

**NEBILET<sup>®</sup>**

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Comprimido

cloridrato de nebivolol 5mg

**MODELO DE BULA  
DO PROFISSIONAL DA SAÚDE**

**NEBILET®**  
nebivolol, cloridrato

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

---

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:**

Comprimido 5mg. Embalagem com 7, 28 e 56 comprimidos.

**USO ORAL. USO ADULTO.**

**COMPOSIÇÃO:**

Cada comprimido contém:

cloridrato de nebivolol ..... 5,45 mg

(equivalente a 5 mg de nebivolol: 2,5 mg de d-nebivolol e 2,5 mg de l-nebivolol)

Excipientes: polissorbato 80, hipromelose, lactose monoidratada, amido de milho, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

---

**1. INDICAÇÕES**

**Hipertensão**

Tratamento da hipertensão arterial (hipertensão em todos os estágios).

**Insuficiência cardíaca (IC)**

Tratamento da insuficiência cardíaca, em associação com as terapêuticas padronizadas em pacientes idosos com idade  $\geq 70$  anos e com fração de ejeção  $\leq 35\%$ .

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Os efeitos hemodinâmicos do nebivolol foram avaliados em voluntários saudáveis e em pacientes com hipertensão.

Nebivolol aumentou significativamente a fração de ejeção ventricular esquerda, volume sistólico, débito cardíaco e volume diastólico final. Nebivolol diminuiu a resistência periférica e manteve o débito cardíaco por um volume sistólico aumentado.<sup>1,2</sup>

Nebivolol possui um perfil exclusivo de tolerabilidade, caracterizado por um efeito modesto sobre a frequência cardíaca e sem efeito prejudicial sobre o desempenho ventricular esquerdo.<sup>3,4</sup>

Nebivolol possui uma ótima razão vale-pico, possibilitando um efetivo controle da pressão arterial com dose única em 24 horas. A razão vale-pico do nebivolol é de 0,90, demonstrando que a maior parte do efeito hipotensivo ainda está presente 24 horas após a dose. O efeito hipotensivo do nebivolol segue o ritmo circadiano de pressão arterial, conforme monitorado por medidas ambulatoriais de pressão arterial.<sup>5, 6</sup>

Nebivolol reduz a pressão arterial diastólica e sistólica e a hipertrofia ventricular esquerda (HVE).<sup>7</sup>

Estudos em pacientes com insuficiência cardíaca crônica ou hipertrofia ventricular esquerda demonstram melhora no desempenho ventricular esquerdo sistólico e diastólico e aumento da capacidade de exercício.

Nebivolol melhora o perfil hemodinâmico, tanto em pacientes hipertensos com insuficiência cardíaca diastólica, quanto em pacientes com cardiomiopatia dilatada.<sup>8,9</sup>

A ação vasodilatadora de nebivolol é dependente de óxido nítrico, que pode ser responsável também pela melhora na capacidade de exercício.<sup>10</sup>

Efeitos benéficos do nebivolol nos parâmetros hemodinâmicos foram obtidos também em pacientes com cardiomiopatia dilatada, independente da classe funcional. Nebivolol reduziu a frequência cardíaca e aumentou significativamente o volume sistólico e a fração de ejeção, ao passo que o débito cardíaco foi mantido.<sup>11</sup>

O estudo SENIORS (Estudo dos Efeitos da Intervenção com nebivolol nos Desfechos e Re-hospitalização em Idosos com Insuficiência Cardíaca) avaliou o efeito do nebivolol na mortalidade e morbidade em pacientes idosos com insuficiência cardíaca independentemente da fração de ejeção. Nebivolol prolongou significativamente o tempo de ocorrência de mortes ou hospitalizações por motivos cardiovasculares.<sup>12</sup>

