



Corpres

Nebivolol

Vía oral

Comprimidos

Fórmulas

Corpres 2,5 Comprimidos: Cada comprimido contiene Nebivolol (como Clorhidrato) 2,5 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa en polvo; Croscarmelosa sódica; Ácido silícico coloidal; Estearato de magnesio.

Corpres 5 Comprimidos: Cada comprimido contiene Nebivolol (como Clorhidrato) 5 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa en polvo; Croscarmelosa sódica; Ácido silícico coloidal; Estearato de magnesio.

Corpres 10 Comprimidos: Cada comprimido contiene Nebivolol (como Clorhidrato) 10 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa en polvo; Croscarmelosa sódica; Ácido silícico coloidal; Estearato de magnesio.

Acción terapéutica

Betabloqueante cardioselectivo.

Indicaciones

Tratamiento de la hipertensión arterial, solo o en asociación con otros agentes antihipertensivos.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable, leve a moderada, asociado al tratamiento estándar, en pacientes de 70 o más años.

Acción farmacológica

El principio activo Nebivolol es un racemato de dos enantiómeros: D-nebivolol y L-nebivolol. El Nebivolol combina dos actividades farmacológicas: a) es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores beta, efecto que se atribuye al enantiómero D; y b) desarrolla una ligera acción vasodilatadora, debido a una interacción con la vía de la L-arginina/óxido nítrico, efecto atribuido al enantiómero L.

Nebivolol disminuye la frecuencia cardíaca y la presión arterial en reposo y durante el ejercicio, tanto en individuos normotensos como en pacientes hipertensos. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento crónico. Durante el tratamiento agudo y crónico con Nebivolol en pacientes hipertensos, la resistencia vascular sistólica disminuye. A pesar de la reducción de la frecuencia cardíaca, la reducción del gasto cardíaco, tanto en reposo como durante el ejercicio, puede verse limitada debido a un aumento del volumen sistólico. En concentraciones terapéuticas Nebivolol carece de actividad simpaticomimética intrínseca y actividad estabilizadora de membranas. En dosis terapéuticas, carece de antagonismo alfa-adrenérgico.

Farmacocinética:

El Nebivolol se absorbe rápidamente después de la administración oral. La absorción no es afectada por los alimentos. Se metaboliza extensamente en el hígado, en parte a hidroxil-metabolitos activos. El metabolismo comprende hidroxilación alicíclica y aromática, N-desalquilación y glucuronidación; además se forman glucurónidos de los hidroxil-metabolitos. La hidroxilación aromática por la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 presenta polimorfismo genético y la biodisponibilidad y la vida media de eliminación varían ampliamente. La biodisponibilidad oral es de 12% en los metabolizadores rápidos (la mayor parte de la población) y virtualmente completa (96%) en los metabolizadores lentos. En el estado estacionario,

a igual nivel de dosis, la concentración plasmática máxima de Nebivolol inalterado es 23 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores rápidos. Cuando se consideran principio activo inalterado y metabolitos, las concentraciones plasmáticas máximas son 1,3 a 1,4 veces más elevadas en los metabolizadores lentos. La vida media de eliminación de Nebivolol es de alrededor de 10 horas en los metabolizadores rápidos y 3 a 5 veces más prolongada en los metabolizadores lentos. El Nebivolol se une aproximadamente en un 98% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Se elimina por la orina y las heces, casi completamente en forma de metabolitos. En estudios en animales se ha observado que el Nebivolol se elimina en la leche materna.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B) la concentración plasmática máxima de D-nebivolol aumenta tres veces, el AUC aumenta diez veces y el clearance disminuye 86%. No se han efectuado estudios en insuficiencia hepática severa y Nebivolol está contraindicado en estos pacientes.

Insuficiencia renal: El clearance de Nebivolol no está alterado en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 50 a 80 ml / min), está levemente reducido en la insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 50 ml / min) y está disminuido alrededor de 50% en la insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml / min). No se han informado datos en pacientes en diálisis.

