Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0088

BUENOS AIRES, 05 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019056-10-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., representada por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O.Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y Nº 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0088

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NEBILET D y nombre/s genérico/s NEBIVOLOL-HIDROCLOROTIAZIDA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A., representante de MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la

norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-019056-10-6

DISPOSICIÓN Nº: 0088

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0088

Nombre comercial: NEBILET D

Nombre/s genérico/s: NEBIVOLOL-HIDROCLOROTIAZIDA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BERLIN CHEMIE AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Glienicker Weg 125, Berlín, Alemania.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: GIRARDOT 1689 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: NEBILET D 5/12.5.

Clasificación ATC: C07BB.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ESENCIAL.

Concentración/es: 12.5 MG de HIDROCLOROTIAZIDA, 5 MG de NEBIVOLOL (COMO CLOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 MG, NEBIVOLOL (COMO CLOHIDRATO) 5 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.15 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.08 MG, CROSCARMELOSA SODICA 13.80 MG, POLISORBATO 80 0.46 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 16.10 MG, CELULOSA (MICROCRISTALINA) 2.90 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 129.25 MG, SILICE COLOIDAL ANH 0.69 MG, HIPROMELOSA 4.60 MG, ALMIDON DE MAIZ 46.0 MG, LACA LUMINICA DEL ACIDO CARMINICO 0,02 MG, HIPROMELOSA E 5 5.40 MG, MACROGOL 40 ESTEARATO TIPO 1 0.60 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER - PP/ COC/ PP/ ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CON 14, 28, 56, 490 Y 980 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 14, 28, 56, 490 Y 980 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C. hasta: 30°C.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

0088

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA .

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BERLIN CHEMIE AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Glienicker Weg 125, Berlín, Alemania.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: GIRARDOT 1689 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: NEBILET D 5/25.

Clasificación ATC: C07BB.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ESENCIAL.

Concentración/es: 25 MG de HIDROCLOROTIAZIDA, 5 MG de NEBIVOLOL (COMO CLOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 25 MG, NEBIVOLOL (COMO CLOHIDRATO) 5 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.15 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.08 MG, CROSCARMELOSA SODICA 13.80 MG, POLISORBATO 80 0.46 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 16.10 MG, CELULOSA (MICROCRISTALINA) 2.80 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 116.75 MG, SILICE COLOIDAL ANH 0.69 MG,

HIPROMELOSA 4.60 MG, ALMIDON DE MAIZ 46.0 MG, LACA LUMINICA DEL ACIDO CARMINICO 0.12 MG, HIPROMELOSA E 5 5.40 MG, MACROGOL 40 ESTEARATO TIPO 1 0.60 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER - PP/ COC/ PP/ ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CON 14, 28, 56, 490 Y 980 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 14, 28, 56, 490 Y 980 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA .

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BERLIN CHEMIE AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Glienicker Weg 125, Berlín, Alemania.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: GIRARDOT 1689

0088

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº:

0088

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0088

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019056-10-6

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0088, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3 , por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: NEBILET D

Nombre/s genérico/s: NEBIVOLOL-HIDROCLOROTIAZIDA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BERLIN CHEMIE AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Glienicker Weg 125, Berlín, Alemania.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: GIRARDOT 1689 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Nombre Comercial: NEBILET D 5/12.5.

Clasificación ATC: C07BB.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ESENCIAL.

Concentración/es: 12.5 MG de HIDROCLOROTIAZIDA, 5 MG de NEBIVOLOL (COMO CLOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 MG, NEBIVOLOL (COMO CLOHIDRATO) 5 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.15 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.08 MG, CROSCARMELOSA SODICA 13.80 MG, POLISORBATO 80 0.46 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 16.10 MG, CELULOSA (MICROCRISTALINA) 2.90 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 129.25 MG, SILICE COLOIDAL ANH 0.69 MG, HIPROMELOSA 4.60 MG, ALMIDON DE MAIZ 46.0 MG, LACA LUMINICA DEL ACIDO CARMINICO 0,02 MG, HIPROMELOSA E 5 5.40 MG, MACROGOL 40 ESTEARATO TIPO 1 0.60 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER - PP/ COC/ PP/ ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CON 14, 28, 56, 490 Y 980 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 14, 28, 56, 490 Y 980

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA .

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BERLIN CHEMIE AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Glienicker Weg 125, Berlín, Alemania.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: GIRARDOT 1689 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: NEBILET D 5/25.

Clasificación ATC: C07BB.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ESENCIAL.

Concentración/es: 25 MG de HIDROCLOROTIAZIDA, 5 MG de NEBIVOLOL (COMO CLOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 25 MG, NEBIVOLOL (COMO CLOHIDRATO) 5

MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.15 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.08 MG, CROSCARMELOSA SODICA 13.80 MG, POLISORBATO 80 0.46 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 16.10 MG, CELULOSA (MICROCRISTALINA) 2.80 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 116.75 MG, SILICE COLOIDAL ANH 0.69 MG, HIPROMELOSA 4.60 MG, ALMIDON DE MAIZ 46.0 MG, LACA LUMINICA DEL ACIDO CARMINICO 0.12 MG, HIPROMELOSA E 5 5.40 MG, MACROGOL 40 ESTEARATO TIPO 1 0.60 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER - PP/ COC/ PP/ ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CON 14, 28, 56, 490 Y 980 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 14, 28, 56, 490 Y 980 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ALEMANIA .

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BERLIN CHEMIE AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Glienicker Weg 125, Berlín, Alemania.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: GIRARDOT 1689 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A. el Certificado Nº 56015, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 05 ENE 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0088

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0088

PROYECTO DE RÓTULO

NEBILET D 5/ 12,5
Nebivolol 5 mg- Hidroclorotiazida 12,5 mg
Comprimidos recubiertos

Industria.alemana

Venta bajo receta

Fórmula cuali y cuantitativa.

Cada comprimido de NEBILET D 5/ 12,5 contiene

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato)	5,00	mg
Hidroclorotiazida	12,50	mg
Lactosa monohidrato	129,25	mg
Almidón de maíz	46,0	mg
Croscamelosa sódica	13,80	mg
Hipromelosa	4,60	mg
Polisorbato 80	0,46	mg
Celulosa microcristalina	16,10	mg
Sílice coloidal anhidro	0,69	mg
Estearato de magnesio	1,15	mg
Cubierta:		
Hipromelosa	5,40	mg
Celulosa microcristalina	2,90	mg
Macrogol 40 estearato Tipo I	0,60	mg
Dióxido de titanio	1,08	mg
Laca alumínica del ácido carmínico	0,02	mg

Lote

Vencimiento

Envases conteniendo: 14 comprimidos.

Posología: Ver prospecto adjunto

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por Berlin Chemie AG, Glienecker Weg 125 D12489 Berlín, Alemania.

Importado y distribuido por: MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A. Girardot 1689 (C1427AKI) Buenos Aires Argentina

Dirección Técnica: Susana B. Vázquez - Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Nota: Se utilizará el mismo rótulo para la presentación de 28 y 56 comprimidos con sus correspondientes modificaciones

Diego H. Martínez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

SUSANA VAZQUEZ
FARMACÉUTICA MN Nº 10059
Director Técnico
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.

PROYECTO DE RÓTULO

NEBILET D 5/ 12,5
Nebivolol 5 mg- Hidroclorotiazida 12,5 mg
Comprimidos recubiertos

Industria.alemana

Venta bajo receta

Fórmula cuali y cuantitativa.

Cada comprimido de NEBILET D 5/ 12,5 contiene

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato)	5,00	mg
Hidroclorotiazida	12,50	mg
Lactosa monohidrato	129,25	mg
Almidón de maíz	46,0	mg
Croscamelosa sódica	13,80	mg
Hipromelosa	4,60	mg
Polisorbato 80	0,46	mg
Celulosa microcristalina	16,10	mg
Sílice coloidal anhidro	0,69	mg
Estearato de magnesio	1,15	mg
Cubierta:		
Hipromelosa	5,40	mg
Celulosa microcristalina	2,90	mg
Macrogol 40 estearato Tipo I	0,60	mg
Dióxido de titanio	1,08	mg
Laca alumínica del ácido carmínico	0,02	mg

Lote

Vencimiento

Envases conteniendo: 490 comprimidos.

