

NIRPOL® 5 NEBIVOLOL



COMPRIMIDOS

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-90 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, 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 acción 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 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 en forma continuada.

Niños y adolescentes

Debido a la ausencia de estudios en esta población no se recomienda su uso en niños y adolescentes.

son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgico en general.

Anestesia

El bloque beta continuado reduce el riesgo de arritmias durante la introducción y la intubación. Si se interrumpe el bloque 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/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.

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 (quinolona, hidroquinidina, cibenzolona, flecaicida, disopiramida, lidocaina, mexiletina, propafenona), puede potenciar-se 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 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 (Amiodrona): puede potenciar-se el efecto sobre el tiempo de conducción atrio-ventricular.

Anestésicos – líquidos volátiles halogenados

Con anestésicos: puede alterar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. Como regla general, evitar la interrupción repentina del tratamiento beta-bloqueante. El anestesiado debe ser informado cuando el paciente esté tomando nebivolol.

Con insulina y fármacos antiulcerosos 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 glucosidos digitales: 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, nifedipidina); 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, loridazina 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****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 mareos; 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.

TratamientoEn 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 metiltropina. 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 μ g/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 μ g/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 μ g/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.

Opcionalmente 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

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 conducían vehículos o se maneja 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 moderada, se tabularon 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, entretorcimiento 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 praxiolo.

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

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.

6