- 1- De Cree J, Geukens H, Verhaegen H. Non invasive cardiac haemodynamics of nebivolol. An overview. Drug Invest 1991; 3:40-50.
- 2- Eichstadt H, Kaiser W, Mockel M et al. Haemodynamic measurements in patients under the  $\beta$ 1 receptor blocker nebivolol. Perfusion 1997; 12:449-54.
- 3- Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. Am J Cardiol 2003; 92:344-8.
- 4- Schnaper H, Jackson D, Sit SP. Nebivolol a new generation of  $\beta$ -blockers in hypertension. Am J Hypert 1991; 4:23A.
- 5- Sieben G, Van Nueten L, Symoens J. Nebivolol in hypertension. Drug Invest.1991; 3(1):190-2.
- 6- Van Nueten L, Dupont A, Vertommen GC. A dose response trial of nebivolol in essential hypertension J Human Hypert.1997; 11:139-44.
- 7- Liu GS, Wang LY, van Nueten L et al. The effect of nebivolol on left ventricular hypertrophy in hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1999; 13:549-51.
- 8- Lechat PH et al. Pilot study of cardiovascular effects of nebivolol in congestive heart failure. Drug Invest 1991; 3:69-81.
- 9- Rousseau MF, Chapelle F, Van Eyll C et al. Medium-term effects of beta-blockade on left ventricular mechanics: A double-blind, placebo-controlled comparison of nebivolol and atenolol in patients with ischemic left ventricular dysfunction. J Cardiac Failure 1996; 2:15-23.
- 10- Wisenbaugh T et al. Long term (3 months) effect of a new b-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1993; 21:1094-1100
- 11- Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension.. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs nebivolol. Eur J Heart Failure 2003; 5:621-7.
- 12- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005; 26(3):215-25.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

Nebilet contém o princípio ativo nebivolol, um medicamento com atividade cardiovascular que apresenta um duplo mecanismo de ação: é um  $\beta$ -bloqueador de terceira geração, que combina um bloqueio seletivo de receptor  $\beta_1$ -adrenérgico com uma propriedade vasodilatadora, mediada pela L-arginina /NO (óxido nítrico).

O nebivolol é um racemato de dois enantiômeros, d-nebivolol (ou SRRR-nebivolol) e l-nebivolol (ou RSSS-nebivolol). É um fármaco que alia duas atividades farmacológicas:

- é um bloqueador  $\beta$ -receptor competitivo e seletivo: este efeito é atribuído ao d-enantiômero.
- tem propriedades vasodilatadoras rápidas, devidas a uma interação com a via L-arginina/óxido nítrico (NO).

Doses únicas e repetidas de nebivolol reduzem a frequência cardíaca e a pressão arterial em repouso e durante o exercício, tanto em indivíduos normotensos como em pacientes hipertensos. O efeito anti-hipertensivo é mantido durante o tratamento crônico.

Em doses terapêuticas, o nebivolol é desprovido de bloqueio alfa-adrenérgico.

Durante o tratamento agudo e crônico com nebivolol em pacientes hipertensos, a resistência vascular sistêmica é diminuída. Apesar da redução da frequência cardíaca, a redução do débito cardíaco durante o repouso e o exercício pode ser limitada devido a um aumento do volume de ejeção. A relevância clínica destas diferenças hemodinâmicas, quando comparadas com outros bloqueadores dos receptores  $\beta_1$ , não está completamente estabelecida.

Em pacientes hipertensos, o nebivolol aumenta a resposta vascular mediada pelo NO (óxido nítrico) à acetilcolina (ACh) que é reduzida em pacientes com disfunção endotelial.

Nebivolol difere dos  $\beta$ -bloqueadores clássicos devido à sua alta seletividade por  $\beta_1$ -adrenoceptores. Nebivolol é um agente  $\beta_1$ -bloqueador competitivo e altamente seletivo. A cardiosseletividade do nebivolol foi avaliada *in vitro* por estudos de ligação à  $\beta_1$  e  $\beta_2$  em comparação com outros agentes  $\beta$ -bloqueadores. A seletividade por  $\beta_1$  reside no d-enantiômero, ao passo que o l-enantiômero mostrou a mais baixa afinidade e nenhuma seletividade pelos  $\beta_1$ -receptores. A alta seletividade pelos receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos do nebivolol foi também demonstrada pela relação de ligação de receptores  $\beta_2/\beta_1$ , muito maior do que para muitos outros agentes  $\beta$ -bloqueadores. No miocárdio humano, a seletividade por  $\beta_1$  do nebivolol foi superior ao do bisoprolol, metoprolol e carvedilol. No miocárdio ventricular esquerdo humano deficiente, a potência inotrópica negativa do nebivolol foi menor do que a do metoprolol e carvedilol.

Experiências “*in vitro*” e “*in vivo*” em animais mostraram que o nebivolol não tem atividade simpaticomimética intrínseca.