Posología: Ver prospecto adjunto

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por Berlin Chemie AG, Glienecker Weg 125 D12489 Berlín, Alemania.

Importado y distribuido por: MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A. Girardot 1689 (C1427AKI) Buenos Aires Argentina

Dirección Técnica: Susana B. Vázquez - Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Nota: Se utilizará el mismo rótulo para la presentación de 980 comprimidos con sus correspondientes modificaciones

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

SUSANA VAZQUEZ
FARMACEUTICA M.N. 10.009
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.

PROYECTO DE RÓTULO

NEBILET D 5/ 25
Nebivolol 5 mg- Hidroclorotiazida 25 mg

Comprimidos recubiertos

Industria.alemana

Venta bajo receta

Fórmula cuali y cuantitativa.

Cada comprimido de NEBILET D 5 mg/ 25 mg contiene

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato)	5,00	mg
Hidroclorotiazida	25,00	mg
Lactosa monohidrato	116,75	mg
Almidón de maíz	46,0	mg
Croscamelosa sódica	13,80	mg
Hipromelosa	4,60	mg
Polisorbato 80	0,46	mg
Celulosa microcristalina	16,10	mg
Sílice coloidal anhidro	0,69	mg
Estearato de magnesio	1,15	mg
Cubierta:		
Hipromelosa	5,40	mg
Celulosa microcristalina	2,80	mg
Macrogol 40 estearato Tipo I	0,60	mg
Dióxido de titanio	1,08	mg
Laca alumínica del ácido carmínico	0,12	mg

Lote

Vencimiento

Envases conteniendo: 14 comprimidos.

Posología: Ver prospecto adjunto

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por Berlin Chemie AG, Glienecker Weg 125 D12489 Berlín, Alemania.

Importado y distribuido por: MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A. Girardot 1689 (C1427AKI) Buenos Aires Argentina

Dirección Técnica: Susana B. Vázquez - Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº:

Nota: Se utilizará el mismo rótulo para la presentación de 28 y 56 comprimidos con sus correspondientes modificaciones

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

SUSANA VAZQUEZ
FARMACÉUTICA MN Nº 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.

PROYECTO DE RÓTULO

NEBILET D 5/ 25
Nebivolol 5 mg- Hidroclorotiazida 25 mg

Comprimidos recubiertos

Industria.alemana

Venta bajo receta

Fórmula cuali y cuantitativa.

Cada comprimido de NEBILET D 5 mg/ 25 mg contiene

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato)	5,00	mg
Hidroclorotiazida	25,00	mg
Lactosa monohidrato	116,75	mg
Almidón de maíz	46,0	mg
Croscamelosa sódica	13,80	mg
Hipromelosa	4,60	mg
Polisorbato 80	0,46	mg
Celulosa microcristalina	16,10	mg
Sílice coloidal anhidro	0,69	mg
Estearato de magnesio	1,15	mg
Cubierta:		
Hipromelosa	5,40	mg
Celulosa microcristalina	2,80	mg
Macrogol 40 estearato Tipo I	0,60	mg
Dióxido de titanio	1,08	mg
Laca alumínica del ácido carmínico	0,12	mg

Lote

Vencimiento

Envases conteniendo: 490 comprimidos.

Posología: Ver prospecto adjunto

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por Berlin Chemie AG, Glienecker Weg 125 D12489 Berlín, Alemania.

Importado y distribuido por: MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A. Girardot 1689 (C1427AKI) Buenos Aires Argentina

Dirección Técnica: Susana B. Vázquez - Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Nota: Se utilizará el mismo rótulo para la presentación de 980 comprimidos con sus correspondientes modificaciones

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

SUSANA VAZQUEZ
FARMACEUTICA M.N. N° 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

NEBILET D 5/ 12,5
Nebivolol 5 mg- Hidroclorotiazida 12,5 mg

- NEBILET D 5/ 25
Nebivolol 5 mg- Hidroclorotiazida 25 mg

Comprimidos recubiertos

Industria alemana

Venta bajo receta

Fórmula cuali y cuantitativa.

