



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICION N° 9046

BUENOS AIRES, 31 JUL 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002519-17-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SYNCROCOR / NEBIVOLOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, NEBIVOLOL (COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO) 5,00 mg - 10,00 mg - 20,00 mg, aprobada por Certificado N° 53.669.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

H

SR
M



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICION N° 9046

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada SYNCROCOR / NEBIVOLOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, NEBIVOLOL (COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO) 5,00 mg - 10,00 mg - 20,00 mg, aprobada por Certificado N° 53.669 y Disposición N° 1384/07, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 120 a 155, para los prospectos y de fojas 156 a 173, para la información para el paciente.

H

GR
PI



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 9046

ARTICULO 2º.- Incorpórese en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1384/07, la información para el paciente autorizada por las fojas 156 a 161, de las aprobadas en el artículo anterior, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1384/07 los prospectos autorizados por las fojas 120 a 131, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 4º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.669 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002519-17-2

DISPOSICIÓN N° **9046**


CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP
M



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **9046** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.669 y de acuerdo a lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SYNCROCOR / NEBIVOLOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, NEBIVOLOL (COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO) 5,00 mg - 10,00 mg - 20,00 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1384/07.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-015512-06-3.

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|---|--|--|
| Prospectos de información para el paciente. | Anexo de Disposición N° 4670/07 (Prospectos).- Información para el paciente: ----- | Prospectos de fs. 120 a 155, corresponde desglosar de fs. 120 a 131. Información para el paciente de fs. 156 a 173, corresponde desglosar de fs. 156 a 161.- |

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Handwritten signatures and initials: a large 'U' shape, 'GR', and 'M'.

Handwritten letter 'H'.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma IVAX ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización
Nº 53.669 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes
de..... **31 JUL 2017**

Expediente Nº 1-0047-0000-002519-17-2

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

9046


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

4
M



9 0 7 4 1 6



Industria Argentina

31 JUL 2017

PROYECTO DE PROSPECTO

**SYNCROCOR
NEBIVOLOL
Comprimidos
VENTA BAJO RECETA**

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato) 5,00 mg
Excipientes: Estearato de magnesio, Ludipress (mezcla 93% Lactosa manohidrato + 3,5% de povidona y 3,5 % de crospovidona), croscarmelosa sódica, dióxido de silicio c.s

Cada comprimido contiene:

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato) 10,00 mg
Excipientes: Estearato de magnesio, Ludipress (mezcla 93% Lactosa manohidrato + 3,5% de povidona y 3,5 % de crospovidona), croscarmelosa sódica, dióxido de silicio c.s

Cada comprimido contiene:

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato) 20,00 mg
Excipientes: Estearato de magnesio, Ludipress (mezcla 93% Lactosa manohidrato + 3,5% de povidona y 3,5 % de crospovidona), croscarmelosa sódica, dióxido de silicio c.s

ACCION TERAPEUTICA

El Nebivolol es un antagonista potente y selectivo de los receptores β_1 -adrenérgicos. Puede ser diferenciado de otros antagonistas beta adrenérgicos por su perfil hemodinámico, que promueve la vasodilatación arterial y venosa, posiblemente debido a la mejora de la vía L- arginina/óxido nítrico del endotelio dependiente.

INDICACIONES

Nebivolol está indicado para:

- El tratamiento de la hipertensión arterial.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

M



9046



- El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable, leve o moderada, en asociación con los tratamientos convencionales en pacientes de 70 años o más

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES: ACCION FARMACOLOGICA

El Nebivolol es un racemato compuesto por dos enantiómeros, el SRRR – Nebivolol y el RSSS – Nebivolol, que combina dos actividades:

- Es un antagonista competitivo y selectivo del receptor beta: este efecto se atribuye al enantiómero SRRR.
- Tiene una suave acción vasodilatadora, posiblemente debido a una interacción con la vía de L–arginina / óxido nítrico.

