

## DISPOSICIÓN N° 3859



BUENOS AIRES, 19 DE MAYO DE 2015.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000176-14-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

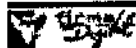
### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma DENVER FARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).



## DISPOSICIÓN N° 3859



Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

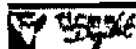
Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:



## DISPOSICIÓN N° 3859



ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma DENVER FARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DENVERPRES y nombre/s genérico/s NEBIVOLOL, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 23/07/2014 14:23:06, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 23/07/2014 14:23:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 23/07/2014 14:23:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 23/07/2014 14:23:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 23/07/2014 14:23:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF - 23/07/2014 14:23:06.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:

"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR FI MINISTERIO DE SALUD, LOPEZ Rogelio Fernando Administrador Nacional de Medicamentos en la A.N.M.A.T. CERTIFICADO N°", con exclusión de toda norma legal vigente.



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
de Medicamentos en la  
A.N.M.A.T.

## DISPOSICIÓN N° 3859



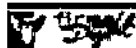
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000176-14-5





**DENVER FARMA**

## PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**DENVERPRES® 5  
DENVERPRES® 10  
NEBIVOLOL 5 mg, 10 mg  
Comprimidos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea detenidamente toda la información antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve esta información, ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas ya que podría perjudicarles.
- 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.

### **Que contiene DENVERPRES®**

Cada comprimido de **DENVERPRES® 5** contiene:

Nebivolol (como clorhidrato) 5 mg

*Excipientes:* Lactosa monohidrato; Povidona K30; Polisorbato 80; Celulosa microcristalina (Avicel PH101); Dióxido de silicio coloidal; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio c.s.

Cada comprimido de **DENVERPRES® 10** contiene:

Nebivolol (como clorhidrato) 10 mg

*Excipientes:* Lactosa monohidrato; Povidona K30; Polisorbato 80; Celulosa microcristalina (Avicel PH101); Dióxido de silicio coloidal; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio c.s.

### **Que es DENVERPRES® y cual es su uso**

**DENVERPRES®** es un antihipertensivo que pertenece al grupo de los denominados agentes beta-bloqueantes selectivos.

**DENVERPRES®** está indicado en el tratamiento de:

- tensión arterial elevada (hipertensión arterial),
- insuficiencia cardíaca crónica, en pacientes ancianos de 70 años o más.

### **Antes de empezar a tomar DENVERPRES®**

No tome **DENVERPRES®**:

- 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 goteo 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 dolor en el pecho producido por espasmos de las arterias coronarias (llamado angina de Prinzmetal o angina variante),- 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 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),
- si tiene la tensión arterial baja (la tensión sistólica o "la alta" es inferior a 90 mmHg),



## **DENVER FARMA**

- si tiene circulación sanguínea deficiente en brazos y piernas.

*Tenga especial cuidado con DENVERPRES®:*

- 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 o 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.

### **Niños y adolescentes**

No se recomienda utilizar este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Es importante que informe siempre a su médico o farmacéutico si, además de Nebivolol, usted está utilizando:

- medicamentos para el tratamiento de las arritmias cardíacas (ritmo cardíaco irregular) tales como quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona,
- diltiazem o verapamilo (medicamento utilizados para el tratamiento de la hipertensión y otros problemas del corazón). Verapamilo no deberá administrarse por vía intravenosa durante el tratamiento con nebivolol,
- otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la tensión arterial alta como clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina,
- amiodarona (medicamento utilizado en el tratamiento de las arritmias cardíacas),
- anestésicos: informe siempre a su anestesiista de que está en tratamiento con Nebivolol antes de ser anestesiado,
- medicamentos para el tratamiento de diabetes mellitus (insulina e medicamentos antidiabéticos orales),
- digoxina u otros medicamentos llamados glucósidos digitálicos (para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca),
- medicamento conocidos como bloqueantes de los canales de calcio para el tratamiento de la presión arterial alta u otros problemas de corazón, tales como amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina,
- antidepresivos tricíclicos (para la depresión), fenotiazinas (para la psicosis), o barbitúricos (para la epilepsia), ya que pueden intensificar el efecto de Nebivolol,
- medicamentos simpaticomiméticos utilizados para el tratamiento del asma, de la congestión nasal o de ciertos trastornos oculares como el glaucoma (aumento de la presión en el ojo) o dilatación de la pupila, ya que pueden disminuir el efecto de Nebivolol,
- medicamentos utilizados para el tratamiento de la depresión como paroxetina, fluoxetina, tioridiazina, ya que pueden afectar al metabolismo de Nebivolol.

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **Se puede tomar DENVERPRES® con los alimentos y bebidas?**

Este medicamento puede tomarse antes, durante o después de las comidas ya que su absorción no se ve afectada por las mismas.



## **DENVER FARMA**

Si además de Nebivolol, usted está tomando medicamentos para el exceso de acidez en el estómago, debe tomar Nebivolol durante la comida y el antiácido entre comidas.