Cada comprimido de NEBILET D 5/ 12,5 contiene

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato)	5,00	mg
Hidroclorotiazida	12,50	mg
Lactosa monohidrato	129,25	mg
Almidón de maíz	46,0	mg
Croscamelosa sódica	13,80	mg
Hipromelosa	4,60	mg
Polisorbato 80	0,46	mg
Celulosa microcristalina	16,10	mg
Sílice coloidal anhidro	0,69	mg
Estearato de magnesio	1,15	mg
Cubierta:		
Hipromelosa	5,40	mg
Celulosa microcristalina	2,90	mg
Macrogol 40 estearato Tipo I	0,60	mg
Dióxido de titanio	1,08	mg
Laca alumínica del ácido carmínico	0,02	mg

Cada comprimido de NEBILET D 5 mg/ 25 mg contiene

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato)	5,00	mg
Hidroclorotiazida	25,00	mg
Lactosa monohidrato	116,75	mg
Almidón de maíz	46,0	mg
Croscamelosa sódica	13,80	mg
Hipromelosa	4,60	mg
Polisorbato 80	0,46	mg
Celulosa microcristalina	16,10	mg
Sílice coloidal anhidro	0,69	mg
Estearato de magnesio	1,15	mg
Cubierta:		
Hipromelosa	5,40	mg
Celulosa microcristalina	2,80	mg
Macrogol 40 estearato Tipo I	0,60	mg
Dióxido de titanio	1,08	mg
Laca alumínica del ácido carmínico	0,12	mg

ACCION TERAPEUTICA

NEBILET D es una combinación de Nebivolol, un antagonista selectivo de los receptores beta, y la Hidroclorotiazida, un diurético tiazídico. La combinación de estos dos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión sanguínea en un grado superior que cada componente por separado.

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A

SUSANA VAZQUEZ
FARMACEUTICA MN N° 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.

Grupo farmacoterapéutico: Agente beta-bloqueante, selectivo y tiazidas. Código ATC: C07BB

INDICACIONES
Tratamiento de la hipertensión esencial.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES.
ACCION FARMACOLOGICA
Nebivolol: es un racemato de dos enantiómeros, SRRR-Nebivolol (o *d*-nebivolol) y RSSS-nebivolol (o *l*-nebivolol). Es un fármaco que combina dos actividades farmacológicas:
- Es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores beta: este efecto se atribuye al enantiómero SRRR (*d*-enantiómero)
- Tiene 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 cardiaca, la reducción del gasto cardíaco, tanto en reposo como durante el ejercicio, puede verse limitada debido a un aumento del volumen sistólico.
La relevancia clínica de estas diferencias hemodinámicas, en comparación con otros antagonistas de los receptores beta1, no está completamente establecida.
En pacientes hipertensos, nebivolol aumenta la respuesta vascular a acetilcolina (ACh) mediada por óxido nítrico (NO), la cual está disminuida en pacientes con disfunción endotelial.

Estudios in vitro e in vivo en animales han demostrado que nebivolol no tiene actividad simpaticomimética intrínseca.
Estudios in vitro e in vivo en animales demuestran que, a dosis farmacológicas, nebivolol no tiene acción estabilizadora de membrana.
En voluntarios sanos, nebivolol no tiene efecto significativo sobre la capacidad máxima de ejercicio ni la resistencia.

Hidroclorotiazida: es un diurético tiazídico. Las tiazidas afectan al mecanismo de la reabsorción tubular renal de electrolitos, aumentando directamente la excreción de sodio y cloruros en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática y la secreción de aldosterona, con los consecuentes aumentos de pérdidas de potasio y bicarbonato en orina, y disminución de potasio en suero. Tras la administración de hidroclorotiazida la diuresis comienza a las 2 horas aproximadamente y el efecto máximo se alcanza en unas 4 horas, mientras que la acción dura de 6 a 12 horas aproximadamente.

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

Nebivolol

Absorción

Diego H. S... Apoderado Menarini Argentina Laboratorios Farmacéuticos S.A.