Experiências “*in vitro*” e “*in vivo*” em animais mostraram que em doses farmacológicas o nebivolol não apresenta ação estabilizadora da membrana.

Em voluntários saudáveis, o nebivolol não diminui a capacidade de exercício, um conhecido efeito colateral dos  $\beta$ -bloqueadores que pode alterar a qualidade de vida.

A elevada  $\beta_1$ -seletividade do nebivolol é responsável por seus efeitos desprezíveis na resistência das vias aéreas em seres humanos.

Nebivolol possui efeito vasodilatador mediado pelo óxido nítrico, isto foi demonstrado “*in vitro*” e “*in vivo*”, em voluntários saudáveis e pacientes hipertensos. Nebivolol influi favoravelmente na complacência arterial e possui efeito positivo sobre a pressão de pulso. A administração oral de nebivolol leva a uma vasodilatação dependente do endotélio em indivíduos saudáveis (estudo clínico) e em pacientes com hipertensão arterial essencial, condição clínica caracterizada por disfunção endotelial com disponibilidade de NO basal reduzida e estimulada. A vasodilatação induzida por nebivolol também foi

demonstrada pela diminuição na resistência vascular sistêmica observada em diversos estudos hemodinâmicos em pacientes com hipertensão arterial ou doença cardíaca.

#### Propriedades farmacocinéticas

Ambos os enantiômeros do nebivolol são rapidamente absorvidos após administração oral, atingindo concentração plasmática de pico no período de ½ -2 horas após a ingestão. A absorção de nebivolol não é afetada pelos alimentos; o nebivolol pode ser dado durante ou fora das refeições.

O nebivolol é extensamente metabolizado, parcialmente em hidroximetabólitos ativos. O nebivolol é metabolizado através de hidroxilação alicíclica e aromática, N-desalquilação e glucuronidação; além disso, formam-se glucuronidos dos hidroximetabólitos. O metabolismo do nebivolol por hidroxilação aromática é condicionado pelo CYP450 2D6 (CYP2D6) dependente do polimorfismo genético oxidativo. A biodisponibilidade oral do nebivolol é, em média, de 12% nos metabolizadores extensivos ou normais (MEs) e é virtualmente completa (100%) nos metabolizadores pobres (MPs). Nebivolol é extensamente metabolizado no fígado, particularmente para um hidróximetabólito ativo; a hidroxilação aromática é deficiente nos MPs e ativa nos MEs. No regime estacionário e para a mesma dose, o pico da concentração plasmática do nebivolol inalterado é cerca de 23 vezes mais elevado nos metabolizadores fracos do que nos metabolizadores extensos. Quando se considera o fármaco inalterado e os metabólitos ativos, a diferença dos picos das concentrações plasmáticas é de 1,3 a 1,4 vezes.

Apesar das diferenças farmacocinéticas entre os fenótipos, farmacodinâmica e efeitos terapêuticos similares são observados. Portanto não é necessária recomendação de dose especial para baixos metabolizadores.

Nos metabolizadores extensivos ou normais, a meia-vida de eliminação dos enantiômeros do nebivolol é em média 10 horas. Nos metabolizadores pobres é cerca de 3-5 vezes mais longa. Nos metabolizadores extensivos, os níveis plasmáticos do enantiômero RSSS são ligeiramente mais elevados do que os do enantiômero SRRR.

Nos metabolizadores pobres esta diferença é maior. Nos metabolizadores extensivos ou normais a meia-vida de eliminação dos hidroximetabólitos de ambos os enantiômeros é, em média, 20 horas e é duas vezes mais longa nos metabolizadores lentos.

Na maioria dos indivíduos (metabolizadores extensivos ou normais) o regime estacionário dos níveis plasmáticos é atingido em 24 horas para o nebivolol e em poucos dias para os hidroximetabólitos. As concentrações plasmáticas são proporcionais às doses entre 5 e 30 mg. A farmacocinética do nebivolol não é afetada pela idade.

No plasma, ambos os enantiômeros do nebivolol estão predominantemente ligados à albumina. A ligação às proteínas plasmáticas é de 98,1% para o SRRR-nebivolol e de 97,9% para o RSSS-nebivolol.