### **Embarazo**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Nebivolol no debe utilizarse durante el embarazo.

### **Lactancia**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

La administración de Nebivolol durante la lactancia está contraindicada, ya que no se conoce si Nebivolol se excreta por la leche materna.

### **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.

### **Cómo tomar DENVERPRES®**

Siga exactamente las instrucciones de administración de DENVERPRES® indicadas por su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis normal es:

#### ***Tratamiento de la tensión arterial elevada***

Tome 1 comprimido de Nebivolol 5 mg por día. El efecto de descenso de la presión arterial se hace evidente después de 1 - 2 semanas de tratamiento. En algunos casos, el efecto óptimo se alcanza luego de 4 semanas de tratamiento.

Su médico le podrá recetar este medicamento junto con otros para bajar la tensión arterial.

#### ***Dosificación en pacientes con insuficiencia en los riñones***

En caso de que usted padezca enfermedad de los riñones, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg de Nebivolol al día (medio comprimido de 5 mg una vez al día). Si es necesario, la dosis podrá incrementarse posteriormente a 5 mg de Nebivolol por día (1 comprimido de 5 mg por día).

#### ***Dosificación en pacientes con insuficiencia en el hígado***

La información disponible en pacientes que padecen enfermedad del hígado (disminución de la función hepática) es limitada, por lo que no se aconseja la administración de Nebivolol en este grupo de pacientes.

#### ***Ancianos***

En pacientes mayores de 65 años, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día (medio comprimido de 5 mg 1 vez al día). Si es necesario, la dosis puede incrementarse a 5 mg al día (1 comprimido de 5 mg 1 vez al día). Sin embargo, en pacientes mayores de 75 años, debe administrarse con precaución.

#### ***Niños y adolescentes***

No se recomienda su uso en este grupo de pacientes.

### **Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica**

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica debe iniciarse siempre bajo un estricto control médico con un aumento gradual de la dosis hasta alcanzar la dosis óptima e individual de mantenimiento según la pauta siguiente: inicialmente se le administrará durante una o dos semanas 1,25 mg de Nebivolol (un cuarto de comprimido de 5 mg, 1 vez por día), incrementando a 2,5 mg de Nebivolol una vez a día (medio comprimido de 5 mg una vez al día) durante 1 a 2 semanas, seguido de 5 mg una vez al día (1 comprimido de 5 mg una vez al día) durante 1 a 2 semanas, y finalmente, si el tratamiento es bien tolerado se incrementará a 10 mg una vez al día (2 comprimidos de 5 mg o 1 comprimido de 10 mg una vez al día).

La dosis máxima recomendada es 10 mg de Nebivolol una vez al día.

El inicio del tratamiento y cada aumento de dosis deben ser efectuado bajo la supervisión de un médico experimentado, con observación del paciente durante un período de al menos 2 horas para asegurar que usted tolera la medicación sin que se vea afectada su tensión arterial o su latido cardíaco.

En general, no se recomienda interrumpir bruscamente el tratamiento con Nebivolol, ya que esto podría empeorar de forma transitoria la insuficiencia cardíaca. Si la interrupción es necesaria, la dosis semanal debe disminuirse gradualmente a la mitad.



## **DENVER FARMA**

### *Dosificación en pacientes con insuficiencia en los riñones*

En caso de que usted padezca enfermedad de los riñones de leve a moderada, no se requiere ajuste de dosis. No se recomienda el uso de Nebivolol en pacientes con insuficiencia renal grave.

### *Dosificación en pacientes con insuficiencia en el hígado*

La información disponible en pacientes que padecen enfermedad del hígado (disminución de la función hepática) es limitada, por lo que no se aconseja la administración de Nebivolol en este grupo de pacientes.

### **Si olvidó tomar Nebivolol**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Nebivolol.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con Nebivolol. No suspenda su tratamiento antes de que su médico se lo indique.

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

### **Qué pasa si toma mayor cantidad de DENVERPRES® del que debiera?**

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o llame al Servicio de información Toxicológica, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Una sobredosis accidental podría dar lugar a una disminución de la frecuencia cardíaca, descenso de la tensión arterial, dificultad al respirar y problemas cardíacos repentinos.

En caso de sobredosis, se tomarán las medidas necesarias para eliminar la fracción de Nebivolol que no se haya absorbido, mediante un lavado de estómago, administración de algún adsorbente (carbón activado) y un laxante. Puede requerirse respiración artificial. Se mantendrá entonces al paciente en vigilancia intensiva y entre las medidas a tomar hay que hidratar al paciente reponiendo líquidos y sales minerales y el médico decidirá si debe administrar unos medicamentos de los denominados catecolaminas.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247*

*Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.*

### **Los posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, DENVERPRES® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Las reacciones adversas están mencionadas separadamente para la hipertensión y para la insuficiencia cardíaca 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 10.000 pacientes tratados, incluyendo casos aislados).

