**PROYECTO DE PROSPECTO**

**NEBICOR® D 5/12,5**
**NEBIVOLOL 5 mg**
**HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg**
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Argentina

**Fórmula:**
Cada comprimido recubierto contiene:
Nebivolol clorhidrato (equivalente a 5 mg de nebivolol) 5,45 mg; Hidroclorotiazida 12,5 mg; Cellactose 80 178,85 mg; Croscarmelosa sódica 6,9 mg; Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200) 1 mg; Estearato de magnesio 2,3 mg; Lactosa monohidrato 23 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 4,2 mg; Dióxido de titanio 2,24 mg; Polietilenglicol 400 0,56 mg; Laca alumínica de rojo punzó 4R (CI 16255) 0,02 mg.

**Indicaciones terapéuticas**
Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en pacientes cuya presión arterial esté adecuadamente controlada con nebivolol 5 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg administrados concomitantemente como principios activos individuales.
La combinación fija no está indicada como tratamiento inicial.

**Posología y forma de administración**
La dosis recomendada es un comprimido una vez al día.
Debe administrarse por vía oral, con o sin alimentos, preferentemente a la misma hora del día.

Insuficiencia renal
Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
En insuficiencia renal leve a moderada se recomienda monitorización periódica de función renal y electrolitos séricos.

Insuficiencia hepática
Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o alteración significativa de la función hepática, debido al extenso metabolismo hepático del nebivolol.

Pacientes de edad avanzada
Dada la limitada experiencia en pacientes mayores de 75 años, la administración en estos pacientes se debe realizarcon precaución y se deben monitorizar de forma continuada.

Población pediátrica
No se recomienda su uso en menores de 18 años por falta de datos suficientes de seguridad y eficacia.

**Contraindicaciones**
- Hipersensibilidad a nebivolol, hidroclorotiazida, derivados sulfonamídicos o a cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia hepática.
- Anuria. Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/ min.).
- Shock cardiogénico. Insuficiencia cardíaca aguda o descompensada que requiera tratamiento inotrópico intravenoso.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTOR TÉCNICO
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

RE-2026-97616834-APN-DERM#ANMAT

- Síndrome del seno enfermo.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado (sin marcapasos).
- Bradicardia (< 60 lpm antes del inicio del tratamiento).
- Hipotensión severa (PAS < 90 mmHg).
- Trastornos graves de circulación periférica.
- Asma bronquial o antecedentes de broncoespasmo.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- Hipopotasemia refractaria. Hipercalcemia. Hiponatremia. Hiperuricemia sintomática.

**Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

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

Cardiovascular:
En general, los antagonistas beta-adrenérgicos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado.
En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos debe ser discontinuado gradualmente, por ej. en 1-2 semanas. Si es necesario, la terapia de sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina pectoris.
Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden inducir bradicardia: si el pulso desciende por debajo de 50 - 55latidos/minuto en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, se debe reducir la dosis.
Los antagonistas beta-adrenérgicos deben emplearse con precaución:
- en pacientes con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estas alteraciones.
- en pacientes con bloqueo aurículoventricular 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.

Dr. LAZAR y Cía. S.A. Química e Industrial
DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER APODERADA

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

Metabólico/Endocrino:
Nebivolol no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. De todos modos, se debe tener precaución en pacientes diabéticos, ya que nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones).
Los betabloqueantes podrían aumentar aún más el riesgo de hipoglucemia grave con el uso concomitante con sulfonilureas. Se debe aconsejar a los pacientes diabéticos que controlen cuidadosamente los niveles de glucosa en la sangre.
Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertiroidismo. Una supresión brusca de la medicación puede intensificar los síntomas.