Uma semana após a administração de 15 g de nebivolol, 38% da dose é excretada pela urina e 48% pelas fezes. A excreção urinária de nebivolol inalterado é inferior a 0,5% da dose, tanto em metabolizadores extensivos quanto nos pobres.

A farmacocinética de medicamento inalterado em pacientes com doença renal moderada a severa foi semelhante àquela em sujeitos saudáveis estudados; entretanto, o aumento da concentração plasmática dos enantiômeros mais os metabólitos hidroxilados sugerem limitar a dose a 2,5 mg uma vez ao dia.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes;
- Insuficiência hepática ou função hepática diminuída;

- Insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogênico ou episódios de descompensação da insuficiência cardíaca a requerer terapêutica inotrópica por via i.v.

Adicionalmente, tal como outros agentes  $\beta$ -bloqueadores, Nebilet está contraindicado nas seguintes situações:

- Doença do nó sinusal, incluindo o bloqueio sino-auricular;
- Bloqueio cardíaco do segundo e terceiro grau (sem marcapasso);
- História de broncospasma e asma;
- Feocromocitoma não tratado;
- Acidose metabólica;
- Bradicardia (frequência cardíaca < 60 b.p.m. antes do início do tratamento);
- Hipotensão arterial (pressão arterial sistólica < 90 mmHg);
- Perturbações circulatórias periféricas graves.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

As advertências e precauções recomendadas são as geralmente aplicáveis aos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.

### *Anestesia:*

A manutenção do bloqueio  $\beta$  reduz o risco de arritmias durante a indução e intubação. Quando se decide interromper um bloqueio  $\beta$  na preparação para uma cirurgia, a terapêutica com um bloqueador  $\beta$ -adrenérgico deve ser interrompida pelo menos 24 horas antes.

Devem ser tomadas precauções no uso de certos fármacos anestésicos que causem depressão do miocárdio. O paciente pode ser protegido contra reações vagais por administração intravenosa de atropina.

### *Cardiovascular:*

Em geral, os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos não devem ser administrados a pacientes com insuficiência cardíaca congestiva não tratada, a não ser que a sua situação tenha sido estabilizada.

Nos pacientes com doença cardíaca isquêmica, o tratamento com um bloqueador  $\beta$ -adrenérgico deve ser interrompido gradualmente, isto é, durante 1 - 2 semanas. Se for necessária uma terapêutica de substituição, esta deverá ser iniciada ao mesmo tempo para evitar exacerbação de angina de peito.

Os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos podem induzir bradicardia: se a frequência cardíaca diminuir para menos de 50-55 batimentos por minuto em repouso e/ou o paciente apresentar sintomas sugestivos de bradicardia, a posologia deve ser reduzida.

Os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos devem ser usados com precaução:

- em pacientes com perturbações circulatórias periféricas (doença ou síndrome de Raynaud, claudicação intermitente) porque pode ocorrer agravamento dessas perturbações;
- em pacientes com bloqueio cardíaco de primeiro grau, devido ao efeito negativo dos  $\beta$ -bloqueadores sobre o tempo de condução;
- em pacientes com angina de Prinzmetal devida a vasoconstrição da artéria coronária mediada pelo receptor  $\alpha$ : os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos podem aumentar o número e a duração dos ataques anginosos.

A associação de nebivolol com bloqueadores dos canais de cálcio do tipo verapamil e diltiazem, com medicamentos antiarrítmicos de classe I e com medicamentos hipotensores de ação central não é geralmente recomendada.

*Metabólico / Endocrinológico:*

- Nebilet não interfere com os níveis de glicose em pacientes diabéticos. Contudo, deve usar-se com precaução em pacientes diabéticos, porque o nebivolol pode mascarar certos sintomas de hipoglicemia (taquicardia, palpitações).

Os  $\beta$ -bloqueadores podem mascarar os sintomas de taquicardia no hipertiróidismo. A suspensão abrupta pode intensificar os sintomas.

*Respiratório:*

- Em pacientes com doenças pulmonares obstrutivas crônicas, os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos devem ser usados com precaução, porque a constrição das vias respiratórias pode ser agravada.

*Outros:*

- Pacientes com história de psoríase só devem tomar bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos após cuidadosa ponderação.

- Os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos podem aumentar a sensibilidade aos alérgenos e a gravidade das reações anafiláticas.

