



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-09621349-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-09621349-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVA ARGENTIA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NEBILET D / NEBIVOLOL – HIDROCLOROTIAZIDA, Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / NEBIVOLOL (COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO) 5 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg y 25 mg; aprobada por Certificado N° 56.015.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma NOVA ARGENTIA SA propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada NEBILET D / NEBIVOLOL – HIDROCLOROTIAZIDA, Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / NEBIVOLOL (COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO) 5 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg y 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-14592784-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-14592703-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.015, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2022-09621349-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.03.31 00:13:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.31 00:13:17 -03:00

NEBILET D 5/12.5
Nebivolol 5 mg- Hidroclorotiazida 12,5 mg

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

Comprimidos recubiertos
Vía oral

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 aluminica del ácido carmínico.....	0,02	mg

Cada comprimido de NEBILET D 5/ 25 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 aluminica del ácido carmínico.....	0,12	mg



BELGIORNO Maria Eugenia
CUIL 27182795920

1

ACCION TERAPEUTICA

NEBilet D es una combinación de neбиволол, 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.

Grupo farmacoterapéutico: Agente beta-bloqueante, selectivo y tiazidas.
Código ATC: C07BB12

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión esencial.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES. ACCION FARMACOLOGICA

Propiedades Farmacodinámicas

Nebivolol: es un racemato de dos enantiómeros, SRRR-Nebivolol (o *d*-neбиволол) y RSSS-neбиволол (o *l*-neбиволол). 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 neбиволол 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, neбиволол carece de antagonismo alfa-adrenérgico.

Durante el tratamiento agudo y crónico con neбиволол en pacientes hipertensos, la resistencia vascular sistémica disminuye. A pesar de la reducción de la frecuencia cardíaca, la reducción del gasto cardíaco, tanto en reposo como durante el ejercicio, puede verse limitada debido a un aumento del volumen sistólico.

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

En pacientes hipertensos, neбиволол 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 neбиволол no tiene actividad simpaticomimética intrínseca.

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

En voluntarios sanos, neбиволол 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.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg)

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

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 son una media de 10 horas. En metabolizadores lentos, son de 3 a 5 veces más largas. En los metabolizadores rápidos, los niveles plasmáticos del enantiómero RSSS son ligeramente superiores

a los del enantiómero SRRR. En metabolizadores lentos, esta diferencia es mayor. En los metabolizadores rápidos, las semividas de eliminación de los hidroximetabolitos de ambos enantiómeros son de una media de 24 horas, y unas dos veces más largas en los metabolizadores lentos.

Los niveles plasmáticos en estado de equilibrio en la mayoría de los individuos (metabolizadores rápidos) se alcanzan en 24 horas para nebivolol y en pocos días para los hidroximetabolitos.

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

Hidroclorotiazida

Absorción

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

Cuando los niveles plasmáticos se han controlado durante al menos 24 horas, se ha observado que la semivida plasmática varía entre las 5.6 y las 14.8 horas, y el pico de los niveles plasmáticos se observa entre 1 y 5 horas después de la administración de la dosis.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan un especial riesgo para los humanos con la combinación de nebivolol e hidroclorotiazida. Esto está basado en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico de los componentes individuales.

POSOLOGIA Y FORMA 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 Den estos pacientes está contraindicada.

Pacientes en edad avanzada:

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

Población pediátrica:

La eficacia y seguridad de NEBILET D en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. Por lo tanto no se recomienda el uso en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos pueden tomarse durante las comidas.

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 seno-atrial.
- 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.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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 cardíaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado.

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

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

Los antagonistas beta-adrenérgicos deben emplearse con precaución:

- en pacientes con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estas alteraciones.
- en pacientes con bloqueo aurículo-ventricular de primer grado, debido al efecto negativo de los beta-bloqueantes en el tiempo de conducción.
- en pacientes con angina de Prinzmetal debido a vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor alfa: los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina.

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

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

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

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

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

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

Hidroclorotiazida

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

Cáncer de piel no-melanoma:

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

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

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrática que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir el consumo del medicamento tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

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-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.

