

VENTA BAJO
RECETA

ANTIHIPERTENSIVO

COMPRIMIDOS
BICAPA

Etibloker® D

Nebivolol 5 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:
Nebivolol..... 5 mg.
(Ecuivalente a 5,450 mg de Nebivolol Hcl)
Hidroclorotiazida.....12,5 mg.
Excipientes.....c.s.

Mecanismo de Acción:

Este producto 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 antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión sanguínea en un grado superior que cada componente por separado.

"El Nebivolol es una mezcla racémica de los enantiómeros SRRR-nebivolol o D-nebivolol, y RSSS-nebivolol o L-nebivolol, que se diferencia de otros antagonistas beta por su perfil hemodinámico, ya que combina 2 acciones farmacológicas: antagonista selectivo de los receptores β_1 -adrenérgicos, efecto atribuido al enantiómero d, y acción vasodilatadora suave, debido a una interacción en la vía del óxido nítrico/L-arginina. Las dosis simples y repetidas de nebivolol, reducen la frecuencia cardíaca y la presión arterial en reposo y durante el ejercicio, tanto en personas normotensas como hipertensas. A dosis terapéuticas, carece de efecto antagonista sobre los receptores alfa. Estudios en animales, tanto in vitro como in vivo, han demostrado, que carece de actividad simpaticomimética intrínseca. Además, este producto ofrece una protección vascular adicional durante el tratamiento de la hipertensión, al aumentar la producción endotelial de óxido nítrico.

La hidroclorotiazida es un diurético del grupo de las tiazidas. Actúa desde la superficie luminal de la célula epitelial en la porción inicial del túbulo contorneado distal, donde se fija selectivamente. Allí inhibe el cotransportador Na-Cl de la membrana luminal interfiriendo en la corriente iónica de Na y Cl. En consecuencia, aumenta la eliminación urinaria de Na, Cl y agua, elevándose la fracción de eliminación de sodio, potasio y magnesio. Se destaca su acción hipotensora por el incremento de la pérdida de sal y agua, y la consiguiente reducción del volumen plasmático a corto plazo.

Farmacocinética

La administración concomitante de nebivolol e hidroclorotiazida no tiene ningún efecto en la biodisponibilidad de ninguno de los dos principios activos.

Nebivolol es rápidamente absorbido después de la administración oral. Los alimentos no afectan su absorción. Ambos enantiómeros se unen preferentemente a la albúmina, en aproximadamente un 98%. Nebivolol es altamente metabolizado, formando glucuronidos de los metabolitos hidroxilados, algunos con actividad farmacológica. En metabolizadores rápidos, la vida media plasmática es de alrededor de 10 hs, aumentando 3 a 5 veces en sujetos metabolizadores lentos. El 38% de la droga es excretada por la orina y 48% por las heces. La excreción urinaria de nebivolol en forma inalterada es menor a un 0.5%. La hidroclorotiazida se absorbe bien (65 a 75 %) tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas tienen una relación lineal con la dosis administrada. Su absorción depende del tiempo de tránsito intestinal, aumentando cuando es lento, por ejemplo cuando se toma con las comidas. Cuando los niveles plasmáticos se han controlado por ante al menos 24 hs, se ha observado que la semivida plasmática varía entre 5,6 y 14,8 hs, y el pico de los niveles plasmáticos se observa entre 1 y 5 hs después de la administración de la dosis. La hidroclorotiazida se une a las proteínas plasmáticas en un 68%; pasa la barrera placentaria, pero no la barrera hematoencefálica. Se metaboliza muy poco, y se excreta casi totalmente de forma inalterada en la orina.

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes con presión arterial adecuadamente controlada con nebivolol 5 mg e hidroclorotiazida 12,5mg, administrados por separado.

Posología:

-**Adultos:** La dosis es de un comprimido al día, preferentemente a la misma hora del día.

Precauciones especiales:

- **Pacientes con insuficiencia renal:** No se recomienda su administración a pacientes con insuficiencia renal grave. - **Pacientes con insuficiencia hepática:** La administración de nebivolol + hidroclorotiazida 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 con monitoreo continuo. - **Niños y adolescentes:** No se recomienda su uso en este grupo etario.

Modo de Uso:

Este producto se debe administrar por vía oral, independientemente o no de los alimentos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Hipersensibilidad a otras sustancias derivadas 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 aurículoventricular de segundo y tercer grado (sin marcapasos). Bradicardia. 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.

Efectos Colaterales:

- **Del Nebivolol:** Alas dosis recomendadas, este medicamento es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas informadas durante su uso, en la mayoría de los casos fueron leves y transitorias: -**Cardiovasculares:** Ocasionales: bradicardia, hipotensión, hipotensión postural. Raras: extremidades frías, dolor en las piernas y trastornos de la marcha por vasoconstricción a nivel de los miembros inferiores (claudicación intermitente), fatiga, edema en manos y pies, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, shock cardiogénico. -**Gastrointestinales:** Ocasionales: diarrea, estreñimiento. Raras: flatulencia, náuseas, vómitos. -**SNC y órganos de los sentidos:** Ocasionales: cefalea, mareos, parestesias. Raras: disminución de la agudeza visual, estado depresivo, pesadillas. -**Respiratorias:** Ocasionales: disnea. Raras: broncoespasmo.

- **Urticaria:** Raras: erupción cutánea, exacerbación de psoriasis. - **Genturitarias:** Ocasionales: impotencia sexual

- **De la 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, hipercalcemia, hipocalcemia, hiperglucemia, hiperamilasas pancreáticas, 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, parestesia. -**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, tóxicos y mediastínicos:** distrés respiratorio, neumonitis, neumonía intersticial y edema pulmonar.

