



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2326

BUENOS AIRES, 20 DE MARZO DE 2015.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000142-14-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2326

Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUÍMICA E INDUSTRIAL la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2326

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

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 04/06/2014 15:49:51, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 04/06/2014 15:49:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 11/11/2014 11:52:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF - 11/11/2014 11:52:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 11/11/2014 11:52:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 11/11/2014 11:52:51.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2326

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

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

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000142-14-0



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE TOMAR EL MEDICAMENTO

¿Qué contiene Nebicor® D?

Cada comprimido de 5/ 12,5 contiene: Nebivolol 5,00 mg; Hidroclorotiazida 12,50 mg.
Excipientes c.s.

Cada comprimido de 5/ 25 contiene: Nebivolol 5,00 mg; Hidroclorotiazida 25 mg.
Excipientes c.s.

Acción Terapéutica:

Este medicamento es un antihipertensivo que contiene dos fármacos, uno de ellos un diurético, para reducir la presión arterial elevada.

¿Para qué se usa Nebicor® D?

Nebicor® D es una combinación de nebivolol e hidroclorotiazida en un comprimido y se utiliza para el tratamiento de la presión arterial elevada (hipertensión).

El nebivolol es un medicamento con acción cardiovascular, perteneciente al grupo de agentes betabloqueantes selectivos (con actividad selectiva en el sistema cardiovascular). Previene el aumento de la velocidad de las pulsaciones, y controla la fuerza de bombeo del corazón. También actúa ensanchando los vasos sanguíneos, lo cual ayuda a disminuir la presión arterial.

La hidroclorotiazida es un diurético que aumenta suavemente la producción de orina y posee efectos hipotensores propios, potenciando la acción de otras sustancias hipotensoras como nebivolol.

¿Qué personas no pueden recibir Nebicor® D?

No use este medicamento si Ud. sabe que es alérgico a algunos de los ingredientes del medicamento.

Debe informar a su médico si está embarazada o si piensa que pudiera estarlo. Su médico le aconsejará tomar otro medicamento en lugar de Nebicor® D ya que éste no se recomienda durante el embarazo.

No tome Nebicor® D si usted padece una o más de las siguientes alteraciones:

- Latido del corazón muy lento (menos de 60 latidos por minuto).
- Otras alteraciones graves del ritmo cardiaco (por ejemplo enfermedad del seno, bloqueo senoatrial, bloqueo atrioventricular de 2° y 3^{er} grado).
- Ha sufrido recientemente un episodio de insuficiencia cardiaca o un empeoramiento de la misma.
- Presión arterial baja.
- Problemas graves de circulación en brazos o piernas.
- Feocromocitoma, un tumor localizado en la parte superior de los riñones (glándulas adrenales), que no está siendo tratado.
- Problemas graves de riñón, ausencia completa de orina (anuria).
- Trastornos metabólicos caracterizados por acidosis metabólica (p.ej. cetoacidosis diabética).
- Asma o respiración dificultosa (actualmente o en el pasado).
- Trastornos de la función del hígado.

LAZAR

- Niveles altos de calcio en sangre y niveles bajos de potasio y sodio en sangre que son persistentes y resistentes al tratamiento.
- Niveles altos de ácido úrico con síntomas de gota.
- Intolerancia a la galactosa insuficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa-galactasa.

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

¿Qué cuidados debo tener antes de tomar este medicamento?

Si Ud. está tomando algún otro medicamento o si está dando pecho a su bebé, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Informe a su médico si padece algunos de los siguientes trastornos:

- Un tipo de dolor de pecho debido a un espasmo espontáneo de las arterias del corazón, denominado Angina de Prinzmetal.
- Bloqueo cardíaco de 1^{er} grado (alteración leve de la conducción cardíaca).
- Latidos del corazón anormalmente lentos.
- Insuficiencia cardíaca crónica que no está siendo tratada.
- Lupus eritematoso (una enfermedad autoinmune).
- Psoriasis (una enfermedad de la piel caracterizada por manchas escamosas de color rosa), o si ha padecido alguna vez psoriasis.
- Hiperactividad de la glándula tiroidea: este medicamento puede enmascarar los signos debidos a esta alteración, tales como frecuencia cardíaca anormalmente alta.
- Circulación deficiente en brazos o piernas, como por ejemplo la enfermedad o síndrome de Raynaud's, dolor al caminar parecido a un calambre.
- Alergias: este medicamento puede intensificar su reacción al polen u otras sustancias a las que sea alérgico.
- Problemas respiratorios crónicos.
- Diabetes
- Problemas renales

¿Qué cuidados debo tener mientras estoy tomando este medicamento?

