



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

DISPOSICIÓN N° 6381

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000161-13-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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



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

DISPOSICIÓN N° 6381

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

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

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N°

6381

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NIRPOL D y nombre/s genérico/s NEBIVOLOL (COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO)-HIDROCLOROTIAZIDA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



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

DISPOSICIÓN N°: **6381**

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

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

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

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-000161-13-4

DISPOSICIÓN N°: **6381**

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **6 3 8 1**

Nombre comercial: NIRPOL D.

Nombre/s genérico/s: NEBIVOLOL (COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO)-
HIDROCLOROTIAZIDA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. BOYACA 237/41, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS
AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: NIRPOL D.

Clasificación ATC: C07BB12.

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

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



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

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, LACTOSA 82.05 mg, TALCO 1.38 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.387 mg, CROSCARMELOSA SODICA 15 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 120 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.583 mg, POVIDONA K 30 12.75 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 1.4 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER OPA-ALU-PVC/ ALU.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 15, 28, 30, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 15, 28, 30, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **6 38 1**

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTO EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° **6 38 1**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Chiale'.

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

638



DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

NIRPOL D

NEBIVOLOL (como nebivolol clorhidrato), 5,000 mg

HIDROCLOROTIAZIDA, 12,500 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

NEBIVOLOL (como nebivolol clorhidrato) 5,000 mg

HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg

Excipientes

Lactosa 82,050 mg

Povidona K-30 12,750 mg

Croscarmelosa Sódica 15,000 mg

Celulosa microcristalina 120,000 mg

Estearato de magnesio 2,500 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 1,400 mg

Polietilenglicol 6000 0,583 mg

Bioxido de titanio 1,387 mg

Talco 1,380 mg

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéuticos LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

rab

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



6381

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Precio de venta: \$

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 14, 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab

4



6381

DECRETO Nº 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3º - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

NIRPOL D

NEBIVOLOL (como nebivolol clorhidrato), 5,000 mg

HIDROCLOROTIAZIDA, 12,500 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos recubiertos.

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

NEBIVOLOL (como nebivolol clorhidrato) 5,000 mg

HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg

Excipientes

Lactosa 82,050 mg

Povidona K-30 12,750 mg

Croscarmelosa Sódica 15,000 mg

Celulosa microcristalina 120,000 mg

Estearato de magnesio 2,500 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 1,400 mg

Polietilenglicol 6000 0,583 mg

Bioxido de titanio 1,387 mg

Talco 1,380 mg

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.G.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT. PROF. 11.037

rab



6381

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boycá 237 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 1.000 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.027

rab

5



6381

**DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93
RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92
ARTICULO 3° - INCISO d) PROYECTO DE PROSPECTO
PROYECTO DE PROSPECTO**

NIRPOL D

**NEBIVOLOL (como nebivolol clorhidrato), 5,000 mg
HIDROCLOROTIAZIDA, 12,500 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

NEBIVOLOL (como nebivolol clorhidrato)	5,000 mg
HIDROCLOROTIAZIDA	12,500 mg
Excipientes	
Lactosa	82,050 mg
Povidona K-30	12,750 mg
Croscarmelosa Sódica	15,000 mg
Celulosa microcristalina	120,000 mg
Estearato de magnesio	2,500 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa E-15	1,400 mg
Polietilenglicol 6000	0,583 mg
Bioxido de titanio	1,387 mg
Talco	1,380 mg

Acción Terapéutica: NIRPOL D es una combinación de nebivolol, antagonista selectivo de los receptores beta adrenérgicos e hidroclorotiazida, diurético tiazídico.

La combinación de estas dos drogas tiene un efecto antihipertensivo aditivo.

Grupo farmacoterapéutico: agente beta-bloqueante, selectivo y tiazidas.

Código ATC: C07BB12

Indicaciones: tratamiento de la hipertensión esencial.

Acción Farmacológica

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. N. 1337



6381

Nebivolol: es un racemato en dos enantiómeros, SRRR-Nebivolol (o d-nebivolol) y RSSS-nebivolol (o l-nebivolol). Es un fármaco que combina dos actividades farmacológicas:

- Es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores beta: este efecto se atribuye al enantiómero SRRR (d-enantiómero).
- Tiene acción vasodilatadora, debido a la interacción con la vía L-arginina/óxido nítrico.

Dosis únicas y repetidas de nebivolol disminuyen el ritmo cardíaco y la presión arterial en reposo y durante el ejercicio, tanto en individuos normotensos como en pacientes hipertensos, disminuyendo la resistencia vascular sistémica. 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, nebivolol aumenta la respuesta vascular a acetilcolina (ACh) mediada por óxido nítrico (NO), la cual está disminuida en pacientes con disfunción endotelial.

Estudios in vitro e in vivo en animales han demostrado que nebivolol no tiene actividad simpaticomimética intrínseca.

