



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

DISPOSICIÓN Nº 6 2 9 2

BUENOS AIRES, 15 SEP 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002003-11-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BALIARDA S.A. 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.



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

DISPOSICIÓN N° 6292

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.

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

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

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

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



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

DISPOSICIÓN N° 6292

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NE 10.10.06 y nombre/s genérico/s NEBIVOLOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por BALIARDA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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



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

DISPOSICIÓN N° 6292

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.

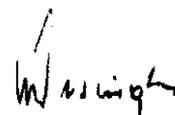
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción
se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta
Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer
lote a comercializar a los fines de realizar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

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

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

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-002003-11-8

DISPOSICIÓN N°: **6292**


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





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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **6 2 9 2**

Nombre comercial: NE 10.10.06.

Nombre/s genérico/s: NEBIVOLOL.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BALIARDA S.A., SAAVEDRA N° 160, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: NE 10.10.06.

Clasificación ATC: C07AB.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL, COMO MONOTERAPIA O EN ASOCIACION CON AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA



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

CRONICA ESTABLE, LEVE A MODERADA, EN ASOCIACION CON TRATAMIENTOS CONVENCIONALES EN PACIENTES IGUAL O MAYOR DE 70 AÑOS.

Concentración/es: 5 mg de NEBIVOLOL (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NEBIVOLOL (COMO CLORHIDRATO) 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 8 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg, LUDIPRESS 135.55 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 20 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PP/PVC

Presentación: ENVASES CON 20, 28, 30, 40, 56 Y 60 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 20, 28, 30, 40, 56 Y 60 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: ALMACENAR EN LUGAR SECO, A TEMPERATURAS NO SUPERIORES A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **6292**

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



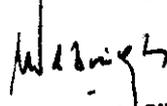
Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **6 2 9 2**


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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-002003-11-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **6292**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por BALIARDA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: NE 10.10.06.

Nombre/s genérico/s: NEBIVOLOL.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BALIARDA S.A., SAAVEDRA Nº 160, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: NE 10.10.06.



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

Clasificación ATC: C07AB.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL, COMO MONOTERAPIA O EN ASOCIACION CON AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA ESTABLE, LEVE A MODERADA, EN ASOCIACION CON TRATAMIENTOS CONVENCIONALES EN PACIENTES IGUAL O MAYOR DE 70 AÑOS.

Concentración/es: 5 mg de NEBIVOLOL (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NEBIVOLOL (COMO CLORHIDRATO) 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 8 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg, LUDIPRESS 135.55 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 20 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PP/PVC

Presentación: ENVASES CON 20, 28, 30, 40, 56 Y 60 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 20, 28, 30, 40, 56 Y 60 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: ALMACENAR EN LUGAR SECO, A TEMPERATURAS NO SUPERIORES A 30°C.



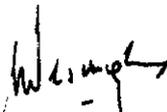
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

56434

Se extiende a BALIARDA S.A. el Certificado N° _____, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **15 SEP 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **6292**


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

Proyecto de Prospecto
NE 10.10.06
NEBIVOLOL 5mg
Comprimidos birranurados

Industria Argentina

Expendio bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido birranurado de NE 10.10.06 contiene:

Nebivolol HCl 5,45 mg

(equivalente a 5,00 mg de Nebivolol base)

Excipientes:

Aerosil 200 1,00 mg

Ludipress 135,00 mg

Croscarmelosa 20,00 mg

Estearato de magnesio 8,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo. Bloqueante beta - adrenérgico selectivo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

- actúa como antagonista competitivo y selectivo de los receptores beta-adrenérgico, a través del enantiómero d-nebivolol

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

En pacientes metabolizadores rápidos, tratados con dosis ≥ 10 mg de nebivolol, la acción beta-bloqueante es selectiva sobre los receptores β_1 . En los pacientes metabolizadores lentos y con dosis más elevadas, nebivolol inhibe tanto los receptores β_1 como los β_2 .

Nebivolol carece de actividad simpaticomimética intrínseca y no posee acción estabilizadora de membrana.

