



Venta Bajo Receta - Industria Argentina

Fórmula

Cada comprimido contiene:

Nebivolol (como nebivolol clorhidrato) 5,000 mg. Excipientes: lactosa 127,050 mg, celulosa microcristalina 87,500 mg, croscarmelosa sódica 15,000 mg, povidona K-30 12,500 mg, estearato de magnesio 2,500 mg.

Acción Terapéutica: el nebivolol es un antagonista potente y selectivo de los receptores β_1 -adrenérgicos, indicado en el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca crónica. Se diferencia de otros antagonistas β_1 -adrenérgicos por su perfil hemodinámico, que promueve la vasodilatación arterial y venosa, posiblemente debido a la mejora de la vía L-arginina/óxido nítrico dependiente del endotelio.

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, SR9R-nebivolol (o-d-nebivolol) y R9SS-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 SR9R (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 y in vivo en animales han demostrado que nebivolol no tiene acción simpaticomimética intrínseca.

Estudios in vitro y 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.

1**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 deben 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 hipertensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo aurículo-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 $\geq 250 \mu\text{mol/L}$) 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**3**

Con antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo (diltiazem): potencia el efecto negativo sobre la contractilidad 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 (Amodarorona): 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 subsecuente 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 (AINS): 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 del 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****5**

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 $\mu\text{g}/\text{min}$, o dobutamina, empezando con una dosis de 2,5 $\mu\text{g}/\text{min}$, 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede implementarse un marcapasos.

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 y 56 comprimidos.

Fecha de última revisión: mayo de 2011

Forma de conservación

- Conservar a temperatura ambiente, hasta 30°C. Proteger de la humedad.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

7

Nebivolol se metaboliza ampliamente, en parte a hidroxil-derivados 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