Dosis únicas y repetidas de Nebivolol reducen el ritmo cardíaco y la presión sanguínea en reposo y durante el ejercicio, tanto en individuos normotensos como en pacientes hipertensos. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento crónico. A dosis terapéuticas, el fármaco carece de antagonismo alfa – adrenérgico. Estudios in vitro e in vivo en animales han demostrado que no tiene actividad simpaticomimética intrínseca y que, a dosis farmacológicas, no posee acción estabilizadora de la membrana.

En voluntarios sanos, el Nebivolol no tiene efecto significativo sobre la capacidad máxima de ejercicio ni la resistencia.

FARMACOCINETICA

Después de la administración oral, los dos enantiómeros del Nebivolol son absorbidos rápidamente. Su biodisponibilidad es baja y variable, con medias del 12% en metabolizadores rápidos (polimorfismo genético metabólico del tipo debrisoquina) y virtualmente completa en metabolizadores lentos. La absorción no se ve afectada por los alimentos. Se metaboliza extensamente - en parte, a metabolitos hidroxilativos - a través de una hidroxilación ácida y aromática; N - dealquilación y glucuronización. El metabolismo de Nebivolol implica el uso de citocromo P-450 2D6. En metabolizadores rápidos, la sustancial formación de metabolitos hidroxilados en un primer paso parece compensarse, entre los dos fenotipos, por las diferencias del fármaco inalterado. En metabolizadores rápidos, la vida media de eliminación de ambos enantiómeros es de 10 horas; la de sus metabolitos hidroxilados es de 24 horas. En metabolizadores lentos, la vida media de eliminación de los enantiómeros es de 3 a 5 veces mayor, mientras la de los metabolitos hidroxilados es el doble. En metabolizadores rápidos los niveles plasmáticos del enantiómero RSSS son ligeramente mayores que los del enantiómero SRRR; en metabolizadores lentos, esta diferencia es mayor.

En la mayoría de los sujetos (metabolizadores rápidos), la concentración estable para el Nebivolol se alcanza en un día, y en unos pocos días para los metabolitos hidroxilados. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis dentro del rango de 1 a 30 mg.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

pu



9046



La farmacocinética del fármaco no se ve afectada por la edad. En el plasma, los dos enantiómeros del Nebivolol se encuentran ligados predominantemente a la albúmina. La unión a proteína plasmática del Nebivolol – SRRR es del 98,1% y la del Nebivolol – RSSS es del 97,9%. Una semana después de la administración, el 38% de la dosis se excreta en la orina y el 48% en las heces. La excreción urinaria del fármaco inalterado es inferior al 0,5 % de la dosis.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

• Hipertensión arterial

La dosis se ajustará al criterio médico y a la respuesta individual de cada paciente.

Como orientación, se aconseja:

Adultos: un comprimido de 5 mg al día, preferentemente administrado a la misma hora. Los comprimidos pueden tomarse durante las comidas o en ayunas, solos o combinados con otros fármacos. El efecto de descenso de la presión arterial es evidente después de 1 – 2 semanas de tratamiento. En algunos casos, el efecto óptimo se alcanza después de 4 semanas. Para los pacientes que necesitan una reducción aún mayor de la tensión arterial las dosis pueden aumentarse, con intervalos de 2 (dos) semanas hasta 40mg. Es improbable que una dosificación mayor agregue beneficios.

Combinación con otros agentes antihipertensivos:

Los beta-bloqueantes pueden utilizarse solos o concomitantemente con otros agentes antihipertensivos. Hasta la fecha, un efecto antihipertensivo adicional se ha observado sólo combinando Nebivolol 5 mg con hidroclorotiazida 12,5 - 25 mg.

Pacientes con insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal, la dosis recomendada es de 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede incrementarse a 5 mg.

Pacientes con insuficiencia hepática: los datos en pacientes con insuficiencia o función hepática alterada son limitados. Por consiguiente; la administración de Nebivolol en estos pacientes está contraindicada.

Ancianos: en pacientes mayores de 65 años, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede ser incrementada a 5 mg. Sin embargo, dada la limitada experiencia con pacientes mayores de 75 años, en estos pacientes la administración se debe realizar con precaución y se deben monitorear de forma continua.