#### **Hipertensión**

##### *Trastornos cardíacos*

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

##### *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).





## DENVER FARMA

### 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

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 cardíaca crónica

Los datos procedentes de un ensayo clínico muestran las siguientes reacciones adversas relevantes: empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, 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 cardíaco, 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

Notificación de los efectos adversos:

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: [www.denverfarma.com.ar](http://www.denverfarma.com.ar)

-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

### Cómo almacenar DENVERPRES®

Conservar a una temperatura entre 15° y 30°C.

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS"**

### Presentaciones de DENVERPRES®

Envase conteniendo 14, 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso exclusivo de hospitales.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° xxxxxxx

### DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial G

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico



*Firma Digital*

LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.

Fecha de última revisión: Julio 2014

Disposición ANMAT N°:

*Firma Digital*

ROSSI Mabel Teresa  
Co Directora Tecnica  
Denver Farma SA  
33-62928265-9



*Firma Digital*

TOMBAZZI Jose Luis  
Apoderado  
Denver Farma SA  
33-62928265-9



**DENVER FARMA**

## PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

**DENVERPRES® 5**

**DENVERPRES® 10**

**NEBIVOLOL 5 mg, 10 mg**

**Comprimidos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **DENVERPRES® 5** contiene:

Nebivolol (como clorhidrato) 5 mg

*Excipientes:* Lactosa monohidrato; Povidona K30; Polisorbato 80; Celulosa microcristalina (Avicel PH101); Dióxido de silicio coloidal; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio c.s.

Cada comprimido de **DENVERPRES® 10** contiene:

Nebivolol (como clorhidrato) 10 mg

*Excipientes:* Lactosa monohidrato; Povidona K30; Polisorbato 80; Celulosa microcristalina (Avicel PH101); Dióxido de silicio coloidal; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio c.s.

### ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: C07AB12

Agente  $\beta$  bloqueante selectivo.

### INDICACIONES

#### - Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión arterial.

#### - Insuficiencia cardíaca crónica

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

### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

#### Propiedades Farmacodinámicas

Nebivolol es un racemato de dos enantiómeros, SRRR-nebivolol (o d-nebivolol) y RSSS-nebivolol (o l-nebivolol). Es un fármaco que combina dos actividades farmacológicas:

- Es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores beta: este efecto se atribuye al enantiómero SRRR (d-enantiómero)
- Tiene una ligera acción vasodilatadora, 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.

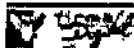
A dosis terapéuticas, Nebivolol carece de antagonismo alfa-adrenérgico.

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.

La relevancia clínica de estas diferencias hemodinámicas, en comparación con otros antagonistas de los receptores beta 1, no está completamente establecida.

En pacientes hipertensos, Nebivolol aumenta la respuesta vascular a la acetilcolina (ACh) mediada por óxido nítrico (NO), la cual está disminuida en pacientes con disfunción endotelial.

En un estudio de morbi-mortalidad, controlado con placebo, que incluyó a 2128 pacientes  $\geq$  de 70 años (mediana de edad de 75.2 años) con insuficiencia cardíaca crónica estable, con o sin deterioro de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), (promedio FEVI:  $36 \pm 12,3\%$ , con





**DENVER FARMA**

la siguiente distribución: FEVI menor de 35% en el 56% de los pacientes, FEVI entre 35 y 45% en el 25% de los pacientes y FEVI mayor de 45% en el 19% de los pacientes) seguidos durante un tiempo promedio de 20 meses, la administración de Nebivolol junto con la medicación estándar del paciente, prolongó de forma significativa el tiempo hasta la ocurrencia de muerte o de hospitalización por causas cardiovasculares (objetivo principal de eficacia:), con una reducción del riesgo relativo del 14 % (reducción absoluta: 4.2 %). Esta reducción del riesgo se puso de manifiesto tras 6 meses de tratamiento y se mantuvo a lo largo del tratamiento (mediana de duración: 18 meses). La eficacia de Nebivolol resultó independiente de la edad, el sexo, o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de la población en estudio. El beneficio sobre la mortalidad de cualquier origen no mostró significación estadística frente a placebo (reducción absoluta: 2,3%). En los pacientes tratados con Nebivolol se observó una reducción de la muerte súbita (4.1% vs 6.6%, reducción relativa del 38%).

Estudios in vitro e in vivo en animales han demostrado que Nebivolol no tiene actividad simpaticomimética intrínseca.

Estudios in vitro e in vivo en animales demuestran que, a dosis farmacológicas, Nebivolol no tiene acción estabilizadora de membrana.

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

#### **Propiedades Farmacocinéticas**

Ambos enantiómeros de Nebivolol son rápidamente absorbidos después de su administración oral. La absorción de Nebivolol no se ve afectada por los alimentos; Nebivolol se puede administrar en ayunas o junto con las comidas.

