NIRPOL® D

NEBIVOLOL
HIDROCLOROTIAZIDA

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 129,550 mg; povidona K-30 12,750 mg; croscarmelosa sódica 25,000 mg; celulosa microcristalina 62,500 mg; estearato de magnesio 2,500 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E-15 1,400 mg; polietilenglicol 6000 0,583 mg; bióxido 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
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 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 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 glucurónidos de los hidroximetabolitos. 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 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 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 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 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 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-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.
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.
La 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 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 magnesiuria, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.
Lupus eritematoso: 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 singos 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-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, 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/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.
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 D en combinación con litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Medicamentos que afectan los niveles de potasio: el efecto de depleción de potasio de la hidroclorotiazida puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo: otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.
Uso concomitante con precaución
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE): los AINE (es decir, ácido acetilsalicílico (> 3g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos.
Sales de calcio: los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se tiene que prescribir suplementos de calcio, los niveles séricos de calcio deben 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 1a (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, holperidol, droperidol).
- Otros (por ej.: bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, 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 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, sulfinipirazona 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: 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, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, drogas narcóticas y alcohol
La administración concomitante de NIRPOL D con estos medicamentos puede aumentar el efecto hipotensor y/o producir hipotensión postural.
Interacciones farmacocinéticas
Nebivolol
Dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo del nebivolol, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina y quinidina puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia intensa y reacciones adversas.
La administración conjunta de cimetidina incrementó los niveles plasmáticos de nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó la farmacocinética de nebivolol. Dado que 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 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 nebivolol se excreta por la leche humana. Estudios en animales han demostrado que nebivolol 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 nebivolol solo, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderada, 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 angioneurótico, hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		Pesadillas, depresión		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, vertigo, parestesia.		Síncope	
Trastornos oculares		Visión alterada		
Trastornos cardíacos		Bradicardia, insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la conducción AV/bloque 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.
- Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, bajo nivel de consciencia, coma, dolor de cabeza, mareo, parestesia, paresia.
- Trastornos oculares: xantopsia, visión borrosa, miopía (agravada), disminución de lagrimeo.
- Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.
- Trastornos cardíacos: arritmias cardíacas, palpitaciones.
- Trastornos vasculares: hipotensión ortostática, trombosis, embolia, shock.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: distrés respiratorio, pnemonitis, neumonía intersticial y edema pulmonar.
- Trastornos gastrointestinales: boca seca, náuseas, vómitos, molestias estomacales, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, íleo 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 eréctil.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, pirexia, fatiga, sed.
- Investigaciones: cambios en el electrocardiograma, aumento del colesterol en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre

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 28 comprimidos recubiertos
Fecha de última revisión: enero de 2014

Forma de conservación
- Conservar a temperatura ambiente menor a 30ºC.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.
MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N° 57.283
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.
Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

INFORMACION PARA EL PACIENTE
- CONSULTE A SU MEDICO -

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 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).
- 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 cardíaca 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, 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).
  - Bepridil (utilizado para la angina de pecho).
  - Difemanil (utilizado para tratar la sudoración excesiva).
  - Medicamentos para las infecciones: eritromicina administrada por infusión o inyección, pentamidina y esparfloxacino, amfotericina y penicilina G sódica, halofantrina (usado para la malaria).
  - Vincamina (usado para problemas de circulación cerebral).
  - Mizolastina y terfenadina (usado para alergias).
  - Diuréticos y laxantes.
  - Medicamentos para tratar la inflamación aguda: esteroides (por ejemplo cortisona y prednisona), ACTH (hormona adrenocorticotrópica) y medicamentos derivados del ácido salicílico (por ejemplo ácido acetilsalicílico/ aspirina y otros salicilatos).
  - Carbenoxolona (usado para el ardor de estómago y la úlcera de estómago).
  - Sales de calcio (usadas como suplemento para la salud de los huesos).
  - Medicamentos utilizados para relajar los músculos (por ejemplo tubocurarina).
  - Diaxozida (usado para tratar los niveles bajos de azúcar en sangre y la presión arterial elevada).
  - Amantadina, un medicamento antiviral.
  - Ciclosporina, utilizado para suprimir la respuesta inmunitaria del cuerpo.
  - Medios de contraste iodados, utilizados 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 sulfinpirazona).
  - 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.

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
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, sáltese 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 u hormigueo en la piel.
  - Diarrea.
  - Estreñimiento.
  - Nauseas.
  - Dificultad para respirar, sensación de falta de aire.
  - Sudoración de manos y pies.

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 hidroclorotiazida:

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

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

Sangre
  - Cambios en el número de células sanguíneas, tales como: disminución de los glóbulos blancos, disminución de las plaquetas, disminución de las 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)
  - Convulsiones, nivel bajo de conciencia, coma, dolor de cabeza, mareo.
  - Apatía, estado confusional, depresión, nerviosismo, agitación, alteraciones del sueño.
  - Sensación poco común de quemazón, cosquillas u hormigueo en la piel.
  - Debilidad muscular (paresia).

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

Ojos y oídos
- Visión amarilla, visión borrosa, empeoramiento de la miopía, disminución de la producción de lágrimas.

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.

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 a temperatura ambiente menor a 30ºC.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Presentación: envases con 28 comprimidos recubiertos.

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 cardiaca aguda, eliminación de orina excesiva con la deshidratación consecuente, náuseas y somnolencia, espasmos musculares, alteraciones del ritmo cardiaco (especialmente si está tomando digitálicos o medicamentos para tratar problemas del ritmo cardiaco).
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.

Certificado N° 57.283
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.
Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

E-2255-02 / D2578 / Act.: 08/2015

CASASCO