

# Corpres D

## Nebivolol / Hidroclorotiazida

Vía oral

Comprimidos recubiertos

**Fórmula**

**Corpres D** Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene Nebivolol (como Clorhidrato) 5 mg; Hidroclorotiazida 12,5 mg. Excipientes: Croscarmellose sódica; Estearato de magnesio; Dióxido de silicio coloidal; Lactosa monohidrato; Celulosa en polvo; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de titanio; Triacetina; Óxido de hierro rojo.

**Acción terapéutica**

Antihipertensivo, Código ATC: C07BB12.

**Indicaciones**

Tratamiento de la hipertensión arterial.

**Acción farmacológica**

**Corpres D** es una combinación de Nebivolol, un antagonista selectivo de los receptores beta, e 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.

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: 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 sistémica 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 hidroxi-metabolitos activos. El metabolismo comprende hidroxilación alíciclica y aromática, N-desalquilación y gluconuración; además se forman glucurónidos de los hidroxi-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%. 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). Hidroclorotiazida: La Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. Las tiazidas afectan al mecanismo de la reabsorción tubular renal de electrolitos, aumentando directamente la excreción de sodio y 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.

La administración crónica de Hidroclorotiazida actúa a través de la disminución de la resistencia vascular periférica sin ocasionar modificaciones significativas del volumen plasmático.

Farmacocinética:

La Hidroclorotiazida se absorbe bien por vía oral (65% - 75%), alcanza la concentración plasmática máxima dentro de 1 - 5 horas de la administración por vía oral. La vida media de eliminación plasmática es variable entre 5,6 y 14,8 horas y presenta una unión a las proteínas plasmáticas de 40% - 68%. La eliminación renal oscila entre 55% - 75% y se realiza principalmente en forma inalterada por la orina (90%).

**Posología y forma de administración**

**Corpres D** 5 / 12,5 mg está indicado en pacientes en los que se ha demostrado que su presión arterial está adecuadamente controlada con Nebivolol 5 mg e Hidroclorotiazida 12,5 mg administrados al mismo tiempo.

La dosis de **Corpres D** 5 / 12,5 mg es de un comprimido al día.

Preferentemente debe tomarse a la misma hora del día. Los comprimidos pueden tomarse durante las comidas.

Pacientes con insuficiencia renal: **Corpres D** no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con insuficiencia hepática: La administración de **Corpres D** en estos pacientes está contraindicada.

Ancianos: La administración en pacientes mayores de 75 años se debe realizar con precaución y se deben monitorizar de forma continua.

Población pediátrica: 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. 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 auriculoventricular 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 broncospasmo y asma bronquial. Feocromocitoma no tratado. Acidosis metabólica. Hipotensión refractoria, hipercalcemia, hipoatremia e hiperuricemia sintomática.

**Precauciones y advertencias**

Todas las advertencias referentes a cada monofármaco, como se listan a continuación, deberían aplicar también a la combinación a dosis fija de **Corpres 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 vagues mediante administración intravenosa de atropina.

Cardiovasculares: 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, 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 - 55 latidos / 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 auriculoventricular 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 crónica, 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 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 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 paciente con enfermedad renal, las tiazidas pueden aumentar la zotemia. 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 determinaciones periódicas de electrolitos en suero a intervalos apropiados. Las tiazidas, incluida la Hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio de fluidos o de electrolitos (hipopotasemia, hipoatremia 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 iatrogénico, están particularmente en situación de alto riesgo. La hipopotasemia aumenta la cardiotoxicidad de los glucósidos digitales y el riesgo de arritmia cardíaca. En pacientes con riesgo de hipopotasemia está indicado monitorizar el potasio plasmático más frecuentemente, empezando durante la semana de haber iniciado el tratamiento. En pacientes edematosos se puede dar hipoatremia 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 a hipomagnesemia.

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.

Cáncer de piel no melanocítico: El uso continuo y prolongado en el tiempo con diuréticos tiazídicos, podría incrementar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico. Se informará a los pacientes tratados con **Corpres D** del riesgo de cáncer de piel no melanocítico, 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 **Corpres D** en pacientes que hayan experimentado previamente un carcinoma de piel no melanocítico.

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 UV A artificiales.

Proteínas ligadas al yodo: Las tiazidas pueden disminuir los niveles séricos de proteínas ligadas al yodo, sin presentar signos de alteración tiroidea. Combinación Nebivolol / Hidroclorotiazida: Además de las advertencias referentes a los monofármacos, las siguientes advertencias son aplicables específicamente a **Corpres 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: No se dispone de datos adecuados sobre el uso de **Corpres 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 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.

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. Lactancia: Se desconoce si el Nebivolol se excreta por la leche humana. Estudios en animales han demostrado que