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

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 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.

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

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

Combinaciones que deben usarse con precaución

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

Anestésicos – líquidos volátiles halogenados: El uso concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. Como regla general, se debe evitar la interrupción repentina del tratamiento beta-bloqueante. El 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).

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

Combinaciones a tener en cuenta

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

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

Antipsicóticos, antidepresivos (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 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 puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos

asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo: otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticosteroides, 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, 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 neбиволol, y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

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

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

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

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

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

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

INTERACCIONES POTENCIALES RELACIONADAS CON NEBIVOLOL E HIDROCLOROTIAZIDA:

Uso concomitante a tener en cuenta

Otros medicamentos antihipertensivos:

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

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

La administración concomitante de 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).

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).

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

EMBARAZO:

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. Si es necesario el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos, son preferibles los bloqueantes beta1-adrenérgicos selectivos.

Nebivolol no se debería utilizar durante el embarazo a menos que fuera claramente necesario. Si el tratamiento con nebivolol se considerase necesario, el flujo sanguíneo útero placentario y el crecimiento fetal deberían monitorizarse. En caso de efectos dañinos sobre el embarazo o el feto se debería considerar un tratamiento alternativo. Se deberá controlar el recién nacido cuidadosamente. Generalmente, dentro de los tres primeros días pueden ocurrir síntomas de hipoglucemia y bradicardia.

Hidroclorotiazida

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

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

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

LACTANCIA:

Se desconoce si el nebivolol se excreta por la leche humana. Estudios en animales han demostrado que nebivolol se excreta por la leche materna. La mayoría de beta-bloqueantes, particularmente los compuestos lipófilos como nebivolol y sus metabolitos activos, pasan a la leche materna aunque en un grado variable. La hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades.

Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de NEBILET D durante la lactancia. Si se toma NEBILET D durante la lactancia, la dosis se debe mantener lo más baja posible.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y el uso de maquinaria. 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 neбиволol 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 (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a ≤ 1/100)	Muy raras (≤ 1/10.000)	No conocidas
Trastornos del sistema inmunológico				Edema angioneurótico, hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		pesadillas, depresión		
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, parestesia	vértigo,	síncope	
Trastornos oculares		visión alterada		
Trastornos cardíacos		bradicardia, insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la conducción AV/bloqueo AV		
Trastornos vasculares		hipotensión, (aumento de) claudicación intermitente		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea	broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento, náuseas, diarrea	dispepsia, flatulencia, vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito, eritematoso	rash	agravamiento de la psoriasis urticaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		impotencia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	cansancio, edema			

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

Hidroclorotiazida

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

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

Frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.
- Trastornos del sistema inmunitario: reacciones anafilácticas.

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, deshidratación, gota, diabetes mellitus, alcalosis metabólica, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, hipocloremia, e hipercalcemia), hiperglucemia, hiperamilasemia.
- Trastornos psiquiátricos: apatía, estado de confusión, depresión, nerviosismo, alteraciones del sueño, agitación.
- Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, bajo nivel de consciencia, coma, dolor de cabeza, mareo, parestesia, paresia.
- Trastornos oculares: Frecuencia no conocida: derrame coroideo, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado. 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.
- 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

Síntomas:

No hay datos disponibles acerca de la sobredosificación con nebivolol. Los síntomas de sobredosificación con beta-bloqueantes son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca aguda. La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación debido a una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis con hidroclorotiazida son náuseas y somnolencia. La hipokalemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento: En el caso de sobredosificación o de hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estricta supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Deben comprobarse los niveles de glucosa en sangre. Los niveles séricos de electrolitos y creatinina deben ser monitorizados frecuentemente. La absorción de cualquier residuo del fármaco todavía presente en el tracto gastrointestinal debe evitarse mediante lavado gástrico, administración de carbón activado y un laxante. Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o reacciones vagas importantes deben tratarse por administración de atropina o metilatropina. La hipotensión y el shock deben tratarse con plasma/substitutos del plasma, y si es necesario, con catecolaminas. Los desequilibrios electrolíticos deben ser corregidos. El efecto beta-bloqueante puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de 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.

