



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

NEBIVOLOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agente betabloqueante, selectivo.
Código ATC: C07AB12.

3.1. Farmacodinamia

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)

Ejerce una ligera acción vasodilatadora, debido a una interacción con la vía de L-arginina/óxido nítrico.

Dosis únicas y múltiples 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 beta¹, no está completamente establecida.

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 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

3.2. Farmacocinética

Ambos enantiómeros de Nebivolol son rápidamente absorbidos después de su administración oral. Su absorción no se afecta por la comida; es decir, se puede administrar con o sin comida.

Nebivolol se metaboliza ampliamente, en parte a hidroxi-metabolitos activos y por vía hidroxilación alicíclica 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 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 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.

El 38% de la dosis es excretada en la orina y el 48% en las heces una semana después de la administración. La excreción urinaria de Nebivolol inalterado es de menos del 0,5% de la dosis.





3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos preclínicos obtenidos de estudios convencionales de genotoxicidad y carcinogénesis potencial no muestran un riesgo especial para los humanos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la Hipertensión Arterial esencial.
Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Tratamiento de la Hipertensión Arterial esencial:
Adultos: 5 mg/día.

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable:
Adultos: Dosis inicial: 1,25 mg durante la primera semana, aumentándola a 2,5 mg en la segunda semana de acuerdo a la tolerancia del paciente. Dosis máxima: 10 mg/día.

5.2. Dosis máxima

Tratamiento de la Hipertensión Arterial esencial: Adultos: 5 mg/día.
Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable: 10 mg/día.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

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:

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada son limitados. Por consiguiente, la administración de Nebivolol en estos pacientes está contraindicada.

Pacientes de edad avanzada:

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Población pediátrica:

La eficacia y seguridad de Nebivolol en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles. Por consiguiente, no se recomienda el uso en niños y adolescentes.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

El tratamiento debe iniciarse con un comprimido (5 mg) al día, preferentemente a la misma hora del día. 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 solo tras 4 semanas de tratamiento.

Insuficiencia cardiaca crónica:

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

Los pacientes deben tener una insuficiencia cardiaca crónica estable sin insuficiencia aguda durante las últimas 6 semanas. Se recomienda que el tratamiento sea indicado por un médico con amplia experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca 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 con 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.

Durante la fase de titulación, y en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca 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 cardiaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo auriculo-ventricular).

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca 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 cardiaca. Si la interrupción es necesaria, la dosis semanal debe disminuirse gradualmente a la mitad.





6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Estreñimiento, náuseas, diarrea.

Poco frecuentes: Dispepsia, flatulencia y vómitos.

Trastornos cardiovasculares

Poco frecuentes: bradicardia, insuficiencia cardiaca, enlentecimiento de la conducción

AV/bloqueo AV, hipotensión, (aumento de) claudicación intermitente.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, vértigo, parestesias.

Poco frecuentes: Pesadillas, depresión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea.

Poco frecuentes: Broncoespasmo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Prurito, rash eritematoso.

Muy raras: Agravamiento de la psoriasis.

Frecuencia no conocida: Urticaria.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Edema angioneurótico, hipersensibilidad.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Visión alterada.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Cansancio, edema.





7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Interacciones farmacodinámicas:

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

Combinaciones no recomendadas:

Antiarrítmicos de Clase I (Quinidina, Hidroquinidina, Cibenzolina, Flecainida, 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: ejercen una influencia negativa sobre la contractibilidad y la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de Verapamilo en pacientes tratados con betabloqueantes 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 betabloqueante, puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Combinaciones que deben usarse con precaución:

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 betabloqueante. El anestesiólogo debe ser informado cuando el paciente esté tomando Nebivolol.

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

Baclofeno (medicamento antiespástico), Amifostina (medicamento antineoplásico): el uso concomitante con antihipertensivos es probable que aumente la caída de la presión arterial, por lo que la dosis del medicamento antihipertensivo se debe ajustar adecuadamente.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Combinaciones para tener en cuenta:

- Glucósidos digitálicos: el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción atrioventricular.
- 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 (Amlodipino, Felodipino, Lacidipino, Nifedipino, Nicardipino, Nimodipino, Nitrendipino): 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 betabloqueantes (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 Nebivolol 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.





8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Las siguientes advertencias y precauciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general:

Los antagonistas beta-adrenérgicos deben emplearse con precaución en: Insuficiencia cardíaca latente, bloqueo cardíaco de primer grado, angina de Prinzmetal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, depresión, trastornos circulatorios periféricos (enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), feocromocitoma, hipertiroidismo, insuficiencia renal, miastenia gravis, historia de Psoriasis.

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. El paciente puede ser protegido frente a reacciones vágales mediante administración intravenosa de atropina.

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

8.2. Embarazo

Nebivolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales durante el embarazo y/o en el feto/recién nacido. En general, los bloqueantes beta-adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, lo cual ha sido asociado a retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos adversos (por ejemplo, hipoglucemia y bradicardia) en el feto y en el recién nacido.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Estudios en animales han demostrado que Nebivolol se excreta por la leche materna. La mayoría de betabloqueantes, 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. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Pacientes con vasculopatías periféricas preexistentes, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar, bradicardia sinusal, bloqueo AV, asma bronquial e insuficiencia hepática ó renal.

Insuficiencia hepática o función hepática alterada.

Insuficiencia renal.

Insuficiencia cardiaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieran tratamiento intravenoso con inotrópicos.

Enfermedad del seno, incluyendo bloqueo seno-atrial.

Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos).

Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial.

Feocromocitoma.

Acidosis metabólica.

Bradicardia (frecuencia cardiaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia).

Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).

Alteraciones graves de la circulación periférica.

No se administre durante el embarazo ó cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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

10.2. Tratamiento

Mantener al paciente bajo estricta supervisión y si es posible en una unidad de cuidados intensivos.

Lavado gástrico, administración de carbón activado y un laxante.

Comprobar los niveles de glucosa en sangre.

Puede requerirse respiración artificial.

La bradicardia o reacciones vágales 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 betabloqueante puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de clorhidrato de Isoprenalina, con una dosis inicial de aproximadamente 5 µg/min, o Dobutamina, en una dosis inicial de 2,5 µg/min, hasta





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 una hora después, y si es necesario, continuar con una perfusión i.v. de glucagón 70 µg/kg/h.

En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede implantarse un marcapasos.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo ó cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