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

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

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

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

Desequilibrio electrolítico:
Al igual que todos los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos, se deberán efectuar determinación esporádica de electrolitos en suero a intervalos apropiados.
Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio de fluidos o de electrolitos (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio de fluidos o de electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, agitación, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos.
El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH. En caso de hipopotasemia, los pacientes con síndrome QT largo, tanto congénito como yatrogénico, están particularmente en situación de alto riesgo. La hipopotasemia aumenta la cardiotoxicidad de los glucósidos digitálicos y el riego de arritmia cardiaca. En pacientes con riesgo de hipopotasemia está indicado monitorizar el potasio plasmático más frecuentemente durante la semana de haber iniciado el tratamiento.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA ROT ZIFFER
APODERADA

En pacientes edematosos se puede dar hiponatremia dilucional cuando hace calor. El déficit de cloruros es generalmente leve y generalmente no requiere tratamiento.
Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles séricos de calcio, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea.
Se ha demostrado que las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar ahipomagnesemia.
Lupus eritematoso:
Se ha notificado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

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

Otros:
Pueden aparecer reacciones de sensibilidad en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial.
En raros casos se han notificado reacciones de fotosensibilidad con el uso de diuréticos tiazídicos. Si las reacciones de fotosensibilidad aparecen durante el tratamiento, se recomienda interrumpirlo. Si se considera necesario reiniciar el tratamiento, se recomienda proteger las zonas expuestas del sol o de los rayos UVA artificiales.

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

Cáncer de piel no-melanoma:
Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.
Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

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

Toxicidad respiratoria aguda:
Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA ROT ZIFFER
APODERADA

disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar Nebicor D y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Combinación Nebivolol/ Hidroclorotiazida
Además de las advertencias referentes a los monofármacos, las siguientes advertencias son aplicables específicamente a Nebicor D:
Intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa-galactasa:
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

**Interacciones**
Interacciones farmacodinámicas:
Nebivolol
Las siguientes interacciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.
Combinaciones no recomendadas:
Antiarrítmicos de Clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular y puede aumentar el efecto inotrópico negativo.
Antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo / diltiazem: influencia negativa sobre la contractibilidad y la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con beta-bloqueantes puede producir una profunda hipotensión y un bloqueo atrioventricular.
Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardiaca por un descenso del tono simpático a nivel central (reducción de la frecuencia cardiaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). Una interrupción brusca, particularmente si es previa a la discontinuación de un beta-bloqueante, puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote".
Combinaciones que deben usarse con precaución
Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (Amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrio-ventricular.
Anestésicos – líquidos volátiles halogenados: El uso concomitante de antagonistas beta-adrenégicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. Como regla general, se debe evitar la interrupción repentina del tratamiento beta-bloqueante. El anestesista debe ser informado cuando el paciente esté tomando Nebicor D
Insulina y fármacos antidiabéticos orales: aunque nebivolol no afecta los niveles de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).
El uso concomitante de betabloqueantes con sulfonilureas podría aumentar el riesgo de hipoglucemia grave.
Baclofeno (medicamento antiespástico), amifostina (medicamento antineoplásico): el uso concomitante con antihipertensivos es probable que aumente la caída de la presión arterial, por lo que la dosis del medicamento antihipertensivo se debe ajustar adecuadamente.
Combinaciones a tener en cuenta
Glucósidos digitálicos: el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción atrio-ventricular. Los estudios clínicos con nebivolol no han mostrado ninguna evidencia clínica de interacción. Nebivolol no modifica la cinética de la digoxina.
Antagonistas del calcio del tipo de las dihidropiridinas (amlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino): el uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro subsiguiente de la función ventricular sistólica en pacientes con insuficiencia cardiaca.
Antipsicóticos, antidepresivos (tricíclicos, barbitúricos y fenotiazinas):
el uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los beta-bloqueantes.
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE): no afectan al efecto [illegible] de la presión sanguínea del nebivolol.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA
PE-2026-07663734-APN-DERM#ANMAT

Agentes simpaticomiméticos: el uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas beta-adrenérgicos. Los agentes beta-adrenérgicos pueden no oponerse a la acción alfa-adrenérgica de ciertos agentes simpaticomiméticos con ambos efectos tanto alfa como beta adrenérgicos (riesgo de hipertensión, bradicardia severa y bloqueo cardiaco).