A dosis terapéuticas, nebivolol carece de acción α -bloqueante.

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

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


OSCAR A. DODERO
APODERADO


FELISINDO RODRIGUEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 8.788

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

La biodisponibilidad oral de nebivolol es del 12% en metabolizadores rápidos y virtualmente completa en metabolizadores lentos. La C_{max} de la suma de nebivolol inalterado y sus metabolitos activos es 1,3 a 1,4 veces superior en metabolizadores lentos que en metabolizadores rápidos. Debido a estas variaciones del metabolismo, las dosis de nebivolol deben ajustarse de forma individual a los requerimientos del paciente: metabolizadores lentos pueden requerir dosis inferiores.

La vida media de eliminación de los enantiómeros de nebivolol es de aproximadamente 10 horas en metabolizadores rápidos y de 3 a 5 veces más prolongada en metabolizadores lentos. La vida media de eliminación de los hidroximetabolitos es de 24 horas para metabolizadores rápidos y unas 2 veces superior en metabolizadores lentos.

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

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

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

Poblaciones especiales

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


OSCAR A. DODERO
APODERADO


FELISINDO RODRÍGUEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 8.788

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

INDICACIONES:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial, como monoterapia o en asociación con agentes antihipertensivos.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable, leve a moderada, en asociación con tratamientos convencionales en pacientes ≥ 70 años.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Hipertensión arterial:

Adultos: La dosis recomendada para el inicio del tratamiento es de 5 mg en una única toma diaria, preferentemente a la misma hora del día. Esta dosis es la adecuada en la mayoría de los pacientes. No obstante, de ser necesario, las dosis pueden incrementarse posteriormente, a intervalos no menores de dos semanas, hasta un máximo de 40 mg.

El descenso de la presión arterial se evidencia luego de 1 ó 2 semanas de tratamiento. En algunos casos, el efecto óptimo se alcanza luego de 4 semanas de tratamiento.

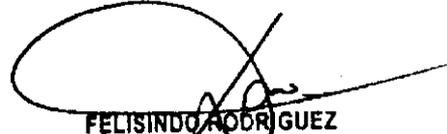
Insuficiencia cardíaca crónica:

Los pacientes a tratar deben presentar una insuficiencia cardíaca crónica estable, sin episodio agudo durante las últimas 6 semanas. En aquellos pacientes que reciban diuréticos, digoxina, inhibidores de la ECA o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida 2 semanas antes del inicio del tratamiento con nebivolol.

El tratamiento debe iniciarse con un aumento gradual de la dosis hasta alcanzar la dosis óptima e individual de mantenimiento. El aumento de dosis se realizará a intervalos semanales o bisemanales según la tolerabilidad del paciente.

Esquema de titulación: iniciar el tratamiento con 1,25 mg de nebivolol una vez al día, durante dos semanas. Si esta dosis es bien tolerada la misma puede aumentarse a 2,5 mg una vez al día, seguido de 5 mg una vez al día, y posteriormente 10 mg una vez al día. La dosis debe ser aumentada hasta el máximo nivel tolerado por el paciente. Se recomienda una dosis máxima de 10 mg de nebivolol una vez al día. Al comenzar el tratamiento en cada aumento de dosis, durante un período de al menos 2 horas, el paciente debe ser examinado por el médico para verificar su estabilidad clínica (especialmente con respecto a la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, alteraciones de la conducción, signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca). La aparición de acontecimientos adversos en los pacientes puede impedir que éstos reciban la dosis máxima recomendada, pudiendo ocasionalmente ser necesario (en caso de hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo aurículo-ventricular) disminuir la dosis de nebivolol o interrumpir transitoriamente el tratamiento.


OSCAR AL DODERO
APODERADO


FELISINDO RODRIGUEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 8.788

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con nebivolol es generalmente un tratamiento de larga duración.

No se recomienda interrumpir bruscamente el tratamiento con nebivolol, ya que esto podría llevar a un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca. Si fuera necesario suspender el tratamiento, se aconseja una reducción progresiva a la mitad de la dosis semanalmente.