Pueden aparecer efectos no deseados causados por el medicamento.

Los efectos adversos más frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:

- Dolor de cabeza.
- Mareo.
- Cansancio.
- Sensación poco común de quemazón, cosquillas u hormigueo en la piel.
- Diarrea.
- Estreñimiento.
- Nauseas.
- Dificultad para respirar, sensación de falta de aire.
- Sudoración de manos y pies.

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

LAZAR

¿Cómo se usa Nebicor® D?

Siga exactamente las instrucciones de administración de Nebicor® D indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Pida a su médico que le aclare cualquier cuestión que no entienda contenida en el prospecto que acompaña al medicamento.

Nebicor® D se administra oralmente en un comprimido una vez al día con un poco de agua, con o sin alimentos. La dosis puede ser modificada por el médico de acuerdo a la necesidad de cada paciente. Si olvidó tomar su dosis a su hora, tómela lo antes posible, y después continúe con el esquema de dosificación habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

No se auto-medique con Nebicor® D. Es importante que usted no ingiera mayor cantidad de Nebicor® D que lo indicado por su médico.

No se espera que una sobredosis accidental cause problemas graves. No obstante, si toma más Nebicor® D del que le han indicado, póngase en contacto con su médico.

¿Qué debo hacer ante una sobredosis o si tomé más cantidad de la necesaria?

Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

Hospital de Pediatría "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4941-8650
Hospital de Clínicas Gral. San Martín: (011) 4961-6001

¿Tiene Ud. alguna pregunta?

Laboratorio Dr. Lazar
011-5550-2900
www.lazar.com.ar
ANMAT Responde
0800-333-1234

Presentaciones:

Envases conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos.

Conservación:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

MANTENGA ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el
Certificado N°.....



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
S.A.N.M.A.T.

Dr. LAZAR & Cía S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sársfield 5855 (B1606) Garapachay

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.



CASAS Daniela Andrea
Directora Técnica
Dr. Lazar y cia. S.A.Q. e I.
30-50119062-0

Fecha última revisión del prospecto



ZIFFER Elena Rut
Apoderada
Dr. Lazar y Cia. S.A.Q. e I.
30-50119062-0

PROYECTO DE PROSPECTO

NEBICOR D NEBIVOLOL + HIDROCLOROTIAZIDA

Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de Nebicor D® 5/12,5 mg contiene:

Nebivolol clorhidrato	5,45 mg
Hidroclorotiazida	12,50 mg
Cellactosa 80	178,85 mg
Lactosa monohidrato	23,00 mg
Croscarmelosa sódica	6,90 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,00 mg
Estearato de magnesio	2,30 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa 2910	4,20 mg
Dióxido de titanio	2,24 mg
Polietilenglicol 400	0,56 mg
Laca aluminica Rojo Punzó	0,02 mg

Cada comprimido recubierto de Nebicor D® 5/25 mg contiene:

	Por comprimido
Nebivolol como clorhidrato	5,45 mg
Hidroclorotiazida	25,00 mg
Cellactosa 80 ¹	166,35 mg
Lactosa monohidrato	23,00 mg
Croscarmelosa sódica	6,90 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,00 mg
Estearato de magnesio	2,30 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa 2910	4,20 mg
Dióxido de titanio	2,24 mg
Polietilenglicol 400	0,56 mg
Laca aluminica Rojo Punzó	0,04 mg

Acción terapéutica;

Hipotensor y diurético (Código ATC: C07BB12)

Indicaciones:

Hipertensión arterial, en pacientes que ya toman uno de los fármacos, no alcanzan los objetivos de tensión arterial planeados y tienen que asociar fármacos. Se recomienda no comenzar con la combinación a dosis fija de Nebivolol e Hidroclorotiazida hasta estabilizar las dosis de cada uno de los componentes. El producto está indicado en pacientes en los que se ha demostrado que su presión arterial está adecuadamente controlada con Nebivolol e Hidroclorotiazida en monoterapia, administrados al mismo tiempo.

LAZAR

Características farmacológicas / Propiedades

Acción farmacológica:

Nebivolol:

Nebivolol es un racemato de dos enantiómeros, el SRRR-Nebivolol y el RSSS-Nebivolol, que combina dos actividades:

- Es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores beta: este efecto se atribuye al enantiómero SRRR.
- Tiene una suave acción vasodilatadora, posiblemente 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, el fármaco carece de antagonismo alfa-adrenérgico.