Hidroclorotiazida
Interacciones potenciales relacionadas a hidroclorotiazida:
Uso concomitante no recomendado:
Litio:
Las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar cuando se usa concomitantemente con hidroclorotiazida. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Nebicor D en combinación con litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.
Medicamentos que afectan los niveles de potasio:
El efecto de depleción de potasio de la hidroclorotiazida (ver sección 4.4) puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo: otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.
Uso concomitante con precaución:
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE):
Los AINE (es decir, ácido acetilsalicilico (> 3g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos.
Sales de calcio:
Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se tiene que prescribir suplementos de calcio, los niveles séricos de calcio deben monitorizarse y se debe ajustar la dosis de calcio convenientemente.
Glucósidos digitálicos:
La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.
Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:
Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre Nebicor D con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular):

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

Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina):
El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.
Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulina):
El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste posológico del antidiabético.
Metformina:

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

La metformina debe usarse con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.
Betabloqueantes y diazóxido:
El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes, diferentes de nebivolol, y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.
Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina):
El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.
Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol):
Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
Amantadina:
Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.
Salicilatos:
En caso de dosis altas de salicilatos, la hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.
Ciclosporina:
El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones como la gota.
Medio de contraste yodado
En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con altas dosis de yodo. Los pacientes deberían ser rehidratados antes de la administración.

Interacciones potenciales relacionadas con Nebivolol e Hidroclorotiazida:
Uso concomitante a tener en cuenta
Otros medicamentos antihipertensivos:
Se pueden dar efectos hipotensores aditivos o potenciación de los mismos durante el tratamiento concomitante con otros medicamentos antihipertensivos.
Antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, drogas narcóticas y alcohol:
La administración concomitante de Nebicor D con estos medicamentos puede aumentar el efecto hipotensor y/o producir hipotensión postural.

Interacciones farmacocinéticas:
Nebivolol
Dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo del nebivolol, la administración conjunta consustancias 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 Nebicor D puede tomarse con las comidas, y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden co-prescribirse.
Combinando nebivolol con nicardipino se incrementaron ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico. La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética de nebivolol.
Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina.

Hidroclorotiazida
La absorción de hidroclorotiazida está alterada en presencia de resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, resinas de colestiramina y de colestipol).
Agentes citotóxicos:
Con el uso de hidroclorotiazida al mismo tiempo que agentes citotóxicos (ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato) cabe esperar una toxicidad aumentada en la médula ósea (en particular granulocitopenia).

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA
RE 2026-07716834-APN-DERM#MAT

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

Nebivolol

No existen datos suficientes sobre el uso de nebivolol en mujeres embarazadas para establecer su daño potencial. Sin embargo, nebivolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales durante el embarazo y/o en el feto/recién nacido. En general, los bloqueantes beta-adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, lo cual ha sido asociado a retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos adversos (por ejemplo hipoglucemia y bradicardia) en el feto y en el recién nacido. Si es necesario el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos, son preferibles los bloqueantes beta1-adrenérgicos selectivos.

Nebivolol no se debería utilizar durante el embarazo a menos que fuera claramente necesario. Si el tratamiento con nebivolol se considerase necesario, el flujo sanguíneo útero placentario y el crecimiento fetal deberían monitorizarse. En caso de efectos dañinos sobre el embarazo o el feto se debería considerar un tratamiento alternativo. Se deberá controlar el recién nacido

cuidadosamente. Generalmente, dentro de los tres primeros días pueden ocurrir síntomas de hipoglucemia y bradicardia.

Hidroclorotiazida

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

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

La hidroclorotiazida no se debe usar para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o pre-clampsia ya que existe riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria sin un efecto beneficioso en el curso de la enfermedad. La hidroclorotiazida no se debe usar en hipertensión esencial

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

Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de Nebicor D durante la lactancia.

**Efectos sobre la capacidad para conducir**

Puede producir mareos o fatiga, especialmente al inicio del tratamiento.