Pacientes con insuficiencia renal: se recomienda una dosis inicial de 2,5 mg una vez al día. Si fuera necesario, la dosis puede ser incrementada a 5 mg.

Pacientes con insuficiencia hepática: los datos en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada son limitados. Por consiguiente, la administración de nebivolol en esta población está contraindicada (Véase CONTRAINDICACIONES).

Ancianos: en pacientes mayores de 65 años, se recomienda una dosis inicial de 2,5 mg una vez al día. Si fuera necesario, la dosis puede ser incrementada a 5 mg. Sin embargo, dada la limitada experiencia con pacientes mayores de 75 años, en este grupo etario la administración se debe realizar con precaución y un cuidadoso monitoreo del paciente.

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

Metabolizadores lentos de la enzima CYP2D6: No se requiere un ajuste de la dosis.

Forma de administración:

Los comprimidos pueden administrarse con las comidas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes del producto. Bloqueo aurículoventricular de segundo y tercer grado (sin marcapasos). Bradicardia (frecuencia cardíaca menor a 50 latidos por minuto). Shock cardiogénico. Insuficiencia cardíaca descompensada (clase IV NYHA). Enfermedad del nódulo sinusal (sin marcapasos). Insuficiencia hepática severa (Child Pugh > B). Embarazo. Lactancia. Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial. Feocromocitoma no tratado. Acidosis metabólica. Hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mmHg). Alteraciones graves de la circulación periférica.

ADVERTENCIAS

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

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


OSCAR A. PODERO
APODERADO


FELISINDO RODRIGUEZ
DIRECTOR TECNICO
M.N. 8.788

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

Anestesia y cirugía mayor: se ha asociado un mayor riesgo de infarto de miocardio y dolor de pecho con la interrupción del tratamiento beta-bloqueante. Por lo tanto, es aconsejable en general que los pacientes que deban ser intervenidos quirúrgicamente continúen el tratamiento con nebivolol durante todo el período perioperatorio. Cuando se les administren agentes anestésicos que deprimen la función miocárdica (éter, ciclopropano y tricloroetileno), los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados, debido al riesgo de sinergismo de los efectos inotrópicos negativos e hipotensores.

Diabetes e hipoglucemia: El bloqueo beta-adrenérgico no selectivo puede potenciar el efecto hipoglucemiante inducido por la insulina y retrasar la recuperación de los niveles séricos de glucosa. Se desconoce si nebivolol tiene éstos efectos. No obstante, el producto se debe administrar con precaución en pacientes diabéticos ya que nebivolol puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia (particularmente taquicardia).

Tirotoxicosis: al igual que otros agentes beta-bloqueantes, nebivolol puede enmascarar los síntomas de hipertiroidismo tales como la taquicardia. La interrupción abrupta del tratamiento puede conducir a una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o puede precipitar una crisis tiroidea.

Enfermedad vascular periférica: los beta-bloqueantes pueden precipitar o agravar los síntomas de una insuficiencia arterial en pacientes con una vasculopatía periférica.

PRECAUCIONES:

Función renal: el clearance renal del nebivolol está disminuido en pacientes con insuficiencia renal severa. No se ha estudiado el tratamiento con nebivolol en pacientes sometidos a diálisis (Véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

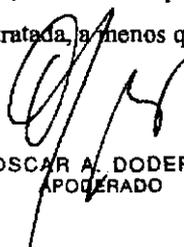
Función hepática: el metabolismo de nebivolol está disminuido en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

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

Feocromocitoma: en pacientes con feocromocitoma o sospecha de feocromocitoma, iniciar el tratamiento con un alfa-bloqueante antes que cualquier beta-bloqueante.

Efectos Cardiovasculares:

En general, los beta-bloqueantes no se deben utilizar en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado.


OSCAR A. DODERO
APODERADO


FELISINDO RODRÍGUEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 8.788

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

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

Como otros beta-bloqueantes, nebivolol debe emplearse con precaución:

- 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 beta-bloqueantes 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.