Niños y adolescentes: no se han realizado estudios en niños. Por consiguiente no se recomienda el uso en niños y adolescentes.

• Insuficiencia cardiaca crónica estable

El tratamiento en estos casos debe comenzar por una fase de titulación de la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento óptima individual.

Los pacientes deben presentar una insuficiencia cardiaca crónica estable, sin episodio agudo en las últimas 6 semanas. En el caso de pacientes que estén recibiendo un tratamiento convencional incluyendo diuréticos, digoxina, inhibidores de

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

14



9046



la enzima de conversión y/o antagonista de la angiotensina II, la dosis de estos deberá estar establecida dos semanas antes del inicio del tratamiento con Nebivolol. La fase inicial de titulación debe ser realizada según el esquema siguiente, con intervalos de 1 o 2 semanas:

- 1.25 mg/día durante 1 a 2 semanas. Si el tratamiento es bien tolerado se aumentará la dosis a
- 2.5 mg/día durante 1 a 2 semanas. Si el tratamiento es bien tolerado se aumentará la dosis a
- 5 mg/día durante 1 a 2 semanas. Si el tratamiento es bien tolerado se aumentará la dosis a
- 10 mg/día.

Durante la fase de titulación se deberá monitorear el estado clínico del paciente asegurándose que permanezca estable particularmente en cuanto a las cifras de presión arterial, frecuencia cardíaca, trastornos de conducción y/o signos de agravamiento de la insuficiencia cardíaca.

La dosis máxima recomendada puede no alcanzarse en todos los pacientes debido a la aparición de efectos adversos. Durante la fase de titulación, en caso de agravarse la insuficiencia cardíaca, se recomienda en primer lugar disminuir la dosis o eventualmente suspender el tratamiento si es necesario, como por ejemplo en casos de hipotensión severa, agravamiento de la insuficiencia cardíaca acompañada de: edema pulmonar, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo auriculoventricular. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con Nebivolol es habitualmente prolongado. El tratamiento con Nebivolol no debe ser suspendido abruptamente por el riesgo de agravar transitoriamente la insuficiencia cardíaca. En caso de ser necesario suspender el tratamiento, se aconseja una reducción progresiva de la mitad de la dosis por semana.

Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, no se necesita ningún ajuste posológico teniendo en cuenta que la fase de titulación para alcanzar la dosis máxima tolerada es ajustada individualmente. Por ausencia de datos, la administración de Nebivolol en pacientes con insuficiencia renal severa no es recomendada.

Pacientes con insuficiencia hepática: los datos en pacientes con insuficiencia o función hepática alterada son limitados. Por consiguiente; la administración de Nebivolol en estos pacientes está contraindicada.

Ancianos: No se necesita ningún ajuste posológico teniendo en cuenta que la fase de titulación para alcanzar la dosis máxima tolerada es ajustada individualmente.

Niños: no se han realizado estudios en niños. Por consiguiente no se recomienda el uso en niños.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al **NEBIVOLOL** o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.
- Insuficiencia hepática o función hepática alterada.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

M



9046



- Insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieren, por ejemplo, Terapia inotrópica

Los antagonistas β – adrenérgicos están contraindicados en:

- Embarazo y lactancia.
- Shock cardiogénico.
- Insuficiencia cardíaca no controlada.
- Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial.
- Síndrome del nodo sinusal.
- Bloqueo de AV de segundo y tercer grado.
- Enfermedades obstructivas de las vías aéreas.
- Acidosis metabólica.
- Feocromocitoma no tratado.
- Bradicardia (ritmo cardíaco inferior a 50 latidos/minuto).
- Hipotensión.
- Alteraciones graves de la circulación periférica.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.

Anestesia: La continuación del beta bloqueo reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación.

Si el bloqueo beta se interrumpe en la preparación para la cirugía, el antagonista beta-adrenérgico debe interrumpirse al menos 24 horas antes.

Se debe tener precaución con ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica. El paciente puede estar protegido contra reacciones vagales por administración intravenosa de atropina.