**Reacciones adversas**

Las reacciones adversas están mencionadas separadamente para cada principio activo.

<u>Nebivolol</u>

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

| ORGANO / SISTEMA | FRECUENTES (≥ 1/100 a < 1/10) | POCO FRECUENTES (≥ 1/1.000 a ≤ 1/100) | MUY RARAS (≤ 1/10.000) | NO CONOCIDAS |
|---|---|---|---|---|
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | angioneurótico, hipersensibilidad |

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

RE-2026-97616634-APN-DERM#ANMAT

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Trastornos psiquiátricos | | pesadillas, depresión | | |
| Trastornos del sistema nervioso | cefalea, vértigo, parestesia | | síncope | |
| Trastornos oculares | | visión alterada | | |
| Trastornos cardiacos | | bradicardia, insuficiencia cardiaca, enlentecimiento de la conducción AV/bloqueo AV | | |
| Trastornos vasculares | | hipotensión, (aumento de) claudicación intermitente | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | disnea | broncoespasmo | | |
| Trastornos gastrointestinales | estreñimiento, náuseas, diarrea | dispepsia, flatulencia, vómitos | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | prurito, rash eritematoso | agravamiento de la psoriasis | urticaria |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | impotencia | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | cansancio, edema | | | |

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

Hidroclorotiazida

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

RE-2026-97616345-APN-DERM#ANMAT

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

- *Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)* Frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).
- Cáncer de piel no-melanoma*:* con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM.
- •Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.
- •Trastornos del sistema inmunitario: reacciones anafilácticas.
- •Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, deshidratación, gota, diabetes mellitus, alcalosis metabólica, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, hipocloremia, e hipercalcemia), hiperglucemia, hiperamilasemia.
- •Trastornos psiquiátricos: apatía, estado de confusión, depresión, nerviosismo, alteraciones del sueño, agitación.
- Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, bajo nivel de consciencia, coma, dolor de cabeza, mareo, parestesia, paresia
- Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: derrame coroideo, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado. Xantopsia, visión borrosa, miopía (agravada), disminución de lagrimeo.

- Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.
- Trastornos cardiacos: arritmias cardiacas, palpitaciones.
- Trastornos vasculares: hipotensión ortostática, trombosis, embolia, shock.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: distrés respiratorio, pneumonitis, neumonía intersticial y edema pulmonar.
  Frecuencia "muy rara": Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
- Trastornos gastrointestinales: boca seca, náuseas, vómitos, molestias estomacales, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, íleo paralítico, flatulencia, sialoadenitis, pancreatitis.
- Trastornos hepatobiliares: ictericia colestática, colecistitis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, púrpura, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, rash, lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrosante, necrolisis epidérmica tóxica.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: espasmos musculares, mialgia.
- Trastornos renales y urinarios: disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, glucosuria.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, pirexia, fatiga, sed.
- Investigaciones: cambios en el electocardiograma, aumento del colesterol en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

RE 2026-97516834-APN-DERM#ANMAT

**Comunicación de efectos adversos**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a:

Laboratorio Dr. Lazar
011-5550-2900
www.lazar.com.ar
ANMAT
https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos
0800-333-1234

**Sobredosis**

Síntomas: No hay datos disponibles acerca de la sobredosificación con nebivolol. Los síntomas de sobredosificación con beta-bloqueantes son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardiaca aguda.
La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación debido a una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis con hidroclorotiazida son náuseas y somnolencia. La hipokalemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.
Tratamiento: En el caso de sobredosificación o de hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estricta supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Deben comprobarse los niveles de glucosa en sangre. Los niveles séricos de electrolitos y creatinina deben ser monitorizados frecuentemente. La absorción de cualquier residuo del fármaco todavía presente en el tracto gastrointestinal debe evitarse mediante lavado gástrico, administración de carbón activado y un laxante. Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o reacciones vagales importantes deben tratarse por administración de atropina o metilatropina. La hipotensión y el shock deben tratarse con plasma/substitutos del plasma, y si es necesario, con catecolaminas. Los desequilibrios electrolíticos deben ser corregidos. El efecto beta-bloqueante puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de hidrocloruro de isoprenalina, empezando con una dosis de aproximadamente 5 µg/min., o dobutamina, empezando con una dosis de 2,5 µg/min, hasta que se haya obtenido el efecto requerido. En casos refractarios, puede combinarse isoprenalina con dopamina. Si esto no produce el efecto deseado, puede considerarse la administración intravenosa de 50 - 100 µg/kg de glucagón. Si es necesario, la inyección puede repetirse pasada una hora, para continuar -si es necesario- con una perfusión i.v. de glucagón 70 µg/kg/h. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede implantarse un marcapasos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