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

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

Hidroclorotiazida:

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico que afecta al mecanismo de la reabsorción electrolítica a nivel del túbulo renal distal. Incrementa la excreción urinaria de sodio y cloro, y en menor proporción de potasio y bicarbonato. A través de este mecanismo ejerce una acción diurética y probablemente también parte de su efecto Antihipertensivo. Luego de una dosis, la acción diurética se indica a las 2 horas, alcanza el máximo alrededor de las 4 horas y se mantiene durante 6 a 12 horas. Las tiazidas en general no modifican la presión arterial normal.

Farmacocinética:

Nebivolol

Absorción

Después de la administración oral, los dos enantiómeros de nebivolol son absorbidos rápidamente. Su biodisponibilidad es baja y variable, con medias del 12% en metabolizadores rápidos (polimorfismo genético metabólico del tipo debrisoquina) y virtualmente completa en metabolizadores lentos.

La absorción no se ve afectada por los alimentos. Se metaboliza extensamente-en parte, a metabolitos hidroxilados- a través de una hidroxilación ácida y aromática; N-dealquilación y glucuronización.

El metabolismo de nebivolol implica el uso de citocromo P-450 2D6. En metabolizadores rápidos la sustancial formación de metabolitos hidroxilados en un primer paso parece compensarse, entre los dos fenotipos, por las diferencias del fármaco inalterado. En metabolizadores rápidos, la vida media de eliminación de ambos enantiómeros es de 10 horas; la de sus metabolitos hidroxilados es de 24 horas. En metabolizadores lentos, la vida media de eliminación de ambos enantiómeros es de 10 horas; la de sus metabolitos hidroxilados es de 24 horas. En metabolizadores lentos, la vida media de eliminación de los enantiómeros es de 3 a 5 veces mayor, mientras la de los metabolitos hidroxilados es el doble. En metabolizadores rápidos los niveles plasmáticos del enantiómero RSSS son ligeramente mayores que los del enantiómero SRRR; en metabolizadores lentos, esta diferencia es mayor.

En la mayoría de los sujetos (metabolizadores rápidos), la concentración estable para Nebivolol se alcanza en un día, y en unos pocos días para los metabolitos hidroxilados. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis dentro del rango de 1 a 30 mg. La farmacocinética del fármaco no se ve afectada por la edad.

En el plasma, los dos enantiómeros de nebivolol se encuentran ligados predominantemente a la albúmina. La unión a proteína plasmática de nebivolol-SRRR es del 98,1% y la de nebivolol-RSSS es del 97%. Una semana después de la administración, el 38% de la dosis se excreta en la orina y el 48% en las heces. La excreción urinaria del fármaco inalterado es inferior al 0,5% de la dosis.

LAZAR

Hidroclorotiazida

Luego de una dosis oral de Hidroclorotiazida el efecto diurético comienza en 2 horas, alcanza el máximo a las 4 horas y persiste al menos durante 6 a 12 horas.

Hidroclorotiazida no es metabolizada, pero es eliminada rápidamente por vía renal mayormente en forma no modificada. Su vida media plasmática oscila entre 5,6 y 14,8 horas.

Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria pero no cruza la barrera hemato-encefálica.

Posología / Modo de administración:

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:

NEBICOR 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 NEBICOR 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 cardíaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento inotrópico intravenoso.
- Enfermedad del seno, incluyendo bloqueo senoatrial.
- Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos).
- Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Alteraciones graves de la circulación periférica.
- Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- 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 NEBICOR 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 betabloqueantes 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 1, y con medicamentos antihipertensivos de acción central, generalmente no está recomendada.

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

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

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

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

Hidroclorotiazida

Insuficiencia renal: Sólo se obtiene un beneficio completo de los diuréticos tiazídicos si la función renal no está alterada. En 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 riesgo de arritmia cardíaca. 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 aparecen durante el tratamiento, se recomienda interrumpirlo.

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 NEBICOR D:

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Interacciones farmacodinámicas:

Nebivolol:

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

Combinaciones no recomendadas:

Antiarrítmicos de Clase 1 (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

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

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

LAZAR

Combinaciones que deben usarse con precaución

Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (Amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular.