SUSANA VAZQUEZ
MN Nº 10059

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.
La biodisponibilidad oral de nebivolol como promedio es del 12% en metabolizadores rápidos y es virtualmente completa en metabolizadores lentos. En el estado de equilibrio y para las mismas dosis, el máximo de concentración plasmática para nebivolol inalterado es unas 23 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores extensivos. Cuando se considera fármaco inalterado más metabolitos, la diferencia en el máximo de concentraciones plasmáticas es de 1,3 a 1,4 veces. A causa de la variación debida al metabolismo, la dosis de NEBILET D siempre debe ajustarse de forma individual a los requerimientos del paciente: los metabolizadores lentos pueden requerir dosis inferiores.
Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis entre 1 y 30 mg. La farmacocinética de nebivolol no se afecta por la edad.

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

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

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

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

<u>Hidroclorotiazida</u>

Absorción
La hidroclorotiazida se absorbe bien (65 a 75 %) tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas tienen una relación lineal con la dosis administrada. La absorción de la hidroclorotiazida depende del tiempo de tránsito intestinal, aumentando cuando el tiempo de tránsito intestinal es lento, por ejemplo cuando se toma con comida.
Cuando los niveles plasmáticos se han controlado durante al menos 24 horas, se ha observado que la semivida plasmática varía entre las 5.6 y las 14.8 horas, y el pico de los niveles plasmáticos se observa entre 1 y 5 horas después de la administración de la dosis.

Distribución

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

ANA VAZQUEZ
...CA MN N° 10059
...ora Técnica
...NI ARGENTINA
...ATORIOS FARMACEUTICOS S.A.

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

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

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

POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION
Adultos:
La dosis es de un comprimido al día, preferentemente a la misma hora del día. Los comprimidos pueden tomarse durante las comidas.

Pacientes con insuficiencia renal:
NEBILET D no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave

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

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

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

CONTRAINDICACIONES:
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Hipersensibilidad a otras sustancias derivadas de sulfonamida (ya que la hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida)
- Insuficiencia hepática o función hepática alterada.
- Anuria, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/ min.).
- Insuficiencia cardiaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieran tratamiento inotrópico intravenoso.
- Enfermedad del seno, incluyendo bloqueo seno-atrial.
- Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos).
- Bradicardia (frecuencia cardiaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Alteraciones graves de la circulación periférica.
- Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.

Diego H. Sánchez
Apoderado
Laboratorios Farmaceuticos S.A.

SUSANA VAZQUEZ
FARMACEUTICA MN N° 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.

- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo y durante la lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Todas las advertencias referentes a cada monofármaco, como se listan a continuación, deberían aplicar también a la combinación a dosis fija de NEBILET D.

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

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

Cardiovascular: En general, los antagonistas beta-adrenérgicos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado.
En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos debe ser discontinuado gradualmente, por ej. 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. Para detalles remitirse a la sección 4.5.

Metabólico/Endocrino: Nebivolol no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. De todos modos, se debe tener precaución en pacientes diabéticos, ya que nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones).
Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertiroidismo. Una supresión brusca de la medicación puede intensificar los síntomas.

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

Otros: Los pacientes con historia de psoriasis deberán tomar antagonistas beta-adrenérgicos solamente después de un estudio detallado.
Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar la sensibilidad frente a alergenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

SUSANA VAZQUEZ
FARMACÉUTICA MN N° 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.

Hidroclorotiazida

Insuficiencia renal: Sólo se obtiene un beneficio completo de los diuréticos tiazídicos si la función renal no está alterada. En paciente con enfermedad renal, las tiazidas pueden aumentar la azotemia. En pacientes con la función renal alterada se pueden producir efectos acumulativos de este principio activo. Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, indicado por un aumento del nitrógeno no-proteico, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diurético.

Efectos metabólicos y endocrinos: El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente.
Se han asociado incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos con el tratamiento con diuréticos tiazídicos. El tratamiento con tiazidas puede precipitar la hiperuricemia y/o gota en algunos pacientes.