RE 2026-97616834-APN-DERM#ANMAT

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

**Datos farmacológicos**

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente beta-bloqueante, selectivo y tiazidas.
Código ATC: C07BB12
Nebicor D es una combinación de nebivolol, un antagonista selectivo de los receptores beta, y la hidroclorotiazida, un diurético tiazídico. La combinación de estos dos componentes tiene un efecto antihipertensivoaditivo, reduciendo la presión sanguínea en un grado superior que cada componente por separado.
Nebivolol: es un racemato de dos enantiómeros, SRRR-nebivolol (o d-nebivolol) y RSSS-nebivolol (o l-nebivolol). Es un fármaco que combina dos actividades farmacológicas:

Es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores beta: este efecto se atribuye alenantiómero SRRR (d-enantiómero)

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

Dosis únicas y repetidas de nebivolol reducen el ritmo cardíaco y la presión sanguínea en reposo y durante el ejercicio, tanto en individuos normotensos como en pacientes hipertensos. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento crónico.
A dosis terapéuticas, nebivolol carece de antagonismo alfa-adrenérgico.
Durante el tratamiento agudo y crónico con nebivolol en pacientes hipertensos, la resistencia vascular sistémica disminuye. A pesar de la reducción de la frecuencia cardiaca, la reducción del gasto cardíaco, tanto en reposo como durante el ejercicio, puede verse limitada debido a un aumento del volumen sistólico.
La relevancia clínica de estas diferencias hemodinámicas, en comparación con otros antagonistas de los receptoresbeta1, no está completamente establecida.
En pacientes hipertensos, nebivolol aumenta la respuesta vascular a acetilcolina (Ach) mediada por óxido nítrico (NO), la cual está disminuida en pacientes con disfunción endotelial.
Estudios in vitro e in vivo en animales han demostrado que nebivolol no tiene actividad simpaticomimética intrínseca.
Estudios in vitro e in vivo en animales demuestran que, a dosis farmacológicas, nebivolol no tiene acción estabilizadora de membrana.
En voluntarios sanos, nebivolol no tiene efecto significativo sobre la capacidad máxima de ejercicio ni la resistencia.
Hidroclorotiazida: es un diurético tiazídico. Las tiazidas afectan al mecanismo de la reabsorción tubular renal de electrolitos, aumentando directamente la excreción de sodio y

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

RE-2026-97516834-APN-DERM#ANMAT

cloruros en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática y la secreción de aldosterona, con los consecuentes aumentos de pérdidas de potasio y bicarbonato en orina, y disminución de potasio en suero. Tras la administración de hidroclorotiazida la diuresis comienza a las 2 horas aproximadamente y el efecto máximo se alcanza en unas 4 horas, mientras que la acción dura de 6 a 12 horas aproximadamente.