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 de Niños Pedro Elizalde (011) 4300-2115

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

Presentación: Envases conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

- <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

- o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 56.015

Dirección Técnica: María Eugenia Belgiorno - Farmacéutica.

Elaborado por Berlín Chemie AG, Tempelhofer Weg 83 Berlín, Alemania y/o Menarini – Von Heyden GMBH, Leipziger Strasse 7-13, Dresden, Alemania.

Acondicionado por Berlín Chemie AG, Glienecker Weg 125 D 12489 Berlín, Alemania y/o Menarini – Von Heyden GMBH, Leipziger Strasse 7-13, Dresden, Alemania.

Importado y distribuido por: NOVA ARGENTIA S.A. Álvaro Barros 1113, B1838CMC - Luis Guillón (Pcia. de Buenos Aires).

NOVA ARGENTIA S.A.,

Carlos Calvo 2764 4° Piso, C1230AAT, CABA

Información a profesionales y usuarios: 5296-9360

www.argentia.com.ar

Fecha de Última Revisión: mm aaaa



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-09621349 PROSP

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.15 13:22:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.15 13:22:01 -03:00

Prospecto: Información para el usuario

NEBILET D 5 mg/ 12,5 mg comprimidos recubiertos

NEBILET D 5 mg/ 25 mg comprimidos recubiertos

Nebivolol/ Hidroclorotiazida

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted sólo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Qué es NEBILET D y para qué se utiliza

NEBILET D contiene nebivolol e hidroclorotiazida como principios activos.

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

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

Antes de usar NEBILET D

No tome NEBILET D

- Si usted es alérgico a nebivolol, o a hidroclorotiazida, o a cualquiera de los otros componentes de este medicamento.
- Si usted es alérgico (hipersensible) a otras sustancias derivadas de sulfonamida (como la hidroclorotiazida, la cual es un medicamento derivado de la sulfonamida).
- Si usted padece una o más de las siguientes alteraciones:
 - Latido del corazón muy lento (menos de 60 latidos por minuto).
 - Otras alteraciones graves del ritmo cardíaco (por ejemplo enfermedad del seno, bloqueo seno-atrial, bloqueo atrioventricular de 2º y 3º grado).
 - Ha sufrido recientemente un episodio de insuficiencia cardíaca o un empeoramiento de la misma, o está recibiendo tratamiento intravenoso para ayudar a trabajar el corazón, después de sufrir un colapso circulatorio debido a una insuficiencia cardíaca aguda.
 - Presión arterial baja.
 - Problemas graves de circulación en brazos o piernas.

- Feocromocitoma, un tumor localizado en la parte superior de los riñones (glándulas adrenales), que no está siendo tratado.
- Problemas graves de riñón, ausencia completa de orina (anuria).
- Trastornos metabólicos caracterizados por acidosis metabólica (p.ej. cetoacidosis diabética).
- Asma o respiración dificultosa (actualmente o en el pasado).
- Trastornos de la función del hígado.
- Niveles altos de calcio en sangre y niveles bajos de potasio y sodio en sangre que son persistentes y resistentes al tratamiento.
- Niveles altos de ácido úrico con síntomas de gota.

Antes de iniciar el tratamiento con NEBILET D, informe a su médico si Ud. padece o tiene cualquiera de las situaciones anteriores descritas.

Tenga especial cuidado con NEBILET D

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar NEBILET D.