Cardiovascular: En general, los antagonistas beta-adrenérgicos no deben usarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratados, a menos que su condición se haya estabilizado.

En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con un antagonista beta-adrenérgico debe interrumpirse gradualmente, es decir durante 1-2 semanas. Si es necesario, se debe iniciar la terapia de reemplazo al mismo tiempo para prevenir la exacerbación de la angina de pecho.

Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden inducir bradicardia: si la frecuencia del pulso cae por debajo de 50-55 ppm en reposo y / o el paciente experimenta síntomas que sugieren bradicardia, la dosis debe reducirse.

Los antagonistas beta-adrenérgicos se deben usar con precaución:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

m



- en pacientes con trastornos circulatorios periféricos (enfermedad o síndrome de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estos trastornos;
- en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado, debido al efecto negativo de los betabloqueantes sobre el tiempo de conducción;
- en pacientes con angina de Prinzmetal debido a la vasoconstricción de la arteria coronaria mediada por receptores alfa sin oposición: los antagonistas beta-adrenérgicos pueden aumentar el número y la duración de los ataques anginosos.

En general, no se recomienda la combinación de nebivolol con antagonistas de los canales de calcio del tipo verapamil y diltiazem, con fármacos antiarrítmicos de Clase I y con fármacos antihipertensivos de acción central.

Metabólico / endocrinológico: Nebivolol no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. Debe tenerse cuidado en pacientes diabéticos, ya que el nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones).

Los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas taquicárdicos en el hipertiroidismo. La interrupción abrupta puede intensificar los síntomas.

Respiratorio: En los pacientes con trastornos pulmonares obstructivos crónicos, los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución, ya que la constricción de las vías respiratorias puede agravarse.

Otro: Los pacientes con antecedentes de psoriasis deben tomar antagonistas beta-adrenérgicos sólo después de una cuidadosa consideración.

Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden aumentar la sensibilidad a los alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.

El inicio del tratamiento con insuficiencia cardíaca crónica con nebivolol requiere una monitorización regular. La interrupción del tratamiento no debe hacerse abruptamente a menos que se indique claramente.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp-lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones farmacodinámicas:

Las siguientes interacciones se aplican a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.

Combinaciones no recomendadas

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

ru



9 0 '4 6



Antiarrítmicos de la clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): se puede potenciar el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Antagonistas del canal de calcio del tipo verapamilo / diltiazem: influencia negativa sobre la contractilidad y la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes con tratamiento con bloqueadores beta puede causar hipotensión profunda y bloqueo.

Los antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): el uso concomitante de fármacos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca por una disminución del tono simpático central (reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). La interrupción abrupta, especialmente si antes de la suspensión del bloqueador beta, puede aumentar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Combinaciones a utilizar con precaución

Clase III de fármacos antiarrítmicos (amiodarona): el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular puede ser potenciado.

Anestésicos - halogenados volátiles: el uso concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión. Como regla general, evite la retirada repentina del tratamiento con betabloqueantes. El anestesiólogo debe ser informado cuando el paciente está recibiendo nebivolol.

Insulina y fármacos antidiabéticos orales: aunque el nebivolol no afecta al nivel de glucosa, el uso concomitante puede ocultar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).

Baclofeno (agente antiespástico), amifostina (adjunto antineoplásico): el uso concomitante con antihipertensivos es probable que aumente la caída de la presión arterial; Por lo tanto, la dosificación de la medicación antihipertensiva debe ajustarse en consecuencia.

Combinaciones a considerar

Glicosidos digitálicos: el uso concomitante puede aumentar el tiempo de conducción atrioventricular. Los ensayos clínicos con nebivolol no han mostrado ninguna evidencia clínica de una interacción. El nebivolol no influye en la cinética de la digoxina.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

M



9046



Los antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina): el uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión y un aumento del riesgo de un nuevo deterioro de la función de la bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca. El fracaso no puede ser excluido.