Nebivolol se metaboliza ampliamente, en parte a hidroxi-metabolitos activos. Nebivolol se metaboliza vía hidroxilación alicídica y aromática, N-desalquilación y glucuronidación; además, se forman glucurónidos de los hidroxi-metabolitos. El metabolismo de Nebivolol mediante hidroxilación aromática está supeditado al polimorfismo oxidativo genético que depende de CYP2D6.

La biodisponibilidad oral de Nebivolol como promedio es del 12% en metabolizadores rápidos y es virtualmente completa en metabolizadores lentos. En el estado de equilibrio y para iguales niveles de dosis, el máximo de concentración plasmática para Nebivolol inalterado es unas 23 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores extensivos. Cuando se considera fármaco inalterado más metabolitos, la diferencia en el máximo de concentraciones plasmáticas es de 1,3 a 1,4 veces. A causa de la variación debida al metabolismo, la dosis de **DENVERPRES®** siempre debe ajustarse de forma individual a los requerimientos del paciente: los metabolizadores lentos pueden requerir dosis inferiores.

En los metabolizadores rápidos, las vidas medias de eliminación de los enantiómeros de Nebivolol promedian las 10 horas. En metabolizadores lentos, son 3 a 5 veces más largas. En los metabolizadores rápidos, los niveles plasmáticos del enantiómero RSSS son ligeramente superiores a los del enantiómero SRRR. En los metabolizadores lentos, esta diferencia es mayor.

En los metabolizadores rápidos las semividas de eliminación de los hidroximetabolitos de ambos enantiómeros promedian las 24 horas, y son el doble de prolongadas en los metabolizadores lentos.

Los niveles plasmáticos en estado de equilibrio en la mayoría de los individuos (metabolizadores rápidos) se alcanzan en 24 horas para Nebivolol y en pocos días para los hidroxi-metabolitos.

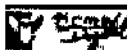
Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis entre 1 y 30 mg. La farmacocinética de Nebivolol no se afecta por la edad.

En plasma, ambos enantiómeros de Nebivolol están predominantemente ligados a albúmina. La unión a proteínas plasmáticas de SRRR-nebivolol es del 98,1%, y del 97,9% para el RSSS-nebivolol.

Una semana después de la administración, el 38% de la dosis es excretada en la orina y el 48% en las heces. La excreción urinaria de Nebivolol no modificado es de menos del 0,5% de la dosis.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no revelan especial peligro para humanos, basándose en estudios convencionales de genotoxicidad y potencial carcinogénico.





**DENVER FARMA**

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**DENVERPRES® 5 y 10** son comprimidos ranurados, lo que facilita la dosificación.

### **Hipertensión arterial**

#### *Adultos:*

La dosis usual es de 5 mg al día, preferentemente a la misma hora del día. Los comprimidos pueden tomarse tanto en ayunas como 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 luego de 4 semanas de tratamiento.

#### *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 combinando Nebivolol 5 mg con hidroclorotiazida 12,5 - 25 mg.

#### *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 por día.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática:*

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada son limitados. Por consiguiente, la administración de **DENVERPRES®** 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 diarios. 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 continuada.

#### *Niños y adolescentes:*

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

### **Insuficiencia cardíaca crónica**

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable debe iniciarse con un aumento gradual de la dosis hasta alcanzar la dosis óptima e individual de mantenimiento.

Los pacientes deben presentar una insuficiencia cardíaca crónica estable sin insuficiencia aguda durante las últimas 6 semanas. Se recomienda que el médico tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

En aquellos pacientes, en tratamiento con medicamentos cardiovasculares, incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y/o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida durante las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con **DENVERPRES®**.

El ajuste de la dosis inicial debe realizarse de acuerdo a la siguiente pauta, a intervalos semanales o bisemanales según la tolerabilidad del paciente: 1,25 mg de Nebivolol, incrementado a 2,5 mg de Nebivolol una vez al día, seguido de 5 mg una vez al día y finalmente 10 mg una vez al día.

La dosis máxima recomendada es de 10 mg de Nebivolol una vez al día.

El inicio del tratamiento y cada aumento de dosis deben ser efectuado bajo la supervisión de un médico experimentado, con observación del paciente durante un período de al menos 2 horas para asegurar que el estado clínico (especialmente con respecto a la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, alteraciones de la conducción, signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca) permanece estable.

La aparición de acontecimientos adversos en los pacientes puede impedir que éstos reciban la dosis máxima recomendada. Si es necesario, la dosis alcanzada también puede disminuirse gradualmente y reintroducirse cuando se estime conveniente.

Durante la fase de titulación, 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 cardíaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo aurículo-ventricular).



## **DENVER FARMA**

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 y administrarse dos veces a la semana. Los comprimidos pueden ser tomados con las comidas.

### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente.

No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina sérica  $\geq 250$   $\mu\text{mol/L}$ , aproximadamente  $\geq 2,9$  mg/dL). 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 **DENVERPRES®** en estos pacientes está contraindicado.