Desequilibrio electrolítico: Al igual que todos los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos, se deberán efectuar determinaciones periódicas de electrolitos en suero a intervalos apropiados.
Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio de fluidos o de electrolitos (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio de fluidos o de electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, agitación, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos.
El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH. En caso de hipopotasemia, los pacientes con síndrome QT largo, tanto congénito como yatrogénico, están particularmente en situación de alto riesgo. La hipopotasemia aumenta la cardiotoxicidad de los glucósidos digitálicos y el riego de arritmia cardiaca. En pacientes con riesgo de hipopotasemia está indicado monitorizar el potasio plasmático más frecuentemente, al empezar la primer semana de iniciado el tratamiento.
En pacientes edematosos se puede dar hiponatremia dilucional cuando hace calor. El déficit de cloruros es generalmente leve y generalmente no requiere tratamiento.

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

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

Lupus eritomatoso: Se ha notificado exacerbación o activación del lupus eritomatoso sistémico con el uso de tiazidas.

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

Otros: Pueden aparecer reacciones de sensibilidad en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial.
En raros casos se han notificado reacciones de fotosensibilidad con el uso de diuréticos tiazídicos. Si las reacciones de fotosensibilidad aparecen durante el tratamiento, se recomienda interrumpirlo.

Diego H. Sánchez
Apoderado
Merck S.A. Argentina

SUSANA VAZQUEZ
FARMACÉUTICA MN N° 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.

Si se considera necesario reiniciar el tratamiento, se recomienda proteger las zonas expuestas del sol o de los rayos UVA artificiales.

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

Combinación Nebivolol/ Hidroclorotiazida
Además de las advertencias referentes a los monofármacos, las siguientes advertencias son aplicables específicamente a NEBILET D:

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

USO EN EL EMBARAZO:
NEBILET D contiene un diurético tiazídico. Su uso durante el segundo y tercer trimestre de embarazo está contraindicado.
No se dispone de datos adecuados sobre el uso de NEBILET D en mujeres embarazadas. Los estudios en animales en los dos componentes individuales son insuficientes con respecto a los efectos que tiene la combinación de nebivolol e hidroclorotiazida sobre la reproducción

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

Hidroclorotiazida
La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base a su mecanismo de acción, puede causar ictericia, alteraciones electrolíticas, y trombocitopenia en el feto y en el recién nacido. La hidroclorotiazida puede reducir el volumen plasmático así como el flujo sanguíneo útero placentario.

USO DURANTE LA LACTANCIA:
NEBILET D está contraindicado durante el periodo de lactancia.
Se desconoce si el nebivolol se excreta por la leche humana. Estudios en animales han demostrado que nebivolol se excreta por la leche materna. La hidroclorotiazida se excreta en la leche humana. La hidroclorotiazida puede disminuir o incluso suprimir la secreción de leche.

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

Combinaciones no recomendadas:
Antiarrítmicos de Clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular y puede aumentar el efecto inotrópico negativo.

Diego H. Sánchez
Presidente
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A

SUSANA VAZQUEZ
FARMACÉUTICA MN N° 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.

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

Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardiaca por un descenso del tono simpático a nivel central (reducción de la frecuencia cardiaca 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-adrenégicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. Como regla general, se debe evitar la interrupción repentina del tratamiento beta-bloqueante. El anestesista debe ser informado cuando el paciente esté tomando NEBILET D.

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

Combinaciones a tener en cuenta

Glucósidos digitálicos: el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción 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 (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina): el uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro subsiguiente de la función ventricular sistólica en pacientes con insuficiencia cardiaca.

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

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

Hidroclorotiazida

Interacciones potenciales relacionadas a hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

Litio: Las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar cuando se usa concomitantemente con hidroclorotiazida. Por lo

Diego [illegible]
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A

SUSANA VAZQUEZ
FARMACÉUTICA MN N° 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A

tanto, no se recomienda el uso de NEBILET D en combinación con litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Medicamentos que afectan los niveles de potasio: El efecto de depleción de potasio de la hidroclorotiazida (ver sección 4.4) puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo: otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Uso concomitante con precaución:

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

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

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

Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio: Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre NEBILET D con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular):

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

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

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

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

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

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

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

SUSANA VAZQUEZ
FARMACÉUTICA MN N° 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.