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

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, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino): el uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro subsiguiente de la función ventricular sistólica en pacientes con insuficiencia cardíaca.

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

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (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 cardíaco).

Hidroclorotiazida

Interacciones potenciales relacionadas a hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado:

Litio: Las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar cuando se usa concomitantemente con hidroclorotiazida. Por lo tanto, no se recomienda el uso de NEBICOR 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 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 NEBICOR 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 I-a (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 Lv., halofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, terfenadina, vincamina i.v.)

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

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

Metformina: 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, noredrenalina): el efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfopirazona y allopurinol): 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 sulfopirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a allopurinol.

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

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

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

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

Interacciones potenciales relacionadas con Nebivolol e Hidroclorotiazida:

Uso concomitante a tener en cuenta

Otros medicamentos antihipertensivos:

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

Antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, drogas narcóticas y alcohol:

La administración concomitante de NEBICOR 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 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

LAZAR

conjunta de ranitidina no afectó la farmacocinética de nebivolol. Dado que NEBICOR D puede tomarse con las comidas, y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden coprescribirse. Combinando nebivolol con nicardipino se incrementaron ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico. La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética de nebivolol. Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina.

Hidroclorotiazida:

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

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

Embarazo y lactancia:

Uso en el embarazo:

Hidroclorotiazida es 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 la combinación a dosis fija de Nebivolol e Hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales en los dos componentes individuales son insuficientes con respecto a los efectos que tiene la combinación de Nebivolol e Hidroclorotiazida sobre la reproducción.

Nebivolol:

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

Hidroclorotiazida:

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. Hidroclorotiazida puede reducir el volumen plasmático así como el flujo sanguíneo útero placentario.

Uso durante la lactancia:

La combinación a dosis fija de Nebivolol e Hidroclorotiazida está contraindicado durante el período de lactancia. Se desconoce si Nebivolol se excreta por la leche materna. Estudios en animales han demostrado que Nebivolol se excreta por la leche materna. Hidroclorotiazida se excreta en la leche humana. Hidroclorotiazida puede disminuir o incluso suprimir la secreción de leche.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias:

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

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:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$), muy raras ($\leq 1/10.000$) y de frecuencia no conocida.

LAZAR

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida, edema angioneurótico e hipersensibilidad.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes; pesadillas, depresión.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea, vértigo, parestesia.

Muy raras: síncope.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: visión alterada.

Trastornos cardíacos:

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

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: hipotensión (aumento de) claudicación intermitente.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: disnea.

Poco frecuentes: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: estreñimiento, náuseas, diarrea.

Poco frecuentes: dispepsia, flatulencia, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: prurito, rash eritematoso.

Muy raras: agravamiento de la psoriasis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: cansancio, edema.

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

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 cardíacos: arritmias cardíacas, 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 hepato biliares: ictericia colestática, colecistitis.

LAZAR

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 triglicéidos en sangre.

Sobredosificación:

Síntomas:

No hay datos disponibles acerca de la sobredosificación con Nebivolol. Los síntomas de sobredosificación con betabloqueantes son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca aguda.

La sobredosis con Hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipocaliemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación debido a una diuresis excesiva.

Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis con Hidroclorotiazida son náuseas y somnolencia. La hipocalcemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento:

En el caso de sobredosificación o de hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estricta supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Deben comprobarse los niveles de glucosa en sangre. Los niveles séricos de electrolitos y creatinina deben ser monitorizados frecuentemente. La absorción de cualquier residuo del fármaco todavía presente en el tracto gastrointestinal debe evitarse mediante lavado gástrico, administración de carbón activado y un laxante. Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o reacciones 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 betabloqueante puede contrarretarse mediante la administración intravenosa lenta de hidrocloreuro de isoprenalina, empezando con una dosis de aproximadamente 5 ug/min, o dobutamina, empezando con una dosis de 2,5 ug/min, hasta que se haya obtenido el efecto requerido. En casos refractarios, puede combinarse isoprenalina con dipamina. Si esto no produce el efecto deseado, puede considerarse la administración interavenosa de 50-100 ug/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 ug/kg/h. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede implantarse un marcapasos.

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

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

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

Presentaciones:

Envases conteniendo 14, 28, 56, 98 y 100 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

Conservación:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

MANTENGA ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LAZAR

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....

Dr. LAZAR & Cía S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5855 (B1606ARI) Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha última revisión del prospecto:.....