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

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

Hidroclorotiazida: diurético tiazídico; las tiazidas afectan la reabsorción tubular renal de electrolitos, aumentando la excreción de sodio y cloro 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 la consecuente pérdida de potasio y bicarbonato en orina, y disminución del potasio en suero. Tras la administración de hidroclorotiazida la diuresis aumenta a las 2 horas aproximadamente y el efecto máximo se alcanza en

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab



unas 4 horas, mientras que la acción dura de 6 a 12 horas aproximadamente.

Farmacocinética: 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 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 rápidos. 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 **NIRPOL 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 es alterada por la edad.

Distribución

En plasma, ambos enantiómeros de nebivolol están fuertemente 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 glucuronidos de los hidroximetabolitos. El metabolismo del nebivolol por hidroxilación aromática está sujeto al polimorfismo oxidativo genético dependiente CYP2D6.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



6381

Eliminación

En metabolizadores rápidos las semividas de eliminación de los enantiómeros de neбиволол tienen una media de 10 horas. En metabolizadores lentos, son de 3 a 5 veces más largas. En los metabolizadores rápidos, los niveles plasmáticos del enantiómero RSSS son ligeramente superiores a los del enantiómero SRRR. En metabolizadores lentos, esta diferencia es mayor. En los metabolizadores rápidos, las semividas de eliminación de los hidroximetabolitos de ambos enantiómeros son de una media de 24 horas, y unas dos veces más largas en los metabolizadores lentos.

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

Una semana después de la administración, el 38% de la dosis es excretada en la orina y el 48% en las heces. La excreción urinaria de neбиволол 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 mismo 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, excretándose casi toda de forma

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT. PROF. 11.037

rab



6 3 8 1

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.

Posología y 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

NIRPOL 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 **NIRPOL 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 debe monitorear de forma continuada.

Niños y adolescentes

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

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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rub



6 38 1

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.
- 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 **NIRPOL 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 sea estable.

En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas beta-

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



6381

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 de pecho.

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 de bradicardia se debe reducir la dosis.

Los antagonistas beta-adrenérgicos deben emplearse con precaución:

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

La combinación de nebivolol con antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo y diltiazem, con medicamentos antiarrítmicos de Clase I, y con medicamentos antihipertensivos de acción central, generalmente no está recomendada. Para detalles remitirse a la sección *Interacciones*.

Metabólico/Endócrino: 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 el broncoespasmo.

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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab



6381

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 pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden aumentar los niveles de urea y creatinina.

En pacientes con función renal alterada se pueden producir efectos acumulativos de este principio activo. Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, indicado por un aumento de urea y creatinina, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento considerando la interrupción de la terapia con diurético.

Efectos metabólicos y endócrinos: 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 evidenciarse una diabetes mellitus latente.

Se han asociado incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos con la administración de 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 con poliuria, 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 iatrogénico, están particularmente en situación de alto riesgo. La

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

rab

Dr. RICARDO FELIBE GOSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



6381

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 no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación leve 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 función paratiroidea. Se ha demostrado que las tiazidas incrementan la magnesiuuria, 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 con 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.

Combinación nebivolol/hidroclorotiazida

Además de las advertencias referentes a los monofármacos, las siguientes advertencias son aplicables específicamente a NIRPOL D.

Intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa-galactasa: este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab



6381

galactosa, no deben tomar este medicamento.

Según FDA la hidroclorotiazida se ha asociado con una reacción idiosincrática que produce una miopía transitoria aguda y un glaucoma de ángulo cerrado.

Interacciones medicamentosas

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, lidocaina, 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/diltiazepam: influencia negativa sobre la contractilidad 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

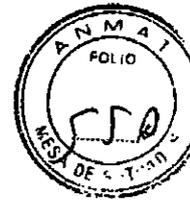
Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular.

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 NIRPOL D.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEÚTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 41037

rab



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

Combinaciones a tener en cuenta

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

Antagonistas del calcio del tipo de las dihidropiridinas (amlodipina, felodipina, lacidipina, nefedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina): el uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro ulterior 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 el efecto hipotensor 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 hidroclorotiazidas:

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 **NIRPOL B** en combinación con litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.027



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 antibipertensivo 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 monitorearse 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 **NIRPOL D** con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ej.: glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos de Clase Ia (por ej.: quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de Clase II (por ej.: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (por ej.: tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulpridas, tiaprida, pimozida, halperidol, droperidol).
- Otros (por ej.: bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, terfenadina, vincamina i.v.).

Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ej.: tubocurarina): el efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab





6381

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 ej.: noradrenalina): el efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfipirazona 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 sulfipirazona. 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: el 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

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 **NIRPOL D** con estos medicamentos puede

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



6 38 1

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 **NIRPOL D** puede tomarse con las comidas y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden coadministrarse.