Posología y forma de administración

La dosis de **Corpres** debe ser adaptada a las necesidades de cada paciente. Hipertensión arterial:

Adultos: La dosis inicial recomendada es de 5 mg, una vez al día. La toma debe efectuarse preferentemente a la misma hora del día, con las comidas o lejos de ellas. El efecto de descenso de la presión arterial es evidente después de 1 a 2 semanas de tratamiento. En algunos casos, el efecto óptimo se alcanza solo tras cuatro semanas de tratamiento. En los pacientes que necesitan una reducción mayor de la presión arterial, la dosis puede aumentarse gradualmente, con intervalos de dos semanas, hasta 40 mg. Es improbable mayor eficacia con dosis mayores de 40 mg / día. Combinación con otros agentes antihipertensivos: Los betabloqueantes pueden utilizarse solos o asociados con otros agentes antihipertensivos. Hasta la fecha se ha informado un efecto antihipertensivo adicional combinando Nebivolol 5 mg con hidroclorotiazida 12,5 6 25 mg.

Insuficiencia cardíaca crónica:

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable debe iniciarse con una dosis pequeña, aumentándola en forma gradual hasta alcanzar la dosis óptima e individual de mantenimiento para cada paciente. Los pacientes deben presentar una insuficiencia cardíaca crónica estable, sin manifestaciones de insuficiencia aguda durante las últimas 6 semanas. Se recomienda que el médico tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

En pacientes en tratamiento con medicamentos cardiovasculares incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o IECAs y/o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida durante las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con **Corpres**. El ajuste de la dosis inicial debe realizarse de acuerdo a la siguiente pauta, a intervalos semanales o bimensuales, según la tolerabilidad de cada paciente. Dosis inicial: 1,25 mg de Nebivolol al día.

Incrementado a 2,5 mg de Nebivolol una vez al día, luego a 5 mg una vez al día y finalmente a 10 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada en insuficiencia cardíaca es de 10 mg una vez al día.

El inicio del tratamiento y cada aumento de dosis se deben realizar bajo la supervisión de un médico experimentado durante un período de al menos 2 horas, para asegurar que el estado clínico (especialmente la presión arterial, la frecuencia cardíaca, las alteraciones de la conducción o los signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) permanece estable. La presentación de eventos adversos puede impedir que estos pacientes reciban la dosis máxima recomendada. Si es necesario, la dosis alcanzada también puede disminuirse paso a paso y reintroducirse cuando se estime conveniente.

Durante la fase de titulación de la dosis, y en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o intolerancia, se recomienda primero reducir la dosis de Nebivolol, o interrumpirla inmediatamente si es necesario (en caso de hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia con edema agudo de pulmón, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo aurículo-ventricular).

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

No se recomienda interrumpir bruscamente el tratamiento con Nebivolol, ya que esto podría llevar a un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca. Si la interrupción es necesaria, la dosis debe disminuirse gradualmente en forma semanal a la mitad.

Los comprimidos pueden ser tomados con las comidas.

Posologías Especiales:

Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal, la dosis inicial recomendada es 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede incrementarse a 5 mg. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina sérica \geq 250 μ mol / L). Por lo tanto, el uso de Nebivolol en estos pacientes no está recomendado.

Pacientes con insuficiencia hepática: Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Por lo tanto, el uso de Nebivolol en estos pacientes está contraindicado.

Ancianos: En los pacientes hipertensos mayores de 65 años se recomienda iniciar el tratamiento con 2,5 mg al día. No se requieren ajustes adicionales, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente.

Niños y adolescentes: No se han realizado estudios en niños y en adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños y adolescentes.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los constituyentes del producto. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática o alteración de la función hepática. Insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento con inotrópicos por vía intravenosa. Además, como sucede con otros betabloqueantes, **Corpres** está contraindicado en: Enfermedad del nódulo sinusal, incluyendo el bloqueo sino-auricular; bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos); antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial; feocromocitoma no tratado; acidosis metabólica; bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos por minuto antes de iniciar el tratamiento); hipotensión arterial (presión sistólica < 90 mmHg) y alteraciones graves de la circulación periférica.

Advertencias

Si bien no se ha informado un efecto negativo de Nebivolol sobre la función cardíaca izquierda, el uso de betabloqueantes puede deprimir la contractilidad miocárdica y favorecer el desarrollo de una insuficiencia cardíaca en pacientes que no la poseen.

El descenso de la presión arterial se hace evidente después de 1 a 2 semanas de tratamiento y, ocasionalmente, después de las 4 semanas.

Precauciones

Los pacientes deben ser controlados periódicamente debido a que pueden ser necesarios ajustes posológicos de acuerdo a la respuesta clínica. Los anestesiólogos deben ser informados cuando el paciente está medicado con Nebivolol. Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá discontinuar el antagonista beta-adrenérgico al menos 24 horas antes. Se recomienda precaución en el uso de ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica.

En general, los betabloqueantes 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, por ejemplo en 1 a 2 semanas. Si es necesario, la terapia de sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina.

Los betabloqueantes pueden producir bradicardia, si la frecuencia del pulso se reduce a menos de 50 a 55 latidos por minuto en reposo o el paciente presenta síntomas que sugieren bradicardia, deben efectuarse ajustes en la dosificación.

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 betabloqueantes en el tiempo de conducción; en pacientes con angina de Prinzmetal debida





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 asociación de Nebivolol con antagonistas del calcio del tipo verapamilo o diltiazem, con antiarrítmicos de Clase I y con antihipertensivos de acción central, generalmente no está recomendada.

El Nebivolol no afecta la glucemia en los pacientes diabéticos. De todos modos, se debe tener precaución en estos pacientes, ya que puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones). Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertiroidismo. Una supresión brusca de la medicación puede intensificar los síntomas.

Los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que pueden agravar la broncoconstricción.

Los pacientes con historia de psoriasis deberán tomar betabloqueantes solamente después de un estudio minucioso.

Los betabloqueantes pueden aumentar la sensibilidad a ciertos alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.

Como el Nebivolol puede producir vértigo y sensación de fatiga se recomienda administrarlo con precaución a los pacientes que conducen vehículos u operan maquinarias peligrosas, hasta comprobar la tolerabilidad al producto.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa deben ser advertidos.

Embarazo: Los betabloqueantes reducen la perfusión placentaria y esto puede asociarse con efectos perjudiciales sobre el embarazo, el feto y el recién nacido. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas en tratamiento con Nebivolol. **Corpres** está contraindicado en el embarazo.

Lactancia: El Nebivolol se excreta en la leche de los animales de experimentación. Se desconoce si Nebivolol o sus metabolitos se excretan en la leche humana. **Corpres** no debe ser administrado a mujeres que se encuentran amamantando.

Uso pediátrico: No se ha demostrado la eficacia y la seguridad de Nebivolol en niños y adolescentes.

Uso geriátrico: Se recomienda iniciar el tratamiento de la hipertensión arterial con dosis menores (2,5 mg / día) y efectuar una titulación cuidadosa hasta determinar la dosis mínima efectiva.

Interacciones medicamentosas

Interacciones farmacodinámicas:

Las siguientes interacciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.

Asociaciones no recomendadas:

Antiarrítmicos de Clase I (quinidina, hidroquinidina, flecainida, disopiramide, lidocaína, mexiletina y propafenona): Puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción aurículo-ventricular y puede aumentar el efecto inotrópico negativo.

Antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo/diltiazem: Influencia negativa sobre la contractilidad y la conducción aurículo-ventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con betabloqueantes puede desencadenar hipotensión profunda y bloqueo aurículo-ventricular.

Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, metildopa): Pueden empeorar la insuficiencia cardíaca por un descenso del tono simpático a nivel central. La interrupción brusca, antes de la discontinuación del betabloqueante puede aumentar el riesgo de hipertensión de rebote.

Asociaciones que deben ser usadas con precaución:

Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (amiodarona): Puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción aurículo-ventricular.

Anestésicos líquidos volátiles halogenados: Puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. El anestesiólogo debe estar informado del tratamiento con Nebivolol.

Insulina y antidiabéticos orales: Aunque Nebivolol no afecta la glucemia, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).

Asociaciones a tener en cuenta:

Glucósidos digitálicos: Pueden aumentar el tiempo de conducción

aurículo-ventricular. El Nebivolol no modifica la cinética de la digoxina. Antagonistas del calcio del tipo de las dihidropiridinas (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina): El uso concomitante puede aumentar 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, antidepresivos (tríclicos, barbitúricos y fenotiazinas): El uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los betabloqueantes (efecto aditivo).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES): No afectan al efecto reductor de la presión sanguínea de 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).

Interacciones farmacocinéticas:

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 un aumento de la concentración plasmática de Nebivolol y a un aumento del riesgo de bradicardia intensa y reacciones adversas. La administración conjunta de cimetidina aumentó las concentraciones plasmáticas de Nebivolol sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó la cinética de Nebivolol. Como **Corpres** puede tomarse con las comidas y los antiácidos entre las comidas, ambos tratamientos pueden co-prescribirse.

La asociación con nicardipina produjo un aumento ligero de la concentración plasmática de ambas drogas, sin alterar el efecto clínico. El alcohol, la furosemida y la hidroclorotiazida no afectaron la cinética de Nebivolol.

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

Reacciones adversas

A las dosis recomendadas el medicamento es generalmente bien tolerado. A continuación se detallan las reacciones adversas informadas durante el uso de Nebivolol, en la mayoría de los casos leves y transitorias, clasificadas según los aparatos afectados y su frecuencia.

Cardiovasculares: Ocasionalmente: Bradicardia, hipotensión postural, lentecimiento de la conducción aurículo-ventricular, bloqueo aurículo-ventricular. Raramente: Exacerbación de la claudicación intermitente, fatiga, edema en manos y pies, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico. Gastrointestinales: Frecuentemente: Constipación, náuseas, diarrea. Ocasionalmente: Dispepsia, flatulencia, vómitos.

Neurológicas y de los órganos de los sentidos: Ocasionalmente: Cefalea, mareos, parestias, trastornos visuales. Raramente: Síncope.

Psiquiátricas: Ocasionalmente: Depresión, pesadillas.

Respiratorias: Ocasionalmente: Disnea. Raramente: Broncoespasmo.

Genitourinarias: Ocasionalmente: Impotencia sexual.

De la piel y los tejidos blandos: Raramente: Erupción cutánea, prurito, exacerbación de la psoriasis.

Inmunológicas: Raramente: En casos aislados, hipersensibilidad, edema angioneurótico.

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas con otros betabloqueantes: Alucinaciones, psicosis, agitación, confusión, extremidades frías/cianóticas, fenómeno de Raynaud, sequedad ocular.

Sobredosificación

Los síntomas más frecuentes de sobredosificación con Nebivolol son la bradicardia y la hipotensión arterial. Otras reacciones adversas incluyeron: Insuficiencia cardíaca, mareos, fatiga y vómitos. Otras reacciones informadas con otros betabloqueantes fueron: Broncoespasmo y bloqueo cardíaco.

Tratamiento: En el caso de sobredosificación o en caso de hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estricta supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Debe controlarse la glucemia. El lavado gástrico, la administración de carbón activado y de un laxante pueden

evitar la absorción de principio activo todavía presente en el tracto gastrointestinal. Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o el aumento del tono vagal deben tratarse con administración de atropina o metilatropina. La bradicardia resistente puede requerir la implantación de un marcapasos. La hipotensión y el shock deben tratarse con plasma o substitutos del plasma y, si es necesario, con catecolaminas. El efecto betabloqueante puede ser antagonizado con la administración de isoprenalina o dobutamina. El tratamiento puede hacer necesario la utilización de varias medicaciones. Debido a la extensa unión a las proteínas del plasma se considera que la hemodilísis no resulta útil en la eliminación del Nebivolol.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentaciones

Corpres 2,5 Comprimidos: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos.



Comprimidos redondos, color blanco, ranurados, codificados NV 2,5 en una cara y con isotipo de identificación Roemmers en la otra.

Corpres 5 Comprimidos: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos.



Comprimidos redondos, color blanco, ranurados, codificados NV 5 en una cara y con isotipo de identificación Roemmers en la otra.

Corpres 10 Comprimidos: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos.



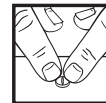
Comprimidos redondos, color blanco, ranurados, codificados NV 10 en una cara y con isotipo de identificación Roemmers en la otra.

Instrucciones para fraccionar los comprimidos ranurados:

Si fuese necesario -por prescripción médica- fraccionar el comprimido, se recomienda el siguiente procedimiento:

Apoyar el comprimido sobre una superficie plana y rígida.

Ejercer presión con las yemas de los dedos de ambas manos, simultáneamente, sobre los laterales de la ranura hasta partirlo.



Venta bajo receta. **Industria Argentina.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.996.

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo, Farmacéutica.

Elaborado en Alvaro Barros 1113, B1838CMC, Luis Guillón, Pcia. de Bs. As.

Fecha de última actualización: Enero de 2013.

Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C.

Información a profesionales y usuarios: ☎ 0-800-333-5658

Roemmers S.A.I.C.F.

Fray Justo Sarmiento 2350, B1636AKJ Olivos, Pcia. de Buenos Aires.

www.roemmers.com.ar

B 114680184
1750 061
13972 002

2 / L70

ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA