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

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

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

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

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

INTERACCIONES POTENCIALES RELACIONADAS CON NEBIVOLOL E HIDROCLOROTIAZIDA:

Uso concomitante a tener en cuenta
Otros medicamentos antihipertensivos:
Se pueden dar efectos hipotensores aditivos o potenciación de los mismos durante el tratamiento concomitante con otros medicamentos antihipertensivos.

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

Interacciones farmacocinéticas:

Nebivolol
Dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo del nebivolol, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina y quinidina puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia intensa y reacciones adversas.
La administración conjunta de cimetidina incrementó los niveles plasmáticos de nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó la farmacocinética de nebivolol. Dado que NEBILET D puede tomarse con las comidas, y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden co-prescribirse.
Combinando nebivolol con nicardipina se incrementaron ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico. La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética de nebivolol.
Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina.

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

Diego M. [illegible]
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

SUSANA VAZQUEZ
FARMACÉUTICA MN N° 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas están mencionadas separadamente para cada principio activo.

Nebivolol

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

ORGANO / SISTEMA	Frecuentes (1% -10%)	Poco frecuentes (0,1%-1%)	Raras (0,01%-0,1%)	Muy raras o aisladas ≤ 0,01%
Trastornos del sistema inmunológico				Edema angioneurótico, hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		pesadillas, depresión		
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, vértigo, parestesia		síncope	
Trastornos oculares		visión alterada		
Trastornos cardiacos		bradicardia, insuficiencia cardiaca, 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	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		impotencia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	cansancio, edema			

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

SUSANA VAZQUEZ
FARMACÉUTICA MN N° 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A

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

Hidroclorotiazida

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

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.
- Trastornos del sistema inmunitario: reacciones anafilácticas.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, deshidratación, gota, diabetes mellitus, alcalosis metabólica, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, hipocloremia, e hipercalcemia), hiperglucemia, hiperamilasemia.
- Trastornos psiquiátricos: apatía, estado de confusión, depresión, nerviosismo, alteraciones del sueño, agitación.
- Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, bajo nivel de consciencia, coma, dolor de cabeza, mareo, parestesia, paresia.
- Trastornos oculares: xantopsia, visión borrosa, miopía (agravada), disminución de lagrimeo.
- Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.
- Trastornos cardiacos: arritmias cardiacas, palpitaciones.
- Trastornos vasculares: hipotensión ortostática, trombosis, embolia, shock.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: distrés respiratorio, pneumonitis, neumonía intersticial y edema pulmonar.
- Trastornos gastrointestinales: boca seca, náuseas, vómitos, molestias estomacales, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, íleo paralítico, flatulencia, sialoadenitis, pancreatitis.
- Trastornos hepatobiliares: ictericia colestática, colecistitis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, púrpura, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, rash, lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrosante, necrolisis epidérmica tóxica.
- Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo: espasmos musculares, mialgia.
- Trastornos renales y urinarios: disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, glucosuria.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, pirexia, fatiga, sed.
- Investigaciones: cambios en el electrocardiograma, aumento del colesterol en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre.

SOBREDOSIFICACION

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

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

Tratamiento: En el caso de sobredosificación o de hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estricta supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Deben comprobarse los niveles de glucosa en sangre. Los niveles séricos de electrolitos y creatinina deben ser monitorizados frecuentemente. La absorción de cualquier residuo del fármaco todavía presente en el

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

SUSANA VAZQUEZ
FARMACÉUTICA MN Nº 10659
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.

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. Los desequilibrios electrolíticos deben ser corregidos. El efecto beta-bloqueante puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de clorhidrato 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.

Presentación: Envases conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por Berlín Chemie AG, Glienecker Weg 125 D12489 Berlín, Alemania.

Importado y distribuido por: MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A. Girardot 1689 (C1427AKI) Buenos Aires Argentina

Dirección Técnica: Susana B. Vázquez - Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Fecha de Última Revisión: Julio 2009.

Diego H. Sánchez
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

SUSANA VAZQUEZ
FARMACÉUTICA MN N° 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.