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



CASAS Daniela Andrea
Directora Técnica
Dr. Lazar y cia. S.A.Q. e I.
30-50119062-0



ZIFFER Elena Rut
Apoderada
Dr. Lazar y Cia. S.A.Q. e I.
30-50119062-0

LAZAR

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

NEBICOR D® 5/12,5

NEBIVOLOL 5 mg

HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Lote:.... Vence:.....



Firma Digital

LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



Firma Digital

CASAS Daniela Andrea
Directora Técnica
Dr. Lazar y cia. S.A.Q. e I.
30-50119062-0



Firma Digital

ZIFFER Elena Rut
Apoderada
Dr. Lazar y Cia. S.A.Q. e I.
30-50119062-0

LAZAR

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

NEBICOR D® 5/25

NEBIVOLOL 5 mg

HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Lote:..... Vence:.....



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



CASAS Daniela Andrea
Directora Técnica
Dr. Lazar y cia. S.A.Q. e I.
30-50119062-0



ZIFFER Elena Rut
Apoderada
Dr. Lazar y Cia. S.A.Q. e I.
30-50119062-0

LAZAR

PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

NEBICOR D
NEBIVOLOL 5 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Contenido

14 comprimidos recubiertos.

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de Nebicor D® 5/12,5 mg contiene:

Nebivolol clorhidrato	5,45 mg
Hidroclorotiazida	12,50 mg
Cellactosa 80	178,85 mg
Lactosa monohidrato	23,00 mg
Croscarmelosa sódica	6,90 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,00 mg
Estearato de magnesio	2,30 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	4,20 mg
Dióxido de titanio	2,24 mg
Polietilenglicol 400	0,56 mg
Laca aluminica Rojo Punzó	0,02 mg

Posología

Ver prospecto adjunto

Conservación:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

MANTENGA ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

Dr. LAZAR & Cía S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sársfield 5855 (B1606ARI) Carapachay

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Lote:..... Vence:.....

NOTA:

El mismo texto acompañará a las presentaciones conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos.

LAZAR

PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

NEBICOR D
NEBIVOLOL 5 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Contenido

98 comprimidos recubiertos.

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de Nebicor D® 5/12,5 mg contiene:

Nebivolol clorhidrato	5,45 mg
Hidroclorotiazida	12,50 mg
Cellactosa 80	178,85 mg
Lactosa monohidrato	23,00 mg
Croscarmelosa sódica	6,90 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,00 mg
Estearato de magnesio	2,30 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa 2910	4,20 mg
Dióxido de titanio	2,24 mg
Polietilenglicol 400	0,56 mg
Laca aluminica Rojo Punzó	0,02 mg

Posología

Ver prospecto adjunto

Conservación:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

MANTENGA ÉSTE Y TODOS LOS FARMACOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Es una especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Inscrito N°.....

Dr. LAZAR & Cía S.A.Q. e I.

Av. Pérez Sársfield 5855 (B1606A)

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farm

LOPEZ Rogello Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

Lote:..... Vence:.....

NOTA:

El presente texto acompañará a las presentaciones contenidas en el prospecto adjunto.



CASAS Daniela Andrea
Directora Técnica
Dr. Lazar y cia. S.A.Q. e I.
30-50119062-0



ZIFFER Elena Rut
Apoderada
Dr. Lazar y Cia. S.A.Q. e I.
30-50119062-0

LAZAR

PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

NEBICOR D
NEBIVOLOL 5 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg
Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Contenido

14 comprimidos recubiertos.

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de Nebicor D® 5/25 mg contiene:

Nebivolol como clorhidrato	5,45 mg
Hidroclorotiazida	25,00 mg
Cellactosa 80 ¹	166,35 mg
Lactosa monohidrato	23,00 mg
Croscarmelosa sódica	6,90 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,00 mg
Estearato de magnesio	2,30 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	4,20 mg
Dióxido de titanio	2,24 mg
Polietilenglicol 400	0,56 mg
Laca aluminica Rojo Punzó	0,04 mg

Posología

Ver prospecto adjunto

Conservación:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

MANTENGA ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

Dr. LAZAR & Cía S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sársfield 5855 (B1606ARI) Carapachay

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Lote:..... Vence:.....

NOTA:

El mismo texto acompañará a las presentaciones conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos.

LAZAR

NEBICOR D
NEBIVOLOL 5 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg
Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Contenido

98 comprimidos recubiertos.