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 ej.: resinas de colestiramina y de colestipol).

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

Embarazo

NIRPOL D contiene un diurético tiazídico. Su uso durante el segundo y tercer trimestre de embarazo está contraindicado. No se dispone de datos adecuados sobre el uso de **NIRPOL D** en mujeres embarazadas.

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

LABORATORIOS CASASCO S.P.A.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
GG-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab



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 ej.: hipoglucemia y bradicardia) en el feto y en el recién nacido.

Hidroclorotiazida

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

Lactancia

NIRPOL D está contraindicado durante el período de lactancia.

Se desconoce si el n

ebivolol se excreta por la leche humana. Estudios en animales han demostrado que nebilolol se excreta por la leche materna. La hidroclorotiazida se excreta en la leche humana. La hidroclorotiazida puede disminuir o incluso suprimir la secreción de leche.

Uso pediátrico

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

Reacciones adversas: las reacciones adversas están mencionadas separadamente para cada principio activo.

Nebivolol

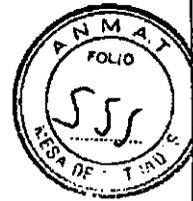
Las reacciones adversas notificadas tras la administración de nebilolol solo, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderado, se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y ordenadas por frecuencia:

ORGANO/SISTEMA	Frecuentes (1%-10%)	Poco frecuentes (0,1% - 1%)	Raras (0,01% - 0,1%)	Muy raras o aisladas ≤0,01%
Trastornos del sistema Inmunológico				Edema angio-neurótico, hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		pesadillas, depression		
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, vertigo, parestesia.		síncope	
Trastornos oculares		Vision alterada		
Trastornos cardíacos		Bradicardia in		

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.T.C.

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
GD-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



6381

		suficiencia cardiaca, enlentecimiento de la conducción AV/ bloqueo AV		
Trastornos vasculares		Hipotensión, (aumento de) claudicación intermitente		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea	broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, náuseas, diarrea	dispepsia, flatulencia, vómitos.		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, rash eritematoso	Agravamiento de la psoriasis.	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		impotencia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	cansancio, edema			

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

Hidroclorotiazida

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

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.
- Trastornos del sistema inmunitario: reacciones anafilácticas.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, deshidratación, gota, diabetes mellitus, alcalosis metabólica, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, hipocloremia e hipercalcemia), hiperglucemia, hiperamilasemia.
- Trastornos psiquiátricos: apatía, estado de confusión, depresión, nerviosismo, alteraciones del sueño, agitación.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. N. 037

rab



6381

- 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, embolla, shock.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: distrés respiratorio, pnemonitis, neumonía intersticial y edema pulmonar
- Trastornos gastrointestinales: boca seca, náuseas, vómitos, molestias estomacales, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, ileo paralítico, flatulencia, sialoadenitis, pancreatitis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, púrpura, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, rash, lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrosante, necrolisis epidérmica tóxica.
- Trastornos renales y urinarios: disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, glucosuria.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disfunción erétil.
- 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

Sobredosificación

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 10, 14, 15, 28, 30, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .../.../...

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. U.C.M.

rab



6381

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab

4



6 38 1

INFORMACION PARA EL PACIENTE

- CONSULTE A SU MÉDICO -

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **NIRPOL D** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

¿Qué es NIRPOL D y para qué se usa?

NIRPOL 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 frecuencia cardíaca, y controla la fuerza de bombeo del corazón. También actúa dilatando los vasos sanguíneos, lo cual ayuda a disminuir la presión arterial.
- La hidroclorotiazida es un diurético que actúa aumentando la producción de orina.

Antes de usar NIRPOL D

No use NIRPOL D si

- Si usted es alérgico (hipersensible) a nebivolol, o a hidroclorotiazida, o a cualquiera de los otros componentes de **NIRPOL D**.
- 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).

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.027



6381

- Otras alteraciones graves del ritmo cardiaco (por ejemplo enfermedad del seno, bloqueo sinoatrial, bloqueo atrioventricular de 2o y 3er grado).
- Ha sufrido recientemente un episodio de insuficiencia cardiaca o un empeoramiento de la misma, o está recibiendo tratamiento intravenoso para ayudar a trabajar al corazón, después de sufrir un colapso circulatorio debido a una insuficiencia cardiaca aguda.
- Presión arterial baja.
- Problemas graves de circulación en brazos o piernas.
- Feocromocitoma, un tumor localizado en las glándulas adrenales situadas en la parte superior de los riñones, 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.

