NIRPOL® 10

COMPRIMIDOS

NEBIVOLOL

Venta Bajo Receta
Industria Argentina

Fórmula
Comprimidos x 10 mg
Cada comprimido contiene: NEBIVOLOL (como nebivolol clorhidrato) 10,000 mg. Excipientes: lactosa 254,100 mg, celulosa microcristalina 175,000 mg, croscarmelosa sódica 30,000 mg, povidona K30 25,000 mg, estearato de magnesio 5,000 mg.

Acción Terapéutica: betabloqueante cardioselectivo.

Indicaciones
Hipertensión arterial. Insuficiencia cardíaca estable leve a moderada, asociada a tratamiento estándar en pacientes ancianos de 70 o más años.

Acción Farmacológica:
Propiedades farmacodinámicas
Nebivolol, agente beta-bloqueante selectivo, 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 adrenérgicos: 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 la frecuencia cardíaca y la presión arterial en reposo y durante el ejercicio, tanto en individuos normotensos como en pacientes hipertensos. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento crónico. A dosis terapéuticas, nebivolol carece de antagonismo sobre los receptores alfa-adrenérgico.
Durante el tratamiento agudo y crónico con nebivolol en pacientes hipertensos, la resistencia vascular periférica disminuye. A pesar de la reducción de la frecuencia cardíaca, la reducción del gasto cardíaco, tanto en reposo como durante el ejercicio, su acción puede verse limitada debido a un aumento del volumen sistólico.
No está completamente establecida la importancia clínica de estas diferencias hemodinámicas en comparación con otros antagonistas de los receptores beta1.
En pacientes hipertensos, nebivolol aumenta la respuesta vascular a acetilcolina (ACh) mediada por óxido nítrico (NO), la cual está disminuida en pacientes con disfunción endotelial.
Estudios in vitro e in vivo en animales han demostrado que nebivolol no tiene 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.

Farmacocinética: ambos enantiómeros de nebivolol son rápidamente absorbidos después de su administración oral. La absorción de nebivolol no se afecta por la comida; nebivolol se puede administrar con o sin comida.
Nebivolol se metaboliza ampliamente, en parte a hidroxi-metabolitos activos. El metabolismo de nebivolol mediante hidroxilación aromática está supeditado al polimorfismo genético u oxidación que depende de CYP2D6.
La biodisponibilidad oral de nebivolol es en promedio del 12% en metabolizadores rápidos y es virtualmente completa en metabolizadores lentos. En el estado de equilibrio y para iguales 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 nebivolol 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 son de una media de 10 horas. En metabolizadores lentos, son de 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 vidas medias de eliminación de los hidroximetabolitos de ambos enantiómeros son de una media de 24 horas, y unas dos veces más 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.

Posología y Modo de administración
Hipertensión
Adultos: la dosis es de 5 mg al día; puede tomarse durante con las comidas.
El descenso de la presión arterial es evidente después de 1-2 semanas de tratamiento. En algunos casos, el efecto óptimo se alcanza solo tras 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 sólo 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.
Pacientes con insuficiencia hepática
Ya que los datos son limitados 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 monitorizar de forma continuada.
Niños y adolescentes
Debido a la ausencia de estudios en esta población no se recomienda su 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 alcanza la dosis óptima e individual de mantenimiento.
Los pacientes deben tener 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 pacientes en tratamiento con medicamentos cardiovasculares incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o IECAs y/o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida durante las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con nebivolol.
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 se debe realizar bajo la supervisión de un médico.
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 interrumpir inmediatamente si es necesario (en caso de hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo aurícula-ventricular).
El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con nebivolol es generalmente un tratamiento a largo plazo. Si la interrupción es necesaria, la dosis semanal debe disminuirse gradualmente a la mitad.
Pacientes con insuficiencia renal
No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada.
No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina sérica ≥ 250 μmol/L) por lo que no se recomienda el uso de nebivolol en estos pacientes.
Pacientes con insuficiencia hepática
Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Por lo tanto, el uso de nebivolol en estos pacientes está contraindicado.
Ancianos
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 requieran tratamiento intravenoso con inotrópicos.