- Informe a su médico si usted padece o desarrolla alguno de los siguientes problemas:
 - Un tipo de dolor torácico, debido a un espasmo espontáneo de las arterias del corazón, denominado Angina de Prinzmetal.
 - Bloqueo cardíaco de 1er. grado (alteración leve de la conducción cardíaca que afecta al ritmo cardíaco).
 - Latido del corazón anormalmente lento.
 - Insuficiencia cardíaca crónica que no está siendo tratada.
 - Lupus eritematoso (un trastorno del sistema inmunitario, que es el sistema de defensa de su cuerpo).
 - Psoriasis (una enfermedad de la piel caracterizada por manchas escamosas de color rosa), o si ha padecido alguna vez psoriasis.
 - Hiperactividad de la glándula tiroidea: este medicamento puede enmascarar los signos debidos a esta alteración, tales como frecuencia 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: este medicamento puede enmascarar los signos de alarma producidos por una bajada de los niveles de azúcar (por ejemplo palpitaciones, latido del corazón rápido); su médico le aconsejará controlar el azúcar en sangre más a menudo mientras tome NEBILET D, ya que puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos que esté tomando.
 - Problemas renales: su médico comprobará la función de sus riñones para asegurarse que no empeora. Si usted tiene problemas graves de riñón no tome NEBILET D (ver sección "No tome NEBILET D").
 - Si usted tiende a tener los niveles de potasio en sangre bajos, y especialmente si usted sufre el síndrome de Q-T prolongado (un tipo de anomalía en el ECG) o usted está tomando digitálicos (para ayudar al corazón a latir); es más probable que usted tenga el potasio en sangre bajo si sufre cirrosis hepática, o ha sufrido una pérdida de agua demasiado rápida debido a un tratamiento diurético fuerte, o si su ingesta de potasio con la comida y la bebida es inadecuada.
 - Si usted tiene que someterse a una intervención quirúrgica, informe siempre a su anestesta que está tomando NEBILET D antes de ser anestesiado.

- Si ha tenido cáncer de piel o si le aparece una lesión de la piel inesperada durante el tratamiento. El tratamiento con hidroclorotiazida, en particular su uso a largo plazo a dosis altas, puede aumentar el riesgo de algunos tipos de cáncer de piel y labios (cáncer de piel no-melanoma). Proteja la piel de la exposición al sol y a los rayos UV mientras esté tomando NEBILET D.
 - Si experimenta una disminución de la visión o dolor ocular, podrían ser síntomas de acumulación de líquido en la capa vascular del ojo (derrame coroideo) o un aumento de la presión en el ojo y se pueden producir en un plazo de entre unas horas y unas semanas después de tomar NEBILET® Plus. Esto puede conducir a la pérdida de visión permanente, si no se trata. Si ha padecido previamente alergia a penicilinas o sulfonamidas, puede tener mayor riesgo de desarrollarlo.
- NEBILET D puede aumentar los niveles de grasas en la sangre y el ácido úrico. Puede afectar los niveles de ciertas sustancias químicas en sangre, que se denominan electrolitos; su médico se los controlará de vez en cuando mediante una analítica sanguínea.
 - La hidroclorotiazida en NEBILET D puede provocar hipersensibilidad en su piel a la luz del sol o a la luz artificial UV. Si durante el tratamiento le aparece un sarpullido, picor o piel sensible, deje de tomar NEBILET D e informe a su médico.
 - Test antidopaje (“antidoping”): NEBILET D puede producir un resultado analítico positivo en los test antidopaje (“antidoping”).

Embarazo y lactancia

Debe informar a su médico si está embarazada o si piensa que pudiera estarlo. Su médico le aconsejará tomar otro medicamento en lugar de NEBILET D ya que éste no se recomienda durante el embarazo. Esto es debido a que el principio activo hidroclorotiazida atraviesa la placenta y su uso después del tercer mes de embarazo puede causar efectos fetales y neonatales potencialmente dañinos.

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o a punto de iniciarla. No se recomienda NEBILET D en madres que estén en periodo de lactancia.