Propiedades farmacocinéticas

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

Nebivolol
Absorción
Ambos enantiómeros de nebivolol son rápidamente absorbidos después de su administración oral. La absorción de nebivolol no se afecta por la comida; nebivolol se puede administrar con o sin comida.
La biodisponibilidad oral de nebivolol como promedio es del 12% en metabolizadores rápidos y es virtualmente completa en metabolizadores lentos. En el estado de equilibrio y para las mismas dosis, el máximo de concentración plasmática para nebivolol inalterado es unas 23 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores extensivos. Cuando se considera fármaco inalterado más metabolitos, la diferencia en el máximo de concentraciones plasmáticas es de 1,3 a 1,4 veces. A causa de la variación debida al metabolismo, La dosis de Nebicor D siempre debe ajustarse de forma individual a los requerimientos del paciente: los metabolizadores lentos pueden requerir dosis inferiores.
Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis entre 1 y 30 mg. La farmacocinética de nebivolol no se afecta por la edad.
Distribución
En plasma, ambos enantiómeros de nebivolol están predominantemente ligados a albúmina. La unión a proteínas plasmáticas de SRRR-nebivolol es del 98,1%, y del 97,9% para el RSSS-nebivolol.
Biotransformación
El nebivolol se metaboliza ampliamente, en parte se metaboliza a hidroxi-metabolitos activos. El nebivolol se metaboliza vía hidroxilación alicíclica y aromática, N-delquilación y glucuronidación; adicionalmente, se forman glucurónidos de los hidroxi-metabolitos. El metabolismo del nebivolol por hidroxilación aromática está sujeto al polimorfismo oxidativo genético dependiente CYP2D6.
Eliminación
En metabolizadores rápidos las semividas de eliminación de los enantiómeros de nebivolol son una media de 10horas. 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

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

RE-2026-97616834-APN-DERM#ANMAT

mayor. En los metabolizadores rápidos, las semividas de eliminación de los hidroximetabolitos de ambos enantiómeros son de una media de 24 horas, y unas dos veces más largas en los metabolizadores lentos.
Los niveles plasmáticos en estado de equilibrio en la mayoría de los individuos (metabolizadores rápidos) se alcanzan en 24 horas para nebivolol y en pocos días para los hidroxi-metabolitos.
Una semana después de la administración, el 38% de la dosis es excretada en la orina y el 48% en las heces. La excreción urinaria de nebivolol no modificado es de menos del 0,5% de la dosis.
Hidroclorotiazida
Absorción
La hidroclorotiazida se absorbe bien (65 a 75 %) tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas tienen una relación lineal con la dosis administrada. La absorción de la hidroclorotiazida depende del tiempo de tránsito intestinal, aumentando cuando el tiempo de tránsito intestinal es lento, por ejemplo cuando se toma con comida.
Cuando los niveles plasmáticos se han controlado durante al menos 24 horas, se ha observado que la semividaplasmática varía entre las 5.6 y las 14.8 horas, y el pico de los niveles plasmáticos se observa entre 1 y 5 horasdespués de la administración de la dosis.
Distribución
La hidroclorotiazida se une a las proteínas plasmáticas en un 68% y su volumen de distribución aparente es de 0,83 –1,14 l/kg. La hidroclorotiazida pasa la barrera placentaria pero no la barrera hematoencefálica.
Biotransformación
La hidroclorotiazida se metaboliza muy poco. La hidroclorotiazida se excreta casi toda de forma inalterada en orina.
Eliminación
La hidroclorotiazida se elimina principalmente por vía renal. Más del 95 % de la hidroclorotiazida aparece inalterada en orina dentro de las 3-6 horas después de la administración de una dosis oral. En pacientes con enfermedad renal, las concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida aumentan y se prolonga la semivida de eliminación.

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

**Presentaciones**
Envases conteniendo 14, 28, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo esta última de uso hospitalario exclusivo.

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

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

RE-2026-97616834-APN-DERM#ANMAT

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 57.650

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sarsfield 5855 B1605 EPI Munro
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha de última revisión del prospecto:.....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

RE-2026-97616834-APN-DERM#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Año de la Grandeza Argentina

**Hoja Adicional de Firmas**
**Anexo**

**Número:** IF-2026-97616534-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 6 de Octubre de 2026

**Referencia:** EX-2026-22791190 prospectos

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2026.10.06 18:19:34 -03:00

Fernando Sebastian Gil Zbinden
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2026.10.06 18:19:35 -03:00