Como sucede con otros agentes beta-bloqueantes, nebivolol 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-adrenérgico en general.
Anestesia
El bloqueo beta continuado reduce el riesgo de arritmias durante la introducción 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 tricloroetileno. 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.
En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos debe ser discontinuado gradualmente, por ejemplo 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/Endócrino
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 alergenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
Interacciones farmacodinámicas
Las siguientes interacciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.
1- Combinaciones no recomendadas
Con antiarrítmicos de Clase I (quinolina, hidroquinidina, cibenzolina, flecaínida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular y puede aumentar el efecto inotrópico negativo.
Con antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo (diltiazem): potencia el efecto negativo sobre la contractibilidad y la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con beta-bloqueantes puede desencadenar una profunda hipotensión y un bloqueo atrioventricular.
Con 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".
2- Combinaciones que deben usarse con precaución
Con medicamentos antiarrítmicos de Clase II (Amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrio-ventricular.
Anestésicos – líquidos volátiles halogenados
Con 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 nebivolol.
Con insulina y fármacos antidiabéticos orales: aunque nebivolol no afecta los niveles de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).
3- Combinaciones a tener en cuenta
Con 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.
Con 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.
Con antipsicóticos, antidepresivos (tricíclicos, barbitúricos y fenotiazinas): el uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los beta-bloqueantes (efecto aditivo).
Con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES): no afectan

el efecto reductor de la presión sanguínea del nebivolol.
Con 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 importante 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.
El nebivolol puede coprescribirse con antiácidos.
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
No existen datos suficientes sobre el uso de nebivolol durante la gestación humana. Los estudios en animales no han mostrado indicios de efectos nocivos, aparte de lo basado en sus propiedades farmacológicas.
Los beta-bloqueantes reducen la perfusión placentaria, lo cual puede producir muerte fetal intrauterina, inmadurez y parto prematuro. Además pueden producirse efectos adversos (p.ej. hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el neonato. Existe un riesgo incrementado de complicaciones cardíacas y pulmonares en el neonato en período post-natal. Por lo tanto, nebivolol no debe usarse durante el embarazo.
Uso durante la lactancia: estudios en animales han demostrado que nebivolol se excreta por la leche materna. Ya que no se conoce si nebivolol se excreta por la leche humana, está contraindicada durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria
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 5 mg no afecta la función psicomotora. Cuando se conduzcan vehículos o se maneje maquinaria, los pacientes deban tener en cuenta que ocasionalmente pueden aparecer mareos y fatiga.

Reacciones adversas
Las reacciones adversas están mencionadas separadamente para la hipertensión y para la insuficiencia cardíaca crónica dada la distinta naturaleza de ambos enfermedades.
Hipertensión
Las reacciones adversas notificadas, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderado, se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y según su frecuencia:

ORGANO/SISTEMA	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (0,1-1%)
Alteraciones del sistema nervioso	Cefalea, vértigo, parestesia	pesadillas
Alteraciones oculares		Visión alterada
Alteraciones cardíacas		Bradicardia, insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la conducción AV/bloqueo AV
Alteraciones vasculares		Hipotensión, (aumento de) claudicación intermitente
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas	Disnea	Broncoespasmo
Alteraciones gastrointestinales	Estreñimiento, náuseas, diarrea	Dispepsia, flatulencia, vómitos
Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo		Prurito, rash eritematoso
Alteraciones en el sistema reproductor y glándulas mamarias		impotencia
Alteraciones generales y del lugar de administración	Cansancio, edema	depresión

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.
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 como 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.

Sobredosificación: 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. Se deben medir los niveles de glucosa en sangre. La absorción de cualquier resto del fármaco todavía presente en el tracto gastrointestinal debe evitarse mediante lavado gástrico, administración de carbón activado y un laxante. Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o reacciones vagales importantes deben tratarse por 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 hidrocloruro de isoprenalina, empezando con una dosis de aproximadamente 5 μg/min, o dobutamina, empezando con una dosis de 2,5 μ g/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 d 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 implementarse un marcapaso.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 28 comprimidos.
Fecha de última revisión: mayo de 2012

Forma de conservación
- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la humedad.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. Certificado N° 55.740. Laboratorios CASASCO S.A.I.C. - Boyacá 237 - C.A.B.A.

E-3049-01 / D3375 / Act.: 02/2018

CASASCO