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

Niños y adolescentes

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

Conducción y uso de máquinas

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

Uso de NEBILET D con otros medicamentos

Comuníquese a su médico o farmacéutico que está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Informe siempre a su médico si, además de NEBILET D, usted está utilizando o recibiendo alguno de los medicamentos siguientes:

- Medicamentos que, al igual que NEBILET D, pueden tener un efecto sobre la presión arterial y/o la función del corazón:

- Medicamentos para controlar la presión arterial o medicamentos para tratar problemas del corazón (tales como amiodarona, amlodipino, cibenzolina, clonidina, digoxina, diltiazem, disopiramida, dofetilida, felodipino, flecainida, guanfacina, hidroquinidina, ibutilida, lacidipino, lidocaína, mexiletina, metildopa, moxonidina, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino, propafenona, quinidina, rilmenidina, sotalol, verapamilo).
 - Sedantes y medicamentos para la psicosis (una enfermedad mental), por ejemplo amisulpirida, barbitúricos (también usados para la epilepsia), clorpromazina, ciamemazina, droperidol, haloperidol, levomepromazina, derivados narcóticos, fenotiazina (también usado para vómitos y náuseas), pimozida, sulpiride, sultopride, tioridazina, tiaprida, trifluoperazina.
 - Medicamentos para la depresión, por ejemplo amitriptilina, paroxetina, fluoxetina.
 - Medicamentos usados para la anestesia durante una operación.
 - Medicamentos para el asma, para la congestión nasal y para tratar ciertas alteraciones oculares como el glaucoma (incremento de la presión del ojo) o dilatación (ensanchamiento) de la pupila.
 - Baclofeno (un medicamento antiespasmódico).
 - Amifostina (un medicamento protector utilizado durante el tratamiento del cáncer).
- Medicamentos cuyo efecto o toxicidad puede ser aumentado por NEBILET D:
 - Litio (utilizado como estabilizador del humor).
 - Cisaprida (utilizado para problemas digestivos).
 - Bepridil (utilizado para la angina de pecho).
 - Difemanil (utilizado para tratar la sudoración excesiva).
 - Medicamentos para las infecciones: eritromicina administrada por infusión o inyección, pentamidina y esparfloxacino, amfotericina y penicilina G sódica, halofantrina (usado para la malaria).
 - Vincamina (usado para problemas de circulación cerebral).
 - Mizolastina y terfenadina (usado para alergias).
 - Diuréticos y laxantes.
 - Medicamentos para tratar la inflamación aguda: esteroides (por ejemplo cortisona y prednisona), ACTH (hormona adrenocorticotrópica) y medicamentos derivados del ácido salicílico (por ejemplo ácido acetilsalicílico/ aspirina y otros salicilatos).
 - Carbenoxolona (usado para el ardor de estómago y la úlcera de estómago).
 - Sales de calcio (usadas como suplemento para la salud de los huesos).
 - Medicamentos utilizados para relajar los músculos (por ejemplo tubocurarina).
 - Diaxozida (usado para tratar los niveles bajos de azúcar en sangre y la presión arterial elevada).
 - Amantadina, un medicamento antiviral.
 - Ciclosporina, utilizado para suprimir la respuesta inmunitaria del cuerpo.
 - Medios de contraste iodados, utilizados para contrastar en escáneres de rayos X.
 - Medicamentos anticancerígenos (por ejemplo ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato).
 - Medicamentos cuyo efecto puede ser disminuido por NEBILET D:
 - Medicamentos que disminuyen el azúcar en sangre (insulina y medicamentos antidiabéticos orales, metformina).
 - Medicamentos para la gota (por ejemplo alopurinol, probenecid y sulfinpirazona).
 - Medicamentos como la noradrenalina, utilizados para tratar la presión arterial baja y la frecuencia cardíaca lenta.

- Medicamentos para el dolor y la inflamación (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos), ya que pueden bajar la presión arterial disminuyendo el efecto de NEBILET D.
- Medicamentos para tratar un exceso de acidez en el estómago o úlceras (medicamentos antiácidos): debe tomar NEBILET D durante la comida, y el antiácido entre comidas.

Toma de NEBILET D con alcohol

Tenga cuidado cuando tome alcohol mientras esté tomando NEBILET D, ya que puede sentirse desfallecido o mareado. Si le ocurre esto, no beba nada de alcohol, incluido el vino, la cerveza o refrescos que contengan alcohol.