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de Nebicor D® 5/25 mg contiene:

Nebivolol como clorhidrato	5,45 mg
Hidroclorotiazida	25,00 mg
Cellactosa 80 ¹	166,35 mg
Lactosa monohidrato	23,00 mg
Croscarmelosa sódica	6,90 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,00 mg
Estearato de magnesio	2,20 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	4,00 mg
Dióxido de titanio	0,24 mg
Polietilenglicol 400	0,56 mg
Laca aluminica Rojo Punzó	0,04 mg

Posología

Ver prospecto adjunto

Conservación:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente, mayor de 30°C.

MANTENGA ÉSTE Y TODOS LOS ENVASES FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Dr. LAZAR & Cía S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5855 (B1606ARI) Carapachay
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farm

LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

Lote:..... Vence:.....

NOTA:

El mismo texto acompañará a las presentaciones conteniendo 100 comprimidos recubiertos.



CASAS Daniela Andrea
Directora Técnica
Dr. Lazar y cia. S.A.Q. e I.
30-50119062-0



ZIFFER Elena Rut
Apoderada
Dr. Lazar y Cia. S.A.Q. e I.
30-50119062-0



25 de Marzo de 2015

DISPOSICIÓN N° 2326

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

CERTIFICADO N° 57650

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000142-14-0**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg - NEBIVOLOL 5 mg COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO 5,45 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	634084
HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg - NEBIVOLOL 5 mg COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO 5,45 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	634071

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 2182

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SIERRAS Roberto Daniel
Director de Gestión de
Información Técnica
Administración Nacional de la
ANMAT
A.N.M.A.T.



Buenos Aires, 20 DE MARZO DE 2015.-

DISPOSICIÓN N° 2326

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 57650

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL

N° de Legajo de la empresa: 6535

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NEBICOR D

Nombre Genérico (IFA/s): HIDROCLOROTIAZIDA - NEBIVOLOL

Concentración: 25 mg - 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

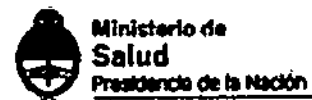
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161.
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



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

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

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: 10 Y 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 56, 98 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

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

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C07BB12

Clasificación farmacológica: ANTIHIPERTENSIVOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Hipertensión arterial, en pacientes que ya toman uno de los fármacos, no alcanzan los objetivos de tensión arterial planeados y tienen que asociar fármacos. Se recomienda no comenzar con la combinación a dosis fija de Nebivolol e Hidroclorotiazida hasta estabilizar las dosis de cada uno de los componentes. El producto está indicado en pacientes en los que se ha demostrado que su presión arterial está adecuadamente controlada con Nebivolol e Hidroclorotiazida en monoterapia, administrados al mismo tiempo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR LAZAR Y CIA S.A.Q.E I	1854/94	AV VELEZ SARSFIELD 5855	MUNRO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR LAZAR Y CIA S.A.Q.E I.	1854/94	AV VELEZ SARSFIELD 5855	MUNRO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR LAZAR Y CIA S.A.Q. E I.	1854/94	AV VELEZ SANSFIELD 5855	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: NEBICOR D

Nombre Genérico (IFA/s): HIDROCLOROTIAZIDA - NEBIVOLOL

Concentración: 12,5 mg - 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

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

Excipiente (s)

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

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: 10 Y 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 56, 98 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO EXCLUSIVO

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

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAMÉ
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

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



HOSPITALARIO.

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

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR DE 30 ° C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C07BB12

Clasificación farmacológica: ANTIHIPERTENSIVOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Hipertensión arterial, en pacientes que ya toman uno de los fármacos, no alcanzan los objetivos de tensión arterial planeados y tienen que asociar fármacos. Se recomienda no comenzar con la combinación a dosis fija de Nebivolol e Hidroclorotiazida hasta estabilizar las dosis de cada uno de los componentes. El producto está indicado en pacientes en los que se ha demostrado que su presión arterial está adecuadamente controlada con Nebivolol e Hidroclorotiazida en monoterapia, administrados al mismo tiempo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

d) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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





Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR LAZAR Y CIA S.A.Q. E I.	1854/94	AV VELEZ SARFIEL 5855	MUNRO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

e) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR LAZAR Y CIA S.A.Q. E I.	1854/94	AV VELEZ SANSFIELD 5855	MUNRO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

f) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR LAZAR Y CIA S.A.Q. E I.	1854/94	AV VELEZ SANSFIELD 5855	MUNRO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-0001-000142-14-0



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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