Antipsicóticos, antidepresivos (tricíclicos, barbitúricos y fenotiazinas): el uso concomitante puede potenciar el efecto hipotensor de los betabloqueantes (efecto aditivo).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE): ningún efecto sobre el efecto reductor de la presión sanguínea del nebivolol.

Agentes simpaticomiméticos: el uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas beta-adrenérgicos. Los agentes beta-adrenérgicos pueden conducir a una actividad alfa-adrenérgica sin oposición de agentes simpaticomiméticos con efectos tanto alfa como beta-adrenérgicos (riesgo de hipertensión, bradicardia grave y bloqueo cardíaco).

Interacciones farmacocinéticas:

Como el metabolismo del nebivolol implica la isoenzima CYP2D6, la coadministración con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente la paroxetina, la fluoxetina, la tioridazina y la quinidina, puede conducir a niveles plasmáticos aumentados de nebivolol asociados con un aumento del riesgo de bradicardia excesiva y eventos adversos.

La coadministración de cimetidina aumentó los niveles plasmáticos de nebivolol, sin alterar el efecto clínico. La administración concomitante de ranitidina no afectó la farmacocinética del nebivolol. Siempre que el nebivolol se toma con la comida, y un antiácido entre las comidas, los dos tratamientos pueden ser co-prescritos.

La combinación de nebivolol con nicardipina aumentó ligeramente los niveles plasmáticos de ambos fármacos, sin cambiar el efecto clínico. La coadministración de alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética del nebivolol. El nebivolol no afecta la farmacocinética y la farmacodinámica de la warfarina.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

El embarazo

El nebivolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos nocivos en el embarazo y / o en el feto / recién nacido. En general, los bloqueadores beta-adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, que se ha asociado con retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos adversos (por ejemplo, hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el recién nacido. Si es

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

pa



9046



necesario un tratamiento con bloqueadores beta-adrenoceptores, es preferible bloquear adrenorreceptores selectivos beta1.

Nebivolol no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si se considera necesario el tratamiento con nebivolol, se debe controlar el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento fetal. En caso de efectos nocivos sobre el embarazo o el feto se debe considerar el tratamiento alternativo. El recién nacido debe ser monitoreado de cerca. Generalmente se esperan síntomas de hipoglucemia y bradicardia en los primeros 3 días.

Lactancia:

Los estudios en animales han demostrado que el nebivolol se excreta en la leche materna. No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. La mayoría de los betabloqueantes, en particular los compuestos lipofílicos como el nebivolol y sus metabolitos activos, pasan a la leche materna aunque de forma variable. Por lo tanto, la lactancia materna no se recomienda durante la administración de nebivolol.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los estudios farmacodinámicos han demostrado que el nebivolol 5 mg no afecta a la función psicomotora. Cuando se manejan vehículos o máquinas que operan debe tenerse en cuenta que los mareos y la fatiga pueden ocurrir ocasionalmente.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas están mencionadas separadamente para la hipertensión y para la insuficiencia cardiaca crónica dadas las diferencias en la naturaleza de la enfermedad.

Hipertensión Las reacciones adversas notificadas, se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y según su frecuencia:

| ORGANO / SISTEMA | Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) | Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a ≤ 1/100) | Muy raras (≤ 1/10.000) | No Conocidas |
|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|------------------------|---|
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | Edema angioneurótico, hipersensibilidad |
| Trastornos psiquiátricos | | Pesadillas, depresión | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea, vértigo, parestesia | | Síncope | |
| Trastornos oculares | | Visión alterada | | |

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

m



9046



| | | | | |
|--|---------------------------------|---|------------------------------|--|
| Trastornos cardiacos | | Bradicardia, insuficiencia cardiaca, enlentecimiento de la conducción AV/bloqueo AV | | |
| Trastornos vasculares | | Hipotensión, (aumento de) claudicación intermitente | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea | Broncoespasmo | | |
| Trastornos gastrointestinales | Estreñimiento, náuseas, diarrea | Dispepsia, flatulencia, vómitos | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Prurito, rash eritematoso | Agravamiento de la psoriasis | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | Impotencia | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Cansancio, edema | | | |

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

SOBREDOSIFICACION

No se dispone de datos sobre sobredosificación con nebivolol.