-**Trastornos gastrointestinales:** boca seca, náuseas, vómitos, molestias estomacales, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, ileo paratístico, flatulencia, sialoadenitis, pancreatitis. -**Trastornos hepatobiliares:** ictericia coléstaica, colelitiasis. -**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** prurito, purpura, urticaria, reacciones de fotosensibilización, rash, lúpus eritematoso cutáneo, vasculitis necrosante, necrosis epidérmica tóxica. -**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** espasmos musculares, migraja.

-**Trastornos renales y urinarios:** disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, glucosuria. -**Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** disfunción erectil. -**Trastornos generales:** astenia, pirexia, fatiga, sed.

Precauciones y Advertencias:

-**Nebivolol:** En general, los antagonistas beta-adrenérgicos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado. En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos debe ser discontinuado gradualmente (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, que es motivo

para reducir la dosis. El bloqueo beta continuado reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la conducción. Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá discontinuar el antagonista beta-adérgico al menos 24 hs antes. Se debe tener precaución con el uso de ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica. Los antagonistas beta-adérgicos deben emplearse con precaución en pacientes con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), y en pacientes con EPOC. Nebivolol no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos, pero puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones). Los bloques beta-adérgicos, pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertiroideoismo. Los pacientes con historia de psoriasis, deberán tomar antagonistas beta-adérgicos solamente después de un estudio detallado. Los antagonistas beta-adérgicos pueden incrementar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con nebivolol, requiere una monitorización regular. La interrupción del tratamiento, no debe realizarse bruscamente a menos que esté previamente indicado.

-Hidroclorotiazida: 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 la azotemia. Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, se debe considerar la interrupción del tratamiento. Las tiazidas se deben usar con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática, pues alteraciones pequeñas pueden precipitar coma hepático. Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumentos intermitentes y leves del calcio sérico. Se debe interrumpir su uso antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea. La hidroclorotiazida puede ocasionar hiperglucemia, deterioro de la tolerancia a la glucosa y glucosuria. Se han comunicado casos de pancreatitis, hiperuricemia y/o gota en pacientes tratados con hidroclorotiazida. Las tiazidas, pueden causar un desequilibrio de fluidos o de electrolitos (hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica), por lo que se deberán efectuar determinaciones de electrolitos en suero a intervalos apropiados. En pacientes que están recibiendo tiazidas, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial, así como reacciones de fotosensibilidad. Se ha observado exacerbación o activación del lupus eritematoso diseminado durante el uso de tiazidas.

Uso durante el embarazo y lactancia:

-Embarazo: No se recomienda el uso de este producto durante el embarazo, dado que a sus principios activos, atravesó la placenta, y su uso desde el tercer mes de embarazo puede causar efectos fetales y neonatales potencialmente dañinos. **-Lactancia:** No se recomienda el uso de este producto durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias: Se debe tener en cuenta que los pacientes tratados con antihipertensivos, pueden experimentar en ocasiones, mareos o fatiga cuando conducen vehículos o manejan maquinarias.

Restricciones de Uso:

Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática y renal, insuficiencia cardíaca, diabetes, gota, pancreatitis, lupus eritematoso, psoriasis.

Interacciones:

Del Nebivolol:

-Con Antiarrítmicos de Clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecaína, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): puede potenciar el efecto sobre el tiempo de conducción AV, 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 AV. **-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. Una interrupción brusca, particularmente si se prevía a la discontinuación de un beta-bloqueante, puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote". **-Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (Amiodarona):** puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción AV. **-Anestésicos/ líquidos volátiles halogenados:** Su uso concomitante puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. **-Insulina y fármacos anti diabéticos orales:** el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia. **-Glucosídeos digitales:** el uso concomitante, puede incrementar el tiempo de conducción AV. **-Antagonistas del calcio del tipo de las dihidropiridinas (amlopidina, 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 cardíaca. **-Antipsicóticos, antidepressivos (tríclicos, barbitúricos y fenotiazinas):** el uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los beta-bloqueantes. **-AINES:** no afectan al efecto reductor de la presión sanguínea del nebivolol. **-Agentes simpaticomiméticos:** el uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas beta-

adérgicos. **-Otras interacciones:** El uso con paroxetina, fluoxetina, floridazina y quina, puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol. La administración conjunta con cimetidina, ranitidina y nicardipina, no modificó el efecto clínico del nebivolol. La administración junto con warfarina, alcohol, furosemida o hidroclorotiazida, no afectó la farmacocinética de nebivolol.

De la Hidroclorotiazida:

-Lito: Las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar. **-Medicamentos que afectan los niveles de potasio (por ejemplo: otros diuréticos káliúricos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico):** El efecto de depleción de potasio de la hidroclorotiazida, puede ser potenciado por la administración conjunta con estos medicamentos; por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante. **-AINES:** 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. **-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 este producto con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucosídeos digitales, antiarrítmicos, y antiopícos) **-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 la hidroclorotiazida. **-Medicamentos anti diabéticos (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 anti diabético. 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, sulfínpirazol, allopurinol): Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. **-Amanatadina:** 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 SNC. **-Ciclosporina:** El tratamiento concomitante puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de la gota. **Medio 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.

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 cardíaca aguda. La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia), y deshidratación debido a una diuresis excesiva, con cuadros de náuseas y somnolencia. La hipokalemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucosídeos digitales 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, para el monitoreo de todas las funciones vitales y la aplicación de las medidas generales y de soporte.

Presentación:

Caja conteniendo 30 comprimidos bicapa.

Almacenar a temperatura ambiente (entre 15° y 30°C).

Mantener fuera del alcance de los niños.



ETICOS

Elaborado por
Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.
Alfio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay
Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.)
laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py
D.T.: Q.F. Rosario Paredes - Reg. N° 4584
Autorizado en Paraguay por la DINAVIS.



317201-005