### *Ancianos*

No se requiere ajuste de dosis, 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 excipientes.
  - Insuficiencia hepática o función hepática alterada.
  - Embarazo y lactancia.
  - Insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requiera tratamiento intravenoso con inotrópicos.
- Además, como sucede con otros agentes beta-bloqueantes, **DENVERPRES®** está contraindicado en:

- Enfermedad del nódulo sinusal, incluyendo bloqueo seno-atrial.
- 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/minuto previo al inicio de la terapia).
- Hipotensión (presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg).
- Alteraciones graves de la circulación periférica

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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 discontinuar el antagonista beta-adrenérgico al menos 24 horas antes.

Se debe tener precaución con el uso de ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica, tales como ciclopropano, éter o tricloro-etileno. El paciente puede ser protegido frente a reacciones vagales mediante administración intravenosa de atropina.

### *Cardiovascular:*

En general, los antagonistas beta-adrenérgicos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado.



**DENVER FARMA**

En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos debe ser discontinuado gradualmente, p. 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 cardíaco de primer grado, debido al efecto negativo de los beta-bloqueantes en el tiempo de conducción.

- en pacientes con angina de Prinzmetal debido a vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor alfa: los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina.

La combinación de Nebivolol con antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo y diltiazem, con medicamentos antiarrítmicos de Clase I, y con medicamentos antihipertensivos de acción central, generalmente no está recomendada.

*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.

El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con Nebivolol requiere una monitorización regular (ver Posología y modo de administración). La interrupción del tratamiento no debe realizarse bruscamente a menos que esté claramente indicado (ver Posología y modo de administración).

## **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

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

*Combinaciones no recomendadas:*

- Antiarrítmicos de Clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecaínida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular y puede aumentar el efecto inotrópico negativo.

- Antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo / diltiazem: influencia negativa sobre la contractilidad y la conducción atrio-ventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con beta-bloqueantes puede desencadenar una profunda hipotensión y un bloqueo atrioventricular.

- Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca por un descenso del tono simpático a nivel central (reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). Una interrupción brusca, particularmente si es previa a la discontinuación de un beta-bloqueante, puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote".

*Combinaciones que deben usarse con precaución*



## **DENVER FARMA**

- Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (Amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrio-ventricular.

- Anestésicos – líquidos volátiles halogenados:

El uso concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. Como regla general, evitar la interrupción repentina del tratamiento beta-bloqueante. El anestesista debe ser informado cuando el paciente esté tomando **DENVERPRES®**.

- Insulina y fármacos antidiabéticos orales: aunque Nebivolol no afecta los niveles de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).

- Baclofen (agente antiespasmódico), amifostina (adyuvante antineoplásico): el uso concomitante con antihipertensivos es probable que aumente la caída de la presión arterial, por lo tanto, la dosis de la medicación antihipertensiva debe ajustarse.

### *Combinaciones a tener en cuenta*

- Glucósidos digitálicos: el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción atrio-ventricular. Los estudios clínicos con Nebivolol no han mostrado ninguna evidencia clínica de interacción. Nebivolol no modifica la cinética de la digoxina.

- Antagonistas del calcio del tipo de las dihidropiridinas (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina): 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, antidepresivos (tricíclicos, barbitúricos y fenotiazinas): el uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los beta-bloqueantes (efecto aditivo).

- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (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-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 aumentar los niveles plasmáticos de Nebivolol lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia intensa y reacciones adversas.

- La administración conjunta de cimetidina incrementó los niveles plasmáticos de Nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó la farmacocinética de Nebivolol. Dado que **DENVERPRES®** puede tomarse con las comidas, y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden co-prescribirse.

- Combinando Nebivolol con nicardipina se incrementaron ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico.

- La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética de Nebivolol.

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

### **Embarazo y lactancia**

#### *Uso en el embarazo:*

Nebivolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos nocivos durante el embarazo y / o el feto / recién nacido. En general, los beta-bloqueantes reducen la perfusión de la placenta, lo que se asocia con retardo en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos adversos (por ejemplo hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el recién nacido. Si fuera necesario el tratamiento con beta- bloqueantes, es preferible el uso de los bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta1 selectivo.

Existe un riesgo incrementado de complicaciones cardíacas y pulmonares en el neonato durante periodo post-natal. Como regla general, Nebivolol no debe ser utilizado durante el embarazo.

#### *Uso durante la lactancia:*



## DENVER FARMA

Los estudios en animales han demostrado que Nebivolol se excreta en la leche materna. No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. La mayoría de los beta-bloqueantes, particularmente los compuestos lipofílicos como Nebivolol y sus metabolitos activos, pasan a la leche materna en grado variable. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante la administración de Nebivolol.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y el uso de maquinaria. Los estudios farmacodinámicos han demostrado que Nebivolol no afecta la función psicomotora. Cuando se conduzcan vehículos o se maneje maquinaria, los pacientes deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden aparecer mareos y fatiga.

## REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos se enumeran por separado para la hipertensión y la Insuficiencia cardíaca crónica debido a diferencias en las enfermedades de fondo.

### Hipertensión

Las reacciones adversas notificadas, que son en la mayoría de los casos de hipertensión leve a moderada, se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y ordenados por frecuencia:

Sistema de órgano	Común (≥ 1/100 a <1/10)	Poco común (≥ 1/1.000 a <1/100)	Muy Raro (≤ 1/10.000)	No conocidos
Trastornos del sistema inmunológico				Edema angioneurótico, hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		pesadillas; depresión		
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza, mareos, parestesia		síncope	
Trastornos oculares		visión alterada		
Trastornos cardíacos		bradicardia, insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la conducción AV/bloqueo A-V		
Trastornos vasculares		hipotensión, (empeoramiento de la claudicación intermitente)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea	broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento, náuseas, diarrea	dispepsia, flatulencia, vómitos		
Piel y del tejido subcutáneo		prurito, rash eritematoso	empeoramiento de la psoriasis	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		impotencia		
Desórdenes generales	Cansancio, edemas			

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





**DENVER FARMA**

### **Insuficiencia cardíaca crónica**

Los datos de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se han obtenido de un ensayo clínico controlado, en el que se incluyeron 1067 pacientes que fueron tratados con Nebivolol y 1061 pacientes tratados con placebo. En este estudio, se registraron reacciones adversas que fueron consideradas, como mínimo, posiblemente relacionadas con la medicación en 449 pacientes tratados con Nebivolol (42,1%) y en 334 pacientes tratados con placebo (31,5%). Las reacciones adversas más frecuentes con Nebivolol fueron bradicardia y mareo, ambas observadas en aproximadamente el 11% de los pacientes. Las frecuencias correspondientes en el grupo placebo fueron aproximadamente el 2% y el 7%, respectivamente.

Se registraron las siguientes incidencias de reacciones adversas (como mínimo posiblemente relacionadas con el medicamento) consideradas específicamente relevantes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica:

- El empeoramiento de la insuficiencia cardíaca ocurrió en el 5,8% de los pacientes tratados con Nebivolol comparado con el 5,2% de los pacientes tratados con placebo.
- La hipotensión postural fue descrita en un 2,1% de los pacientes tratados con Nebivolol comparado con el 1,0% de los pacientes tratados con placebo.
- La intolerancia al medicamento ocurrió en un 1,6% de los pacientes tratados con Nebivolol comparado con el 0,8% de los pacientes tratados con placebo.
- El bloqueo atrioventricular de primer grado se observó en un 1,4% de los pacientes tratados con Nebivolol comparado con el 0,9% de los pacientes tratados con placebo.
- El edema de las extremidades inferiores fue descrito en un 1,0% de los pacientes tratados con Nebivolol comparado con un 0,2% de los pacientes tratados con placebo.

### **SOBREDOSIS**

No hay datos disponibles acerca de la sobredosificación con Nebivolol

#### **Síntomas:**

Los síntomas de sobredosificación con beta-bloqueantes son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca aguda.

#### **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. Los niveles de glucosa en sangre deben monitorearse. La absorción de cualquier residuo del fármaco todavía presente en el tracto gastrointestinal debe evitarse mediante lavado gástrico (en las condiciones apropiadas para esta maniobra), administración de carbón activado y un laxante.

Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o reacciones vagales importantes deben tratarse con la administración de atropina o metilatropina. La hipotensión y el shock deben tratarse con plasma/substitutos del plasma, y si es necesario, con catecolaminas. El efecto beta-bloqueante puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de hidrocloreuro de isoprenalina, empezando con una dosis de aproximadamente 5 µg/min., o dobutamina, empezando con una dosis de 2,5 µg/min, hasta que se haya obtenido el efecto requerido. En casos refractarios, puede combinarse isoprenalina con dopamina. Si esto no produce el efecto deseado, puede considerarse la administración intravenosa de 50 - 100 µg/kg de glucagón. Si es necesario, la inyección puede repetirse pasada una hora, para continuar -si es necesario- con una perfusión i.v. de glucagón 70 µg/kg/h. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede implantarse un marcapasos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247*

*Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.*

### **MODO DE CONSERVACION**

Conservar a una temperatura entre 15° y 30°C.



**DENVER FARMA**

**PRESENTACION**

Envase conteniendo 14, 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso exclusivo de hospitales.

*Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:*

- comunicarse al 4756-5436 o a la *Página Web de Denver Farma: [www.denverfarma.com.ar](http://www.denverfarma.com.ar)*

-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*

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS"**

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

**DENVER FARMA S.A.**

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Julio 2014

Disposición ANMAT N°:



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



ROSSI Mabel Teresa  
Co Directora Tecnica  
Denver Farma SA  
33-62928265-9



TOMBAZZI Jose Luis  
Apoderado  
Denver Farma SA  
33-62928265-9

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**-Cada blister de DENVERPRES® 5 deberá tener la siguiente información:**

**DENVERPRES® 5  
NEBIVOLOL  
DENVER FARMA S.A.**

Lote N°: .....  
Vencimiento: .....