Síntomas: los síntomas de sobredosificación con betabloqueantes son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardiaca aguda.

Tratamiento: en caso de sobredosis o hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estrecha supervisión y ser tratado en un servicio de cuidados intensivos. Los niveles de glucosa en sangre deben ser controlados. La absorción de cualquier resto

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

21



9046



de fármaco aún presente en el tracto gastrointestinal puede prevenirse mediante lavado gástrico y la administración de carbón activado y un laxante.

La respiración artificial puede ser necesaria. La bradicardia o reacciones vagales extensas deben ser tratadas mediante la administración de atropina o metilatropina. La hipotensión y el choque deben ser tratados con sustitutos plasmáticos / plasmáticos y, si es necesario, catecolaminas. El efecto beta-bloqueante puede ser contrarrestado por la administración intravenosa lenta de hidrocloreuro de isoprenalina, comenzando con una dosis de aproximadamente 5 µg / minuto, o dobutamina, comenzando con una dosis de 2,5 µg / minuto, hasta que se obtiene el efecto requerido. En casos refractarios, la isoprenalina puede combinarse con dopamina. Si esto no produce el efecto deseado tampoco, se puede considerar la administración intravenosa de glucagón 50-100 µg / kg. Si es necesario, la inyección debe repetirse dentro de una hora, a seguir -si se requiere- mediante una infusión intravenosa de glucagón 70 µg / kg / h. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, se puede insertar un marcapasos. Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, por ejemplo:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 6666 / 2247;
Hospital de Niños Pedro de Elizalde (011) 4300 2115;
Hospital A Posadas: (011) 4654 6648 / 4658 7777.

MODO DE CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C. Protegido de la humedad.

PRESENTACION

Syncrocor 5 mg: Envases conteniendo 14, 20, 28, 40, 56, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

Syncrocor 10 mg y 20 mg: Envases conteniendo 14, 20, 28, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°53.669

IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 - Capital Federal.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

m



9046



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:

[Logo]


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

m



9046



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

"SYNCROCOR" NEBIVOLOL

Comprimidos



Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido contiene:

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato) 5,00 mg

Excipientes: Estearato de magnesio, Ludipress (mezcla 93% Lactosa manohidrato + 3,5% de povidona y 3,5 % de crospovidona), croscarmelosa sódica, dióxido de silicio c.s

Cada comprimido contiene:

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato) 10,00 mg

Excipientes: Estearato de magnesio, Ludipress (mezcla 93% Lactosa manohidrato + 3,5% de povidona y 3,5 % de crospovidona), croscarmelosa sódica, dióxido de silicio c.s

Cada comprimido contiene:

Nebivolol (como Nebivolol clorhidrato) 20,00 mg

Excipientes: Estearato de magnesio, Ludipress (mezcla 93% Lactosa manohidrato + 3,5% de povidona y 3,5 % de crospovidona), croscarmelosa sódica, dióxido de silicio c.s

CONSULTE A SU MÉDICO

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO lea detenidamente esta información.
Consérvela por si necesita volver a leerla.

Alergias: Informe a su médico si usted alguna vez tuvo una reacción alérgica, si es alérgico al nebivolol o a derivados.

Embarazo: Consulte a su médico.

Lactancia: Consulte a su médico.

Niños: No se recomienda en niños.

Ancianos: Deben utilizar este medicamento con precaución.

Otros medicamentos: El uso concomitante de otros medicamentos puede provocar una interacción, en estos casos, su médico puede cambiar la dosis, o tomar otras precauciones, de ser necesario. Informe a su médico si usted está tomando otro medicamento.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

M



9046



Enfermedades concomitantes: La presencia de otras enfermedades puede afectar el de este producto. Asegúrese de informar a su médico si tienen alguna otra enfermedad.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

¿Cómo actúa Nebivolol?

Es un antagonista potente y selectivo de los receptores β_1 - adrenérgicos.