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

Embarazo y lactancia: los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos en el feto y no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En experimentos en animales se ha observado que el nebivolol y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna, por lo que no se recomienda su administración durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducción: ocasionalmente se han descrito efectos secundarios tales como mareos o fatiga, que deben ser considerados en pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental.

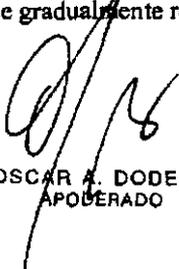
Interacciones medicamentosas

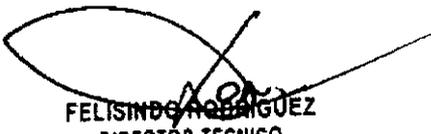
Inhibidores del CYP2D6: la interacción de nebivolol con inhibidores del CYP2D6 (como quinidina, propafenona, fluoxetina, paroxetina) puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol, lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia severa y reacciones adversas.

Antihipertensivos y drogas con acción hipotensora: la administración conjunta con nebivolol puede potenciar el efecto hipotensor.

Agentes depletors de las catecolaminas: la terapéutica simultánea con reserpina o inhibidores de la MAO puede originar la potenciación del efecto hipotensor y/o bradicardia severa.

Clonidina: la administración concomitante de clonidina y agentes beta-bloqueantes puede potenciar el efecto hipotensor y la disminución del ritmo cardíaco. El tratamiento combinado con nebivolol y clonidina debe suspenderse gradualmente retirando el nebivolol con varios días de antelación a clonidina.


OSCAR A. DODERO
APODERADO


FELISINDO ROBAIGUES
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 8.788

Fármacos que disminuyen la conducción aurículo-ventricular (AV): en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva controlados con digitálicos, diuréticos e inhibidores de la ECA, nebivolol debe ser utilizado con precaución ya que tanto estos fármacos como el nebivolol disminuyen la conducción AV (sinergia de efectos).

Digoxina: nebivolol puede causar elevación clínicamente significativa de las concentraciones plasmáticas de la digoxina (15 %). Ambos enlentecen la conducción AV. En consecuencia, se recomienda monitorear la concentración de digoxina durante el inicio, el ajuste de dosis y la discontinuación del tratamiento con nebivolol.

Antagonistas cálcicos: Cuando se administran conjuntamente nebivolol y agentes bloqueantes de los canales de calcio - del tipo verapamilo, diltiazem -, se aconseja un cuidadoso control de la presión arterial y del ECG, dado que puede producirse un marcado descenso tensional, bradicardia u otros trastornos del ritmo cardíaco. Estos fármacos no deben administrarse por vía endovenosa durante el tratamiento con nebivolol ante el riesgo de depresión miocárdica.

Antiarrítmicos (Clase I y III): la co-administración con nebivolol puede potenciar el efecto sobre el tiempo de conducción AV y puede aumentar el efecto inotrópico negativo.

Inductores e inhibidores del metabolismo hepático: cimetidina aumenta los niveles plasmáticos de nebivolol.

Anestésicos generales: el uso concomitante de beta-bloqueantes y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. Ante la necesidad de someterse a la anestesia no deberá interrumpirse abruptamente el tratamiento con nebivolol, y será preciso informar al anestesiista sobre esta medicación.

Insulina e hipoglucemiantes orales: los beta-bloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de la insulina y de los hipoglucemiantes orales. Los signos de hipoglucemia pueden quedar enmascarados, especialmente la taquicardia. En consecuencia, se recomienda monitorear la glucemia durante el tratamiento con nebivolol.

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

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES): no afectan al efecto hipotensor del nebivolol.

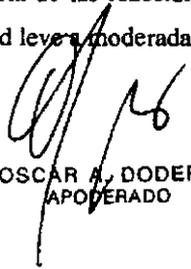
La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afecta la farmacocinética de nebivolol.