O início do tratamento da insuficiência cardíaca crônica com nebivolol necessita de uma monitorização regular. A descontinuação do tratamento não deve ser feita abruptamente a não ser que claramente indicada.

Este medicamento contém lactose. Os pacientes com situações hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

*Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas*

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e de usar máquinas. Estudos farmacodinâmicos mostraram que Nebilet não afeta a função psicomotora. Os pacientes que conduzam veículos ou trabalhem com máquinas devem ter em consideração que, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas e fadiga.

Este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada para evitar riscos.

**Gravidez:**

O nebivolol apresenta efeitos farmacológicos que podem causar efeitos prejudiciais na gravidez e/ou no feto/recém-nascido. Em geral, os  $\beta$ -bloqueadores reduzem a perfusão placentária, fato que pode estar associado com o atraso de crescimento, morte intrauterina, aborto ou parto prematuro. Podem ainda ocorrer efeitos adversos (como hipoglicemia e bradicardia) no feto ou no recém-nascido. Se o tratamento com  $\beta$ -bloqueadores for necessário, é preferível selecionar os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos  $\beta_1$ -seletivos.

Nebivolol não deve ser usado durante a gravidez, a não ser quando for claramente necessário. Se o tratamento com nebivolol for considerado necessário, o fluxo uteroplacentário e o crescimento do feto devem ser monitorizados. Em caso de efeitos prejudiciais na gravidez ou no feto, deve ser considerado um tratamento alternativo. Os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados. Geralmente, podem ser esperados sintomas de hipoglicemia e bradicardia nos primeiros três dias.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. O médico deve ser imediatamente informado em caso de suspeita de gravidez.**

**Lactação:**

Estudos efetuados em animais mostraram que o nebivolol é excretado no leite materno. Desconhece-se se o nebivolol é excretado no leite humano. A maioria dos  $\beta$ -bloqueadores, especialmente os compostos

lipofílicos como o nebivolol e os respectivos metabolitos ativos, passam ao leite, numa percentagem variável.

Portanto, a amamentação não é recomendada durante a administração de nebivolol.

**Pediatria** – Não existem estudos específicos em crianças e adolescentes. Portanto **não** se recomenda o seu uso em crianças e adolescentes.

**Geriatrics (idosos)** – Em pacientes idosos pode ser necessário o ajuste da dose. – vide item “Posologia”

**Insuficiência renal** - Em pacientes com insuficiência renal pode ser necessário o ajuste da dose. – vide item “Posologia”

**Insuficiência hepática** – A informação disponível sobre pacientes com insuficiência hepática ou com função hepática diminuída é limitada. Por isso, o uso de Nebilet nestes pacientes está contraindicado.

**Este medicamento pode causar doping.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.

As interações seguintes são as geralmente aplicáveis aos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.

### *Associações não recomendadas*

- Antiarrítmicos de classe I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecaínida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): o efeito no tempo da condução átrio-ventricular pode ser potencializado e o efeito inotrópico negativo aumentado.
- Bloqueadores dos canais de cálcio tipo verapamil/diltiazem: influência negativa na contratilidade e condução atrio-ventricular. A administração intravenosa de verapamil em pacientes tratados com  $\beta$ -bloqueadores pode levar a uma hipotensão profunda e bloqueio átrio-ventricular.
- Anti-hipertensores de ação central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): o uso concomitante de medicamentos anti-hipertensores de ação central pode agravar a insuficiência cardíaca devido a uma diminuição do tônus simpático central (redução da frequência cardíaca e débito cardíaco, vasodilatação). A suspensão abrupta, principalmente se for anterior à descontinuação do  $\beta$ -bloqueador, pode aumentar o risco de hipertensão reativa.

### *Associações que devem ser utilizadas com precaução*

- Antiarrítmicos de classe III (amiodarona): o efeito no tempo da condução átrio-ventricular pode ser potencializado
- Anestésicos-halogenados voláteis: o uso concomitante de bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos e de fármacos anestésicos pode reduzir a taquicardia reflexa e aumentar o risco de hipotensão. Como regra geral, evitar a interrupção brusca do tratamento com o  $\beta$ -bloqueador. O anestesista deve ser informado sempre que o paciente estiver tomando Nebilet.
- Fentanil: o uso concomitante com bloqueadores beta-adrenérgicos pode resultar em hipotensão severa.
- Insulina e antidiabéticos orais: embora o nebivolol não afete os níveis de glicose, o uso concomitante pode mascarar certos sintomas de hipoglicemia (palpitações, taquicardia).
- Baclofeno (antiespástico), amifostina (antineoplásico): o uso concomitante de anti-hipertensivos pode aumentar a queda da pressão arterial, desta forma a dose do anti-hipertensivo deve ser ajustada adequadamente.