¿Para qué sirve Nebivolol?

Nebivolol está indicado para:

- El tratamiento de la hipertensión arterial.
- El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable, leve o moderada, en asociación con los tratamientos convencionales en pacientes de 70 años o más

¿Cómo debe ser usado Nebivolol?

Como con todo medicamento, por favor siga cuidadosamente las instrucciones de su médico para asegurarse que Nebivolol actúa correctamente.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Debe ser administrado por vía oral.

La dosis se ajustará al criterio médico y a la respuesta individual de cada paciente.

Como orientación, se aconseja en hipertensión arterial:

- Un comprimido (5 mg) al día, preferentemente administrado a la misma hora. Los comprimidos pueden tomarse durante las comidas. El efecto de descenso de la presión arterial es evidente después de 1 – 2 semanas de tratamiento. En algunos casos, el efecto óptimo se alcanza después de 4 semanas.

En el caso de insuficiencia cardíaca crónica estable:

- El tratamiento en estos casos debe comenzar por una fase de titulación de la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento óptima individual. Para más información, consultar a su médico.

¿Puede ser utilizado Nebivolol durante el embarazo o el periodo de lactancia?

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Este medicamento se encuentra contraindicado en dichas condiciones.

¿Puede ser usado Nebivolol en los niños?

Nebivolol no se recomienda el uso en niños y adolescentes

¿Puede ser usado Nebivolol en personas de edad avanzada?

Nebivolol debe ser usado con precaución en personas de edad avanzada.

MODO DE CONSERVACIÓN

¿Cómo se debe almacenar Nebivolol?

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

m



9046



Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C. Protegido de la humedad.

- No utilice el producto después de la fecha de vencimiento que se indica en el empaque.

EFFECTOS INDESEABLES

¿Cuándo no debe usarse Nebivolol?

No use Nebivolol:

- Si se le va a realizar una operación quirúrgica y necesita anestesia, informe a su cirujano o dentista que está tomando este medicamento,
- Si tiene el latido del corazón anormalmente lento u otros problemas de corazón (como bloqueo cardíaco de primer grado angina de Prinzmetal),
- Si tiene circulación sanguínea deficiente en brazos o piernas (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente),
- Si padece diabetes, ya que aunque nebivolol no tiene ningún efecto sobre el azúcar en sangre, podría enmascarar los signos producidos por un bajo nivel de azúcar (nerviosismo, temblores, taquicardia),
- Si le han diagnosticado hipertiroidismo, ya que nebivolol puede enmascarar los signos de un aumento anormal de la velocidad de los latidos del corazón debido a esta alteración,
- Si presenta problemas respiratorios prolongados,
- Si tiene una alteración de la piel conocida como psoriasis,
- Si padece alergias: nebivolol puede incrementar la sensibilidad y la gravedad de las reacciones alérgicas.

¿Qué precauciones deben tomarse cuando se usa Nebivolol?

Tenga especial cuidado con Nebivolol:

- Si es alérgico (hipersensible) a nebivolol o a cualquiera de los demás componentes de Nebivolol.
- Si padece insuficiencia hepática o alteraciones de la función hepática,
- Si está embarazada o en periodo de lactancia,
- Si tiene insuficiencia cardíaca aguda o está recibiendo tratamiento en vena (por gotero intravenoso) para ayudar a su corazón,
- Si le han diagnosticado trastornos de conducción en su corazón (tales como síndrome del seno enfermo o bloqueo atrio-ventricular) y no tiene un marcapasos en funcionamiento,
- Si tiene asma o dificultad grave para respirar,
- Si padece un tumor de la glándula adrenal llamado feocromocitoma,
- Si tiene acidosis metabólica (en pacientes diabéticos cuando el azúcar en sangre ha aumentado demasiado y la sangre se vuelve demasiado ácida),
- Si tiene el ritmo cardíaco muy lento (menos de 60 latidos cardíacos por minuto antes del inicio del tratamiento con este medicamento),

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

pl



9046



- Si tiene la tensión arterial baja (la tensión sistólica o "la alta" es inferior a 90 mmHg),
- Si tiene circulación sanguínea deficiente en brazos y piernas.