NEBILET D contiene lactosa y sodio

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

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

Cómo tomar NEBILET D

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

Tome un comprimido al día con un poco de agua, preferiblemente a la misma hora del día. NEBILET D puede tomarse antes, durante o después de las comidas, pero también se puede tomar independientemente de ellas.

Uso en niños y adolescentes

No administrar NEBILET D a niños ni adolescentes.

La ranura sirve únicamente para partir el comprimido si le resulta difícil tragárselo entero.

Si usted toma más NEBILET D del que debiera

Si usted ha tomado accidentalmente una sobredosis de este medicamento, consulte **inmediatamente** a su médico o farmacéutico indicando el medicamento y la cantidad tomada. Se recomendará llevar el envase y el prospecto del medicamento al profesional sanitario.

Los síntomas y signos más frecuentes de sobredosis son latido del corazón muy lento (bradicardia), presión arterial baja con posibilidad de desmayo, dificultad para respirar como en el asma, insuficiencia cardíaca aguda, eliminación de orina excesiva con la deshidratación consecuente, náuseas y somnolencia, espasmos musculares, alteraciones del ritmo cardíaco (especialmente si está tomando digitálicos o medicamentos para tratar problemas del ritmo cardíaco).

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

Hospital de Niños Pedro Elizalde (011) 4300-2115

Si olvidó tomar NEBILET D

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

Si interrumpe el tratamiento con NEBILET D

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

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

Posibles efectos indeseables

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

- Se han notificado los siguientes efectos indeseables con el uso de nebivolol:

Efectos indeseables frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

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

Efectos indeseables poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Latido del corazón lento u otras alteraciones cardíacas.
- Presión arterial baja.
- Dolor en las piernas parecido a un calambre al caminar.
- Visión anormal.
- Impotencia sexual
- Sentimiento de depresión.
- Dificultad para la digestión, gases en el estómago o intestino, vómitos.
- Erupción de la piel, picor.
- Dificultad para respirar como en el asma, debido a contracción repentina de los músculos de alrededor de las vías respiratorias (espasmo bronquial).
- Pesadillas.

Efectos indeseables muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

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

Los siguientes efectos indeseables se han notificado tan solo en algunos casos aislados:

- Reacciones alérgicas en todo el cuerpo, con erupción cutánea generalizada (reacciones de hipersensibilidad);
- Hinchazón súbita, especialmente alrededor de los labios, de los ojos, o de la lengua con posible dificultad respiratoria aguda (angioedema).

- Erupción en la piel caracterizada por ronchas rosadas, con relieve, que producen picor, de causa alérgica o no alérgica (urticaria)
- Se han notificado los siguientes efectos indeseables con el uso de hidroclorotiazida:

Frecuencia no conocida: Cáncer de piel y labios (cáncer de piel no-melanoma)

Reacciones alérgicas

- Reacción alérgica en todo el cuerpo (reacción anafiláctica).

Corazón y circulación

- Alteraciones del ritmo cardiaco, palpitaciones.
- Cambios en el electrocardiograma.
- Desmayo repentino al ponerse de pie, formación de coágulos de sangre en las venas (trombosis) y embolia, colapso circulatorio (shock).

Sangre

- Cambios en el número de células sanguíneas, tales como: disminución de las células blancas, disminución de las plaquetas, disminución de las células rojas; alteración de la producción de células sanguíneas nuevas en la médula ósea.
- Alteración de los niveles de líquidos del cuerpo (deshidratación) y de los niveles de sustancias químicas en la sangre, en particular disminución de los niveles de potasio, de sodio, de magnesio, de cloruro y aumento de los niveles de calcio.
- Aumento de los niveles de ácido úrico, gota, aumento de la glucosa en sangre, diabetes, alcalosis metabólica (un trastorno del metabolismo), aumento del colesterol y/o triglicéridos en sangre.