**firma/1**  
*Digital*

**LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.**



**firma/1**  
*Digital*

**ROSSI Mabel Teresa  
Co Directora Tecnica  
Denver Farma SA  
33-62928265-9**



**firma/1**  
*Digital*

**TOMBAZZI Jose Luis  
Apoderado  
Denver Farma SA  
33-62928265-9**

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**-Cada blister de DENVERPRES® 10 deberá tener la siguiente Información:**

**DENVERPRES® 10  
NEBIVOLOL  
DENVER FARMA S.A.**

Lote N°: .....

Vencimiento: .....



**LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.**



**ROSSI Mabel Teresa  
Co Directora Tecnica  
Denver Farma SA  
33-62928265-9**



**TOMBAZZI Jose Luis  
Apoderado  
Denver Farma SA  
33-62928265-9**

**PROYECTO DE ROTULOS ENVASE SECUNDARIO**

**DENVERPRES® 5  
NEBIVOLOL 5 mg  
Comprimidos**

**USO HOSPITALARIO**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Contenido: 500 comprimidos

**Composición**

Cada comprimido de **DENVERPRES® 5** contiene:

Nebivolol (como clorhidrato) 5 mg

*Excipientes:* Lactosa monohidrato; Povidona K30; Polisorbato 80; Celulosa microcristalina (Avicel ph101); Dióxido de silicio coloidal; Croscarmellosa sódica; Estearato de magnesio c.s.

**Posología**

Ver prospecto adjunto.

**Modo de conservación**

Conservar a una temperatura entre 15° y 30°C.

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°xxxxxxxxxxx

**DENVER FARMA S.A.**

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Lote N°: .....

Vencimiento: .....

Nota: El mismo texto para las presentaciones 1000 comprimidos

**DENVERPRES® 5**  
**NEBIVOLOL 5 mg**  
**Comprimidos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Contenido: 14 comprimidos

**Composición**

Cada comprimido de **DENVERPRES® 5** contiene:

Nebivolol (como clorhidrato) 5 mg

*Excipientes:* Lactosa monohidrato; Povidona K30; Polisorbato 80; Celulosa microcristalina (Avicel ph101); Dióxido de silicio coloidal; Croscarmellosa sódica; Estearato de magnesio c.s.

**Posología**

Ver prospecto adjunto.

**Modo de conservación**

Conservar a una temperatura entre 15° y 30°C.

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS"**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°xxxxxxxxxx

**DENVER FARMA S.A.**

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Lote N°: .....

Vencimiento: .....

Nota: El mismo texto para las presentaciones 28, 30, 56, 60 comprimidos.



**firma/**  
*Digital*

LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



**firma/**  
*Digital*

TOMBAZZI Jose Luis  
Apoderado  
Denver Farma SA  
33-62928265-9



**firma/**  
*Digital*

ROSSI Mabel Teresa  
Co Directora Tecnica  
Denver Farma SA  
33-62928265-9

**PROYECTO DE ROTULOS ENVASE SECUNDARIO**

**DENVERPRES® 10  
NEBIVOLOL 10 mg  
Comprimidos**

**USO HOSPITALARIO**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Contenido: 500 comprimidos

**Composición**

Cada comprimido de **DENVERPRES® 10** contiene:

Nebivolol (como clorhidrato) 10 mg

*Excipientes:* Lactosa monohidrato; Povidona K30; Polisorbato 80; Celulosa microcristalina (Avicel ph101); Dióxido de silicio coloidal; Croscarmellosa sódica; Estearato de magnesio c.s.

**Posología**

Ver prospecto adjunto.

**Modo de conservación**

Conservar a una temperatura entre 15° y 30°C.

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS"**

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

**DENVER FARMA S.A.**

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Lote N°: .....

Vencimiento: .....

Nota: El mismo texto para las presentaciones 1000 comprimidos

**DENVERPRES® 10**  
**NEBIVOLOL 10 mg**  
**Comprimidos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Contenido: 14 comprimidos

**Composición**

Cada comprimido de **DENVERPRES® 10** contiene:

Nebivolol (como clorhidrato) 10 mg

*Excipientes:* Lactosa monohidrato; Povidona K30; Polisorbato 80; Celulosa microcristalina (Avicel ph101); Dióxido de silicio coloidal; Croscarmellosa sódica; Estearato de magnesio c.s.

**Posología**

Ver prospecto adjunto.

**Modo de conservación**

Conservar a una temperatura entre 15° y 30°C.

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°xxxxxxxxxxx

**DENVER FARMA S.A.**

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Lote N°: .....

Vencimiento: .....

Nota: El mismo texto para las presentaciones 28, 30, 56, 60 comprimidos.