#### *Associações a serem consideradas*

- Glicosídeos digitálicos: o uso concomitante pode aumentar o tempo da condução átrio-ventricular. Ensaios clínicos com nebivolol não mostraram evidência clínica de interação. O nebivolol não influencia a cinética da digoxina.
- Bloqueadores do cálcio do tipo dihidropiridina (anlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina): o uso concomitante pode aumentar o risco de hipotensão, e não pode ser excluído um aumento do risco de uma posterior deterioração da bomba ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca.
- Antipsicóticos (fenotiazinas), antidepressivos tricíclicos, e barbitúricos e: o uso concomitante pode potencializar o efeito hipotensor dos beta-bloqueadores (efeito aditivo).
- Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs): não produzem efeito na diminuição da pressão arterial produzida pelo nebivolol.
- Agentes simpaticomiméticos: o uso concomitante pode neutralizar o efeito dos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos. Os agentes  $\beta$ -adrenérgicos podem conduzir a uma atividade  $\alpha$ -adrenérgica não oposta dos agentes simpaticomiméticos com efeitos  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicos (risco de hipertensão, bradicardia grave e bloqueio cardíaco).

Apesar de estudo pré-clínico demonstrar que o inibidor da fosfodiesterase tipo 5 sildenafil não potencializa as propriedades vasodilatadoras de nebivolol, até o momento recomenda-se que o uso concomitante deve ser evitado, porque pode resultar na redução da concentração do sildenafil no sangue e maior risco de hipotensão.

#### *Interações farmacocinéticas:*

Uma vez que o metabolismo do nebivolol envolve a isoenzima *CYP2D6*, a co-administração de substâncias inibidoras desta enzima, nomeadamente a paroxetina, fluoxetina, tioridazina e quinidina, podem levar a um aumento dos níveis plasmáticos de nebivolol associado a um risco acrescido de bradicardia excessiva e de efeitos adversos.

A co-administração de cimetidina aumenta os níveis plasmáticos de nebivolol, sem alterar o efeito clínico. A co-administração de ranitidina não afeta a farmacocinética do nebivolol. Desde que Nebilet seja tomado com a refeição e os antiácidos entre as refeições, ambos os tratamentos podem ser prescritos simultaneamente.

A associação de nebivolol com nicardipina aumenta ligeiramente os níveis plasmáticos de ambos os fármacos, sem alterar o efeito clínico. A coadministração de álcool, furosemida ou hidroclorotiazida não afetou a farmacocinética do nebivolol. O nebivolol não tem efeito sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica da varfarina.

#### **Principais interações com alimentos:**

Nebilet pode ser tomado com comida ou com o estômago vazio, mas é melhor tomar o comprimido com um pouco de água.

#### **Principais interações com testes laboratoriais:**

Não há relatos de relevância clínica do efeito do uso de nebivolol nos exames laboratoriais e eletrólitos no sangue.

Em estudos clínicos o nebivolol foi associado a alguns casos de aumento de ácido úrico, porém sem relevância clínica ou estatística.

Notavelmente, não houve alterações da glicemia.

Em estudos clínicos o nebivolol mostrou não causar qualquer alteração significativa dos triglicerídeos e do HDL, e em alguns estudos foram relatados uma redução dos triglicerídeos.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Mantenha Nebilet em temperatura ambiente (15 a 30°C) e ao abrigo da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Os comprimidos de Nebilet são circulares, brancos e sulcados em cruz. Eles podem ser partidos em quatro partes iguais.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Os comprimidos devem ser administrados por via oral, com um pouco de água.

### **Hipertensão**

#### **Adultos:**

A dose recomendada é de um comprimido (5 mg) ao dia, de preferência à mesma hora do dia. Os comprimidos podem ser tomados junto com as refeições.

A redução da pressão arterial é evidente após 1-2 semanas de tratamento. Ocasionalmente, o efeito ótimo só é atingido no final de 4 semanas.