Estómago e intestino

- Falta de apetito, boca seca, náuseas, vómitos, molestias estomacales, dolor abdominal, diarrea, disminución de los movimientos intestinales (estreñimiento), ausencia de movimientos intestinales (íleo paralítico), flatulencias.
- Inflamación de las glándulas productoras de saliva, inflamación del páncreas, aumento de los niveles de amilasa en sangre (una enzima pancreática).
- Coloración amarilla de la piel (ictericia), inflamación de la vesícula biliar.

Cavidad torácica

- Insuficiencia respiratoria, inflamación de los pulmones (neumonitis), formación de tejidos fibrosos en los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial), acumulación de líquido en los pulmones (edema pulmonar).

Sistema nervioso

- Vértigo (sensación de que la cabeza te da vueltas)
- Convulsiones, nivel bajo de conciencia, coma, dolor de cabeza, mareo.
- Apatía, estado confusional, depresión, nerviosismo, agitación, alteraciones del sueño.
- Sensación poco común de quemazón, cosquillas u hormigueo en la piel.
- Debilidad muscular (paresia).

Piel y cabello

- Picor, manchas púrpuras en la piel (púrpura), urticaria, aumento de la sensibilidad de la piel a la luz, erupción, erupción facial y/ o zonas enrojecidas que pueden dejar cicatrices (Lupus eritematoso cutáneo), inflamación de los vasos sanguíneos con la consecuente muerte de tejido (vasculitis necrosante), descamación, enrojecimiento, desprendimiento y formación de ampollas en la piel (necrólisis epidérmica tóxica).

Ojos y oídos

- Visión amarilla, visión borrosa, empeoramiento de la miopía, disminución de la producción de lágrimas.
- Disminución de la visión o dolor en los ojos debido a una presión elevada (signos posibles de acumulación de líquido en la capa vascular del ojo (derrame coroideo) o glaucoma agudo de ángulo cerrado).

Articulaciones y músculos

- Espasmos musculares, dolor muscular.

Sistema urinario

- Disfunción renal, insuficiencia renal aguda (disminución de la producción de orina y acúmulo de líquidos y desechos en el cuerpo), inflamación del tejido conectivo de los riñones (nefritis intersticial), presencia de azúcar en la orina.

Sexual

- Alteraciones de la erección.

General/ Otros

- Debilidad general, cansancio, fiebre, sed.

Comunicación de efectos indeseables

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

Información Adicional

Composición de NEBILET D

Cada comprimido contiene: Ingredientes activos: 5 mg de nebivolol (como nebivolol hidrocloreto) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido contiene: Ingredientes activos: 5 mg de nebivolol (como nebivolol hidrocloreto) y 25 mg de hidroclorotiazida.

Ingredientes inactivos:

- Núcleo: lactosa monohidrato, polisorbato 80, hipromelosa, almidón de maíz, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio
- Recubrimiento: hipromelosa, celulosa microcristalina, macrogol 40 estearato tipo I, dióxido de titanio, laca alumínica del ácido carmínico,

MODO DE CONSERVACION

Mantener fuera del alcance de los niños

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

- <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

- o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 56.015

Directora Técnica: María Eugenia Belgiorno – Farmacéutica

Elaborado por Berlin Chemie AG, Tempelhofer Weg 83, Berlin, Alemania y/o Menarini – Von Heyden GMBH, Leipziger Strasse 7-13, Dresden, Alemania.

Acondicionado por: Berlin Chemie AG, Glienecker Weg 125 D12489 Berlin, Alemania y/o Menarini – Von Heyden GMBH, Leipziger Strasse 7-13, Dresden, Alemania.

Importado y distribuido por: NOVA ARGENTIA S.A.

Alvaro Barros 1113, B1838CMC – Luis Guillón – Pcia de Buenos Aires

NOVA ARGENTIA S.A.,

Carlos Calvo 2764 4° Piso, C1230AAT, CABA

Información a profesionales y usuarios: 5296-9360

www.argentia.com.ar

Fecha de Última Revisión: mm aaaa



D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-09621349 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.15 13:21:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.15 13:21:52 -03:00