*Firma Digital*

LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



*Firma Digital*

TOMBAZZI Jose Luis  
Apoderado  
Denver Farma SA  
33-62928265-9



*Firma Digital*

ROSSI Mabel Teresa  
Co Directora Tecnica  
Denver Farma SA  
33-62928265-9



22 de Mayo de 2015

**DISPOSICIÓN N° 3859**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 57695**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000176-14-5**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

NEBIVOLOL 5 mg/dosis COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO5 5,45 mg/dosis - COMPRIMIDO  
RANURADO DIVIDOSIS

634868

NEBIVOLOL 10 mg/dosis COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO10 10,90 mg/dosis - COMPRIMIDO  
RANURADO DIVIDOSIS

634855

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

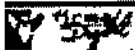
INAME  
Av. Corrientes 2892

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869



SIERRAS Roberto Daniel  
Director de Gestión de  
Información Técnica  
Administración Nacional de la  
ANMAT  
A.N.M.A.T.





Buenos Aires, 19 DE MAYO DE 2015.-

DISPOSICIÓN N° 3859

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 57695**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: DENVER FARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7101

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: DENVERPRES 10

Nombre Genérico (IFA/s): NEBIVOLOL

Concentración: 10 mg/dosis

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RANURADO DIVIDOSIS

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 859  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 6



**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

NEBIVOLOL 10 mg/dosis COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO 10,90 mg/dosis

**Excipiente (s)**

LACTOSA MONOHIDRATO 191,3 mg  
POVIDONA K 30 24 mg  
POLISORBATO 80 4,6 mg  
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 200 mg  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4,6 mg  
CROSCARMELOSA SODICA 20 mg  
ESTEARATO DE MAGNESIO 4,6 mg

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC ANTI UV

Contenido por envase primario: BLISTER X 7 COMPRIMIDOS

BLISTER X 10 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 2 BLISTER X 7 COMPRIMIDOS

4 BLISTER X 7 COMPRIMIDOS

3 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS

8 BLISTER X 7 COMPRIMIDOS

6 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS

50 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS

100 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 14, 28, 30, 56, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Periodo de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C07AB12

Clasificación farmacológica: AGENTES BETA-BLOQUEANTES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: - Hipertensión Tratamiento de la hipertensión arterial. - Insuficiencia cardíaca crónica Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable de leve a moderada, asociado a tratamiento estándar en pacientes ancianos de 70 o más años de edad.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

#### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DENVER FARMA S.A.	5772/14	MOZART S/Nº - CENTRO INDUSTRIAL GARIN	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

#### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DENVER FARMA S.A.	5772/14	MOZART S/Nº - CENTRO INDUSTRIAL GARIN	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

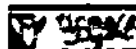
Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1460  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DENVER FARMA S.A.	5772/14	MOZART 5/Nº - CENTRO INDUSTRIAL GARIN	GARIN - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: DENVERPRES 5

Nombre Genérico (IFA/s): NEBIVOLOL

Concentración: 5 mg/dosis

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RANURADO DIVIDISIS

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

NEBIVOLOL 5 mg/dosis COMO NEBIVOLOL CLORHIDRATO 5,45 mg/dosis

**Excipiente (s)**

LACTOSA MONOHIDRATO 95,65 mg  
 POVIDONA K 30 12 mg  
 POLISORBATO 80 2,3 mg  
 CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 100 mg  
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,3 mg  
 CROSCARMELOSA SODICA 10 mg  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 2,3 mg

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC ANTI UV

Contenido por envase primario: BLISTER X 7 COMPRIMIDOS

BLISTER X 10 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

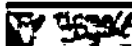
Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

INAME  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

INAL  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA





Contenido por envase secundario: 2 BLISTERS X 7 COMPRIMIDOS

4 BLISTERS X 7 COMPRIMIDOS

3 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS

8 BLISTERS X 7 COMPRIMIDOS

6 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS

50 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS

100 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 14, 28, 30, 56, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C07AB12

Clasificación farmacológica: AGENTES BETA-BLOQUEANTES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: - Hipertensión Tratamiento de la hipertensión arterial. - Insuficiencia cardíaca crónica Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable de leve a moderada, asociado a tratamiento estándar en adultos mayores de 18 años de edad.



Dr. Roberto Ramón  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.

**3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S**

Tel. (+54-11) 4340-0

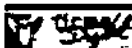
elgov.ar - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

TNAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



**Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:**

**d) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DENVER FARMA S.A	5772/14	MOZART S/Nº - CENTRO INDUSTRIAL GARIN	GARIN - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

**e) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DENVER FARMA S.A	5772/14	MOZART S/Nº - CENTRO INDUSTRIAL GARIN	GARIN - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

**f) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DENVER FARMA S.A	5772/14	MOZART S/Nº - CENTRO INDUSTRIAL GARIN	GARIN - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de Cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-0001-000176-14-5

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

INAME  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

INAL  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA

