

Agentes simpaticomiméticos: el uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas beta-adrenérgicos.

Otras interacciones: 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. El uso conjunto con cimetidina, incrementó los niveles plasmáticos de nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó la farmacocinética de nebivolol. 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.

SOBREDOSIS:

Signos y síntomas: Los síntomas de sobredosificación con beta-bloqueantes, como el nebivolol, son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca aguda.

Tratamiento: El paciente debe mantenerse bajo estricta supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Los niveles de glucosa en sangre deben comprobarse. La absorción de cualquier residuo 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 µg/min., o dobutamina, empezando con una dosis de 2,5 µg/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 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 µg/kg/h. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede implantarse un marcapasos. Ante la eventualidad de una sobredosis acudir al Centro Nacional de Toxicología en el Hospital de Emergencias Médicas, sitio ubicado en la Avda. Gral Santos c/ Teodoro Mongelos. Tel. 220 418 Asunción - Paraguay

PRESENTACIONES:

Nebutero[®] 5: Caja conteniendo 10 y 30 comprimidos.

Nebutero[®] 10: Caja conteniendo 30 comprimidos.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C), en lugar seco.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Venta Bajo Receta
Industria Paraguaya



Elaborado por

Laboratorio de Productos Eticos C.E.I.S.A.

Attilio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo

para **Promepar S.A.**

Gral. Wenceslao López N° 999. Teléfono: 573-112. San Lorenzo - Paraguay

D.T.: Q.F. Myriam Cabriza de Paredes. - Reg. Prof. N° 2.837

Venta autorizada por la DINAVISIA.

Nebivolol PROMEPAR[®]

Nebivolol 5 - 10 mg

Comprimidos
Vía Oral

FORMULA:

Cada comprimido de **Nebivolol 5 mg Promepar[®]** contiene:

Nebivolol (equivalente a 5,45 mg de Nebivolol HCl).....5 mg. Excipientes.....c.s.

Cada comprimido de **Nebivolol 10 mg Promepar[®]** contiene:

Nebivolol (equivalente a 10,90 mg de Nebivolol HCl).....10 mg. Excipientes.....c.s.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Nebivolol es una mezcla racémica de los enantiómeros SRRR-nebivolol o d-nebivolol, y RSSS-nebivolol o l-nebivolol, que se diferencia de otros antagonistas beta por su perfil hemodinámico, ya que combina 2 acciones farmacológicas: antagonista selectivo de los receptores B1-adrenérgicos, efecto atribuido al enantiómero d, y acción vasodilatadora suave, debido a una interacción en la vía del óxido nítrico/L-arginina. Posee una mayor selectividad B1, comparado con atenolol y con los nuevos betabloqueantes, bisoprolol, celiprolol y carvedilol. Las dosis simples y repetidas de nebivolol, reducen la frecuencia cardíaca y la presión arterial en reposo y durante el ejercicio, tanto en personas normotensas como hipertensas. A dosis terapéuticas, carece de efecto antagonista sobre los receptores alfa. Estudios en animales, tanto in vitro como in vivo, han demostrado, que carece de actividad simpaticomimética intrínseca. Además, se ha comprobado, que este producto revierte la disfunción endotelial en pacientes hipertensos, al aumentar la producción endotelial de óxido nítrico, lo que ofrece una protección vascular adicional durante el tratamiento de la hipertensión.

FARMACOCINÉTICA:

Nebivolol es rápidamente absorbido después de la administración oral. Los alimentos no afectan su absorción. Ambos enantiómeros se unen preferentemente a la albúmina, en aproximadamente un 98%. Es altamente metabolizado, formando glucuronidos de los metabolitos hidroxilados, algunos con actividad farmacológica. El metabolismo de nebivolol vía hidroxilación aromática, es dependiente del polimorfismo oxidativo genético, por lo que la biodisponibilidad es variable, desde un 12% en metabolizadores rápidos, hasta casi completa en metabolizadores lentos. Debido a las variaciones en el grado de metabolismo, la dosis debe ajustarse dependiendo de los requerimientos interindividuales. En metabolizadores rápidos, la vida media plasmática es de alrededor de 10 horas, aumentando 3 a 5 veces en sujetos metabolizadores lentos. El 38% de la droga es excretada por la orina y 48% por las heces. La excreción urinaria de nebivolol en forma inalterada es menor a un 0.5%.

INDICACIONES:

Tratamiento de la hipertensión esencial, sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable leve, moderada y severa, junto a terapias estándares (por ejemplo, diuréticos, digoxina, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II), en pacientes de edad mayor o igual a 70 años.

POSOLOGIA:

La dosis se ajustará al criterio médico y a la respuesta individual de cada paciente, pudiendo utilizarse cualquiera de las dos presentaciones (nebivolol 5 ó 10 mg), según la dosis requerida.

Como orientación, se aconseja: Adultos:

***Tratamiento de la Hipertensión:** La dosis es de un comprimido (5 mg) al día, preferentemente a la misma hora del día, en monoterapia o combinado con otros agentes antihipertensivos. Para los pacientes que necesitan una reducción mayor de la hipertensión arterial, la dosis puede aumentarse con intervalos de 2 semanas hasta 40mg. Es improbable que una mayor dosificación sea mejor. El efecto de descenso de la presión arterial es evidente después de 1 a 2 semanas de tratamiento. En algunos casos, el efecto óptimo se alcanza solo tras 4 semanas de tratamiento.

