

# NIRPOL® 10

## NEBIVOLOL



COMPRIMIDOS

Venta Bajo Receta  
Industria Argentina

### Fórmula

Comprimidos x 10 mg

Cada comprimido contiene: NEBIVOLOL (como neбивolol 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 neбивolol 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, neбивolol carece de antagonismo sobre los receptores alfa-adrenérgico.

Durante el tratamiento agudo y crónico con neбивolol 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, neбивolol 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 neбивolol no tiene simpaticomimética intrínseca.

Estudios in vitro e in vivo en animales demuestran que, a dosis farmacológicas, neбивolol no tiene acción estabilizadora de membrana. En voluntarios sanos, neбивolol no tiene efecto significativo sobre la capacidad máxima de ejercicio ni la resistencia.

1

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 neбивolol. 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 neбивolol, incrementado a 2,5 mg de neбивolol 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 neбивolol 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 neбивolol, 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 neбивolol 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  $\mu$ mol/L) por lo que no se recomienda el uso de neбивolol en estos pacientes.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Por lo tanto, el uso de neбивolol 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.

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

**Farmacocinética:** ambos enantiómeros de neбивolol son rápidamente absorbidos después de su administración oral. La absorción de neбивolol no se afecta por la comida; neбивolol se puede administrar con o sin comida.

Nebivolol se metaboliza ampliamente, en parte a hidroxi-metabolitos activos. El metabolismo de neбивolol mediante hidroxilación aromática está supeditado al polimorfismo genético u oxidación que depende de CYP2D6.

La biodisponibilidad oral de neбивolol 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 neбивolol 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 neбивolol 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 neбивolol 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 neбивolol y en pocos días para los hidroxi-metabolitos.

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

En plasma, ambos enantiómeros de neбивolol 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 neбивolol 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 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 neбивolol 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 neбивolol en estos pacientes está contraindicada.

#### Ancianos

Como sucede con otros agentes beta-bloqueantes, neбивolol está contraindicado en:

- Enfermedad del nódulo sinusal, incluyendo bloqueo seno-auricular.  
- 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.

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136