológicas: reacciones anafilácticas.

Metabólicas y nutricionales: anorexia, deshidratación, gota, diabetes mellitus, alcalosis metabólica, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, hipocloremia e hipercalcemia), hiperglucemia, hiperamilasemia.

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

Neurológicas: convulsiones, bajo nivel de consciencia, coma, dolor de cabeza, mareo, parestesias, paresia.

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

Auditivas: vértigo.

Cardíacas: arritmias cardíacas, palpitaciones.

Vasculares: hipotensión ortostática, trombosis, embolia, shock.

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

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

Hepatobiliares: ictericia colestática, colecistitis.

Dermatológicas: prurito, púrpura, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, rash, lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrosante, necrolisis epidérmica tóxica.

Musculoesqueléticas: espasmos musculares, mialgia.

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

Reproductivas: disfunción eréctil.

Generales: astenia, pirexia, fatiga, sed.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

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

SOBREDOSIFICACION:

Sintomatología:

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

Tratamiento:

En el caso de sobredosificación o de hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estricta supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Se deberán evaluar los niveles de glucosa en sangre. Los niveles séricos de electrolitos y creatinina deben ser frecuentemente monitoreados. Debe evitarse la absorción de cualquier residuo del fármaco todavía presente en el tracto gastrointestinal mediante lavado gástrico, la administración de carbón activado y un laxante. El paciente puede requerir respiración artificial. La bradicardia o reacciones vagales importantes deben tratarse administrando atropina o metilatropina. La hipotensión y el shock deben tratarse con plasma/substitutos del plasma, y si es necesario, con catecolaminas. Los desequilibrios electrolíticos deben ser corregidos. El efecto β-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, en caso de necesidad, 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, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas TE (011) 4654-6648/4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez TE (011) 4962-2247/6666.

PRESENTACIÓN:

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

Nidib D 5/12,5: Comprimidos redondos, bicóncavos, de color rosa claro.

Nidib D 5/25: Comprimidos redondos, bicóncavos, de color rosa.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 57.457

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Logo “libre de gluten”

Última revisión: .../.../...

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-49326936-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 29 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-42032308 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.29 19:01:35 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.29 19:01:30 -03:00

Proyecto

Información para el paciente

NIDIB D 5/12,5 - 5/25

NEBIVOLOL

HIDROCLOROTIAZIDA

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina Expendio bajo receta

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

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

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

Si considera que alguno de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, INFÓRMELA INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

¿Que contiene NIDIB D?

Contiene dos sustancias:

-*nebivolol*, una sustancia perteneciente a la familia de los agentes β-bloqueantes selectivos. Previene el aumento de la frecuencia cardíaca, controla la fuerza de contracción del corazón y dilata los vasos sanguíneos, lo que disminuye la presión arterial.

-*hidroclorotiazida*, diurético correspondiente a la familia de las tiazidas. Aumenta la diuresis y con ello la eliminación de agua y sodio, con lo que ayuda a bajar la presión.

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

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

¿En qué casos no debo tomar NIDIB D?

No debe tomarlo si usted:

-Es alérgico (hipersensible) a nebivolol, a hidroclorotiazida, a medicamentos derivados de sulfonamidas o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver “Información adicional”).

-Presenta insuficiencia hepática o función hepática alterada.

-Presenta problemas graves en los riñones.

-Presenta insuficiencia cardíaca descompensada.

-Padece algún defecto en el corazón (como un trastorno severo en el sistema de conducción eléctrica del corazón), a menos que lleve un marcapasos.

-Padece enfermedad del nódulo sinusal (incluyendo bloqueo sinoauricular).

-Presenta bradicardia (disminución de la frecuencia cardíaca a < 60 latidos/minuto).

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

-Tiene presión arterial extremadamente baja.

-Presenta problemas circulatorios graves en manos, pies o parte inferior de piernas.

-Padece o tiene antecedentes de dificultad respiratoria debido a broncoespasmo o asma bronquial.

-Padece Feocromocitoma (tumor localizado en la parte superior de los riñones) no tratado.

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

-Está embarazada.

-Se encuentra amamantando.

No administrar en menores de 18 años.

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

Sí, usted debe informarle si:

-Presenta síntomas de hipertiroidismo (como taquicardia, palpitaciones, temblor, pérdida de peso, cansancio, intolerancia al calor, sudoración).

-Padece psoriasis (enfermedad crónica de la piel que produce lesiones escamosas y sequedad) o antecedentes familiares de psoriasis.

-Ha padecido alergias y/o reacciones anafilácticas severas ante diversos alergenos.

-Padece lupus eritematoso (es un trastorno del sistema inmunitario, que es el sistema de defensa de su cuerpo).

-Presenta en su piel reacciones de hipersensibilidad a la luz solar o a la luz artificial UV (como sarpullido, picor).

-Tiene antecedentes de feocromocitoma.

-Padece diabetes mellitus, dado que el tratamiento con el producto podría enmascarar la taquicardia asociada a hipoglucemia.

-Presenta broncoespasmo.

-Padece alguna enfermedad cardíaca.

-Si la frecuencia del pulso desciende mucho en reposo, o si experimenta síntomas que sugieren una bradicardia.

-Tiene alguna enfermedad circulatoria (como síndrome de Raynaud, claudicación intermitente).

-Padece angina Prinzmetal (dolor de pecho debido a espasmos transitorios de las arterias coronarias).

-Presenta signos y síntomas clínicos del desequilibrio hidrosalino (como sequedad bucal, sed, debilidad, letargo, somnolencia, agitación, dolor muscular o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales (náuseas y vómitos)).

-Tiene niveles bajos de potasio en sangre, y especialmente si padece síndrome de QT prolongado (un tipo de anormalidad en el ECG) o está bajo tratamiento con digitálicos cardiotónicos o padece 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.

-Ha tenido cáncer de piel o presenta lesiones sospechosas en la piel.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

Debido a hidroclorotiazida la administración del producto puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Sí, debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada, dado que el uso de NIDIB D no está recomendado durante el embarazo.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Si, debe informarle si está amamantando, dado que el uso de NIDIB D no está recomendado durante la lactancia.

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

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante dado que la combinación nebivolol + hidroclorotiazida puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o estos pueden afectar la acción del producto. En especial infórmele si está bajo tratamiento con: antihipertensivos de acción central (como clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina), antipsicóticos (como tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol) antidepresivos (tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas), drogas narcóticas, antiarrítmicos clase I (como quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona) y clase III (como amiodarona, soatalol, dofetilida, ibutilida), litio, medicamentos que afectan los niveles de potasio (como diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico), glucósidos digitálicos (como digoxina), antagonistas cálcicos (como verapamilo, diltiazem), antagonistas cálcicos del tipo de las dihidropiridinas (como amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina); insulina, hipoglucemiantes orales (como glibenclamida, metformina, glimepirida), antiinflamatorios no esteroides (AINEs), sales de calcio, relajantes no despolarizantes del músculo esquelético (como tubocurarina), aminas presoras (noradrenalina), medicamentos para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona, alopurinol), amantadina, ciclosporina, resinas de intercambio iónico (como resinas de colestiramina o de colestipol), antiácidos (como cimetidina, ranitidina), agentes citotóxicos (ciclofosfamida, fluoracilo, metotrexato), productos de contraste yodados.

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

Sí, usted debe informar que está tomando NIDIB D si va a recibir anestesia general.

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

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

NIDIB D no constituye un tratamiento de inicio de la hipertensión.

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

¿En los pacientes de edad avanzada, es necesario modificar la dosis de NIDIB D?

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

Sí, es probable que el médico modifique la dosis.

¿Cómo debo tomar NIDIB D?

Los comprimidos pueden ser administrado con o fuera de las comidas.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento con NIDIB D?

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

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

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

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de NIDIB D?

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

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

Si toma más de la cantidad indicada del producto, consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurra al hospital más cercano o consulte a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

¿Debo adoptar alguna precaución durante el tratamiento con NIDIB D?

Sí, dado que hidroclorotiazida tiene efecto fotosensibilizante se debe limitar la exposición a la luz solar y a otros rayos UVA artificiales, y en caso de exposición, se debe emplear una protección solar adecuada. Se debe revisar periódicamente la piel en busca de lesiones cutáneas sospechosas o de cambios en el aspecto de las lesiones ya existentes.

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

Debido a que el tratamiento podría causarle mareo o fatiga, se recomienda no realizar estas actividades hasta saber cómo le afecta el medicamento.

¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con NIDIB D?

Como todos los medicamentos, NIDIB D puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con nebivolol, incluyen: dolor de cabeza, vértigo, sensación de quemazón u hormigueo en la piel, sensación de falta de aire o dificultad para respirar, estreñimiento, náuseas, diarrea, cansancio, hinchazón principalmente en pies y piernas.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con hidroclorotiazida, incluyen: reacciones anafilácticas, anorexia, deshidratación, síntomas de gota, apatía, estado de confusión, depresión, nerviosismo, alteraciones del sueño, agitación, convulsiones, dolor de cabeza, mareo, parestesias (sensación de quemazón u hormigueo en la piel), paresia (debilidad muscular), visión borrosa, empeoramiento de la miopía,

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

disminución de la producción de lágrimas, vértigo, arritmias cardíacas, palpitaciones, hipotensión ortostática (descenso brusco de la presión arterial al ponerse de pie, desde una posición sentada o acostada), boca seca, náuseas, vómitos, molestias estomacales, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, picazón que se siente en una parte o en todo del cuerpo, manchas púrpuras en la piel, erupción en la piel, reacciones de sensibilidad de la piel a la luz, dolor muscular, disfunción eréctil, debilidad, cansancio, fatiga, sed. De frecuencia no conocida: cáncer de piel no-melanoma

Si usted presenta cualquier otra reacción adversa no mencionada aquí, consulte a su médico.

¿Cómo debo conservar NIDIB D?

Consérvelo a temperatura no superior a los 30ºC, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice NIDIB D después de su fecha de vencimiento.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL

NIDIB D 5/12,5

Cada comprimido contiene: Nebivolol (como nebivolol clorhidrato) 5 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg

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

NIDIB D 5/25

Cada comprimido contiene: Nebivolol (como nebivolol clorhidrato) 5 mg, Hidroclorotiazida 25 mg

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

Contenido del envase

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

NIDIB D 5/12,5: Comprimidos redondos, bicóncavos, de color rosa claro.

NIDIB D 5/25: Comprimidos redondos, bicóncavos, de color rosa.

Si necesitara mayor información sobre reacciones adversas, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de NIDIB D en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto, 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.

Si lo desea, puede comunicarse con Baliarda S.A. vía email a farmacovigilancia@baliarda.com.ar o con nuestro centro de atención telefónica: 4122-5818.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

Certificado Nro. 57.457

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Logo “libre de gluten”

Última revisión: .../.../...

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Farm. Marcelo G. Tassone
M.Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-49326807-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 29 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-42032308 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.29 19:01:11 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.29 19:01:11 -03:00