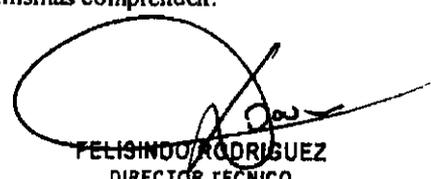
Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina.

REACCIONES ADVERSAS:

Hipertensión:

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


OSCAR A. DODERO
APODERADO


FELISINDO RODRIGUEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 8.788

Psiquiátricas: Poco frecuentes: pesadillas, depresión.

Sistema nervioso: Frecuentes: cefalea, vértigo, parestesias. Muy raras: síncope.

Oculares: Poco frecuentes: visión alterada.

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

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

Respiratorias, torácicas y mediastínicas: Frecuentes: disnea; Poco frecuentes: broncoespasmo.

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

Piel y tejidos subcutáneo: Poco frecuentes: prurito, rash eritematoso; Muy raras: agravamiento de la psoriasis.

Del aparato reproductor: Poco frecuentes: impotencia.

Generales: Frecuentes: cansancio, edema.

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

Insuficiencia cardíaca crónica:

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en estudios clínicos controlados en pacientes tratados con nebivolol y con una incidencia superior al placebo, fueron bradicardia (11%) y mareos (11%).

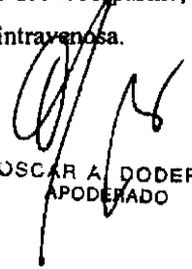
Se han observado con incidencia > 1 %, y con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con nebivolol que en el grupo placebo, las siguientes reacciones adversas: empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (5,8%), hipotensión postural (2,1%), intolerancia al medicamento (1,6%), bloqueo AV de primer grado (1,4%) y edema de las extremidades inferiores (1,0%)

SOBREDOSIFICACION:

Sintomatología: en caso de sobredosis puede sobrevenir: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca congestiva.

Tratamiento: además de los procedimientos generales, se impone el monitoreo y la corrección de los parámetros vitales (en unidad de terapia intensiva si fuera necesario). A poco de la ingesta, se puede proceder a un lavado de estómago o a la administración de carbón activado y un laxante. En función de la sintomatología presente pueden administrarse los siguientes fármacos:

- para bradicardia o reacciones vagales importantes, deben tratarse por administración de atropina o metilatropina. Si la bradicardia resiste a la terapia, deberá colocarse un marcapasos.
- para hipotensión o shock, debe tratarse con plasma/substitutos del plasma, y de ser necesario, con catecolaminas.
- en caso de broncoespasmo, deben administrarse beta-simpaticomiméticos (en aerosol o intravenosos) o aminofilina intravenosa.


OSCAR A. DODERO
APODERADO


FELISINDO RODRÍGUEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 8.788

- para mantener la función cardiovascular: glucagón, de 5 a 10 mg, intravenoso, rápidamente seguido por una infusión continua de 5 mg/hora de simpaticomiméticos (dobutamina, isoprenalina, adrenalina) en dosis acordes con el peso y el efecto.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital. Posadas (TE. 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACIÓN:

Envases con 20, 28, 30, 40, 56 y 60 comprimidos bিন্নানurados.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Almacenar en un lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...



OSCAR A. GODERO
APODERADO



FELISINDO RODRIGUEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 8.788

9. PROYECTO DE RÓTULO.

Se adjunta.



OSCAR A. DODERO
APODERADO



FELISINDO RODRÍGUEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 8.788

Proyecto de Rótulo
NE 10.10.06
NEBIVOLOL 5mg
Comprimidos birranurados
Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 20 comprimidos

FÓRMULA

Cada comprimido birranurado de NE 10.10.06 contiene:

Nebivolol HCl 5,45 mg

(equivalente a 5,00 mg de Nebivolol base)

Excipientes:

Aerosil 200 1,00 mg

Ludipress 135,00 mg

Croscarmelosa 20,00 mg

Estearato de magnesio 8,00 mg

POSOLOGÍA:

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para los envases con 28, 30, 40, 56 y 60 comprimidos ranurados.


OSCAR A. DODERO
APODERADO


FELISINDO RODRIGUEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 8.788