Conducción y uso de máquinas:

Cuando se conduzcan vehículos o se maneje maquinaria, se debe tener en cuenta que ocasionalmente pueden aparecer mareos y fatiga.

Consulte regularmente a su médico.

¿Que reacciones secundarias puede causar Nebivolol?

Al igual que todos los medicamentos, Nebivolol puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Las reacciones adversas están mencionadas separadamente para la hipertensión y para la insuficiencia cardiaca crónica dada la distinta naturaleza de ambas enfermedades y se clasifican de acuerdo a las frecuencias siguientes:

- Muy frecuentes (afectan al menos a 1 de cada 10 pacientes tratados),
- Frecuentes (afectan al menos a 1 de cada 100 pacientes tratados),
- Poco frecuentes (afectan al menos a 1 de cada 1.000 pacientes tratados),
- Raros (afectan al menos a 1 de cada 10.000 pacientes tratados),
- Muy raros (afectan a menos de 1 de cada 120.000 pacientes tratados, incluyendo casos aislados)

Hipertensión

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: disminución de la frecuencia cardiaca (bradicardia), incapacidad del corazón para bombear sangre (insuficiencia cardiaca), alteraciones en la conducción cardiaca.

Trastornos nerviosos

Frecuentes: dolor de cabeza, alteraciones del equilibrio (vértigo), picor inusual o sensación de hormigueo (parestesia).

Muy raros: síncope (desmayo o lipotimia).

Trastornos oculares

Frecuentes: visión alterada o anormal.

Trastornos respiratorios

Frecuentes: dificultad para respirar (disnea).

Poco frecuentes: contracción de los músculos bronquiales (broncoespasmo).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento, náuseas, diarrea.

Poco frecuentes: indigestión o digestiones difíciles (dispepsia), gases en el estómago o en el intestino (flatulencia), vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: enrojecimiento de la piel acompañado de sensación de calor, erupción, picor.

Muy raros: edema angioneurótico (inflamación del tejido de la cara y/o laringe), agravamiento de la psoriasis.

Trastornos de los vasos sanguíneos

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

ru



9046



Poco frecuentes: disminución de la presión arterial (hipotensión), problemas al andar debido a una alteración de la circulación sanguínea de las piernas (claudicación intermitente).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: cansancio, hinchazón de manos o pies por retención de líquidos (edema).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: impotencia.

Trastornos mentales (psiquiátricos)

Poco frecuentes: pesadillas, depresión.

Insuficiencia cardiaca crónica

En un estudio clínico de la insuficiencia cardiaca crónica, los efectos adversos fueron empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, disminución repentina de la presión arterial al levantarse rápidamente si se está sentado o acostado, a veces asociada con mareos (hipotensión postural), intolerancia al medicamento, alteraciones del ritmo cardiaco irregular, edema (como hinchazón de tobillos).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

¿Esta tomando otros medicamentos?

Antes de utilizar Nebivolol informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

RECORDATORIO

"Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

No tome dosis mayores a las recomendadas.

Si usa más Nebivolol del que debiera:

Después de una sobredosis, los efectos adversos descritos a continuación pueden ocurrir con una mayor intensidad. Se han comunicado efectos adversos como confusión, diarrea, mareo, fatiga, dolor de cabeza, debilidad, dilatación de la pupila, hormigueo, irritación, sedación, somnolencia, estupor, aumento anormal de la frecuencia cardiaca, temblor y retención urinaria.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666; Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777; Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Si olvidó usar Nebivolol:

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSAÑA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

PH



9046



Si interrumpe el tratamiento con Nebivolol:

Consulte a su médico antes de interrumpir su tratamiento.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIONES

Syncrocor 5 mg: Envases conteniendo 14, 20, 28, 40, 56, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

Syncrocor 10 mg y 20 mg: Envases conteniendo 14, 20, 28, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.669

IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana Colombo - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: .../.../...

[Logo]



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

PH