***Tratamiento de la Insuficiencia cardíaca crónica:** El tratamiento de la insuficiencia cardíaca 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 cardíaca crónica estable sin insuficiencia aguda durante las últimas 6 semanas. 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 fármaco debe introducirse gradualmente, empezando con una dosis de 1,25 mg/día, que será elevada posteriormente (cada 1 o 2 semanas, según tolerancia) a dosis diarias de 2,5 mg, después 5 mg y finalmente 10 mg/día (dosis máxima recomendada). El inicio del tratamiento y cada aumento de dosis se deben realizar bajo la supervisión de un médico experimentado durante un período de al menos 2 horas, para asegurar que el estado clínico cardiovascular se encuentra estable.

La aparición de acontecimientos adversos en los pacientes, puede impedir que éstos reciban la dosis máxima recomendada. Si es necesario, la dosis alcanzada también puede disminuirse paso a paso y reintroducirse cuando se estime conveniente. 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 interrumpirla inmediatamente si es necesario (en caso de hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia 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 de larga duración. No se recomienda interrumpir bruscamente el tratamiento, pero si fuere necesario, la dosis semanal debe disminuirse gradualmente a la mitad.

Posologías en poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal, la dosis inicial recomendada es de 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.

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.

Niños: No se han realizado estudios en niños. Por consiguiente no se recomienda el uso en niños.

MODO DE USO:

Este producto se debe administrar por vía oral, todos los días a la misma hora, con un poco de agua, o algún otro líquido oral. Los comprimidos pueden tomarse durante las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática. Insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que necesiten tratamiento intravenoso con inotrópicos. Síndrome del nodo sinusal, bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos), antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial, feocromocitoma no tratado, acidosis metabólica, bradicardia, hipotensión arterial, alteraciones graves de la circulación periférica.

REACCIONES ADVERSAS:

A las dosis recomendadas, este medicamento es generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y transitorias, y se las puede clasificar según los aparatos afectados y su frecuencia:

Cardiovasculares: *Ocasionales:* bradicardia, hipotensión, hipotensión postural. *Raras:* extremidades frías, dolor en las piernas y trastornos de marcha por vasoconstricción a nivel de los miembros inferiores (claudicación intermitente), fatiga, edema en manos y pies, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, shock cardiogénico.

Gastrointestinales: *Ocasionales:* diarrea, estreñimiento. *Raras:* flatulencia, náuseas, vómitos.

Sistema nervioso central y órganos de los sentidos: *Ocasionales:* cefalea, mareos, parestesias. *Raras:* disminución de la agudeza visual, estado depresivo, pesadillas.

Respiratorias: *Ocasionales:* disnea. *Raras:* broncoespasmo.

Genitourinarias: *Ocasionales:* impotencia sexual.

Hipersensibilidad: *Raras:* erupción cutánea, exacerbación de psoriasis.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

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 (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. 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 vagues, mediante administración intravenosa de atropina. Los antagonistas beta-adrenérgicos deben emplearse con precaución en pacientes con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), y en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado. Nebivolol no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos; sin embargo puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones). En pacientes con EPOC, los antagonistas beta-adrenérgicos, deben utilizarse con precaución, ya que se puede agravar la broncoconstricción. Los bloqueantes beta-adrenérgicos, pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertiroidismo, y pueden incrementar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. Los pacientes con historia de psoriasis, deberán tomar antagonistas beta-adrenérgicos solamente después de un estudio detallado. El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con nebivolol, requiere una monitorización regular. La interrupción del tratamiento, no debe realizarse bruscamente a menos que esté claramente indicado.

Uso durante el Embarazo y la lactancia

Embarazo: Nebivolol no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. En este caso, se debe monitorizar el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento del feto, y el recién nacido debe ser estrictamente monitorizado, sobre todo durante los 3 primeros días, ya que pueden presentarse síntomas de hipoglucemia y bradicardia.

Lactancia: La mayoría de beta-bloqueantes pasan a la leche materna en grado variable. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante administración de nebivolol.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o maquinarias: Los estudios farmacodinámicos han demostrado que nebivolol no afecta la función psicomotora. Cuando se conduzcan vehículos o se maneje maquinaria, los pacientes deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden aparecer mareos y fatiga.

RESTRICCIONES DE USO:

Este producto se debe utilizar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca no controlada, depresión, enfermedad de Raynaud, asma y otras enfermedades broncoespásticas, hipertiroidismo o insuficiencia renal, diabetes, tirotoxicosis. En alérgicos puede intensificar la hipersensibilidad al polen y otras sustancias alérgicas.

INTERACCIONES:

Con Antiarrítmicos de Clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolína, flecaína, 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 : influencia negativa 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.

Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): su uso concomitante puede empeorar la insuficiencia cardíaca, por un descenso del tono simpático a nivel central. Una interrupción brusca, particularmente si es previa a la discontinuación de un beta-bloqueante, puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (Amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrio-ventricular.

Anestésicos – líquidos volátiles halogenados: El uso concomitante puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. Como regla general, se debe evitar la interrupción repentina del tratamiento beta-bloqueante. 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).

Glucósidos digitales: el uso concomitante, puede incrementar el tiempo de conducción atrio-ventricular.

Antagonistas del calcio del tipo de las dihidropiridinas (amlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino): 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, antidepressivos (tríclicos, barbitúricos y fenotiazinas): el uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los beta-bloqueantes (efecto aditivo).

AINES: no afectan al efecto reductor de la presión sanguínea del nebivolol.