Tenga especial cuidado con NIRPOL D en las siguientes circunstancias

Toma simultánea de otros medicamentos

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

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

- Medicamentos que, al igual que NIRPOL 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, amlodipina,

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT. PROF. 17037



6381

clonidina, digoxina, diltiazem, felodipina, 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, droperidol, haloperidol, levomepromazina, derivados narcóticos, fenotiazina (también usado para vómitos y náuseas), pimozida, sulpiride, sultopride, tioridazina, 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.
- Medicamentos cuyo efecto o toxicidad puede ser aumentado por **NIRPOL**

D

- Litio (utilizado como estabilizador del humor).
- Cisaprida (utilizado para problemas digestivos).
- Bepiridil (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).

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



6381

- 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).
- Diaboxida (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 en radiología.
- Medicamentos anticancerígenos (por ejemplo ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato).
- Medicamentos cuyo efecto puede ser disminuido por **NIRPOL D**:
 - Medicamentos que disminuyen el azúcar en sangre (insulina y medicamentos antidiabéticos orales, metformina).
 - Medicamentos para la gota (por ejemplo alopurinol, probenecid y sulfipirazona).
 - Medicamentos como la noradrenalina, utilizados para tratar la presión arterial baja y la frecuencia cardiaca lenta.
- Medicamentos para el dolor y la inflamación (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos), ya que pueden subir la presión arterial disminuyendo el efecto de **NIRPOL D**.
- Medicamentos para tratar un exceso de acidez en el estómago o úlceras (medicamentos antiácidos), debe tomar **NIRPOL D** durante la comida, y el antiácido entre comidas.

Toma de NIRPOL D con alcohol

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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rah



6381

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 **NIRPOL D** ya que éste no se recomienda durante el embarazo.

Esto es debido a que el nebivolol es un betabloqueante y estas drogas reducen la irrigación placentaria, por lo que puede producir muerte fetal, inmadurez y parto prematuro. Además puede producir descenso de azúcar en sangre y disminución de la frecuencia cardíaca en el feto y en el recién nacido.

Por otro lado 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 **NIRPOL D** en madres que estén en periodo de lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar algún medicamento.

Uso en niños y adolescentes

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

Uso en ancianos

Debe administrarse con precaución en pacientes que tengan más de 75 años.

¿Cómo tomar NIRPOL 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.

NIRPOL D puede tomarse antes, durante o después de las comidas, pero también se puede tomar independientemente de ellas.

Conducción y uso de máquinas

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.007



6381

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

Si olvidó tomar NIRPOL D

Si olvidó tomar una dosis de NIRPOL 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, de manera que está cerca de la siguiente dosis, sátese la dosis olvidada y tome la siguiente dosis programada, a la hora habitual. No tome una dosis doble. Sin embargo, se debe procurar evitar el olvido repetido de la toma de la medicación.

Si interrumpe el tratamiento con NIRPOL D

Consulte siempre a su médico antes de interrumpir el tratamiento con NIRPOL D. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

Efectos indeseables (adversos)

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

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

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11,037



5381

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

- Latido del corazón lento u otras alteraciones cardiacas.
- 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, picazón.
- Dificultad para respirar como en el asma, debido a contracción repentina de los músculos de alrededor de las vías respiratorias (espasmo bronquial).
- Pesadillas.

Efectos adversos muy raros (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 adversos 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).

- Se han notificado los siguientes efectos adversos con el uso de hidroclo-rotiazida

Reacciones alérgicas

- Reacción alérgica en todo el cuerpo (reacción anafiláctica)

Corazón y circulación

- Alteraciones del ritmo cardíaco, palpitaciones.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab



6381

- 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 los glóbulos blancos, disminución de las plaquetas, disminución de los glóbulos rojos; 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).

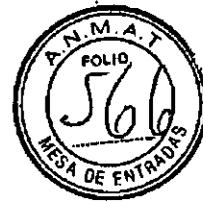
Sistema nervioso

- Vértigo (sensación de que la cabeza te da vueltas)

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT-PROF. 11.037

rab



638

- 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 o 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.

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.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE CÓSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab



6381

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

¿Cómo conservar NIRPOL D?

- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Presentación: envases con 10, 14, 15, 28, 30, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Si usted toma más NIRPOL D del que debiera

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).

En caso de sobredosis, contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico.,
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.

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

<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.**

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



6381

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-000161-13-4

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 6381, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: NIRPOL D.

Nombre/s genérico/s: NEBIVOLOL (COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO)-
HIDROCLOROTIAZIDA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. BOYACA 237/41, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS
AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: NIRPOL D.



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

Clasificación ATC: C07BB12.

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

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, LACTOSA 82.05 mg, TALCO 1.38 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.387 mg, CROSCARMELOSA SODICA 15 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 120 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.583 mg, POVIDONA K 30 12.75 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 1.4 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER OPA-ALU-PVC/ ALU.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 15, 28, 30, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 15, 28, 30, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

MA



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

Se extiende a LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. el Certificado N°
P 57283, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
23 OCT 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de
la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

6381

CH
Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.