#### **Associação com outros agentes anti-hipertensivos:**

Os  $\beta$ -bloqueadores podem ser utilizados isolados ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos. Até à data apenas foi observado um efeito anti-hipertensor aditivo quando se associaram 5 mg de Nebilet com 12,5 - 25 mg de hidroclorotiazida.

#### **Pacientes com insuficiência renal:**

Nos pacientes com insuficiência renal, a dose inicial recomendada é 2,5 mg por dia. Se necessário, a dose diária pode ser aumentada até 5 mg.

#### **Pacientes com insuficiência hepática:**

A informação disponível sobre pacientes com insuficiência hepática ou com função hepática diminuída é limitada. Por isso, o uso de Nebilet nestes pacientes está contraindicado.

#### **Idosos:**

Nos pacientes com mais de 65 anos, a dose inicial recomendada é de 2,5 mg por dia. Se necessário a dose diária pode ser aumentada para 5 mg. Contudo, face à pouca experiência em pacientes com idade superior a 75 anos, devem ser tomadas precauções e proceder a uma monitorização rigorosa destes pacientes.

#### **Crianças e adolescentes:**

Não existem estudos específicos em crianças e adolescentes. Portanto não se recomenda o seu uso em crianças e adolescentes.

### **Insuficiência cardíaca (IC)**

O tratamento da insuficiência cardíaca tem de ser iniciado com um ajuste posológico gradual até que a dose ótima individual de manutenção seja alcançada.

Os pacientes devem ter insuficiência cardíaca estabelecida sem manifestação de insuficiência cardíaca aguda nas últimas seis semanas. É recomendável que o médico tenha experiência no tratamento da insuficiência cardíaca.

Para os pacientes já medicados com terapêutica cardiovascular incluindo diuréticos e/ou digoxina e/ou inibidores da ECA e/ou antagonistas da angiotensina II, a dose destes fármacos deve ser estabilizada duas semanas antes de se iniciar o tratamento com Nebilet.

O ajuste posológico inicial deve ser estabelecido por fases, com intervalos de uma a duas semanas, de acordo com a tolerabilidade do paciente:

1,25 mg de nebivolol uma vez ao dia aumentando para 2,5 mg uma vez ao dia, depois para 5 mg uma vez ao dia e posteriormente para 10 mg uma vez ao dia.

A dose máxima recomendada é de 10 mg de nebivolol uma vez por dia.

O início do tratamento e cada aumento da dose devem ser monitorizados pelo médico, durante pelo menos 2 horas, a fim de assegurar que o estado clínico do paciente se mantenha estável (sobretudo a respeito à pressão arterial, frequência cardíaca, distúrbios da condução, sinais de agravamento de insuficiência cardíaca).

A ocorrência de efeitos adversos pode impedir que todos os pacientes possam ser tratados com a dose máxima recomendada. Se necessário, a dose alcançada pode ser diminuída passo a passo e reintroduzida se for adequado.

Durante a fase de ajuste posológico, em caso de agravamento de insuficiência cardíaca ou intolerância, recomenda-se em primeiro lugar a redução da dose de nebivolol ou a suspensão imediata, se for necessária (em caso de hipotensão severa, agravamento da insuficiência cardíaca com edema pulmonar agudo, choque cardiogênico, bradicardia sintomática ou bloqueio átrio-ventricular).

O tratamento da insuficiência cardíaca com o nebivolol é geralmente um tratamento de longa duração.

Não é recomendável suspender abruptamente o tratamento com nebivolol uma vez que pode originar um agravamento transitório da insuficiência cardíaca. No caso de ser aconselhável a descontinuação do tratamento, a dose deve ser gradualmente diminuída para metade, semana a semana.

Os comprimidos podem ser tomados com as refeições.

#### ***Pacientes com insuficiência renal:***

Não é necessário ajuste posológico em presença de insuficiência renal leve a moderada, uma vez que a dose máxima tolerada é ajustada individualmente.

Não há experiência em pacientes com insuficiência renal grave (creatinina sérica  $\geq 250 \mu\text{mol/L}$ ), pelo que não se recomenda a utilização de nebivolol nestes pacientes.

#### ***Pacientes com insuficiência hepática:***

A informação disponível relativa à pacientes com insuficiência hepática é limitada. Por isso, o uso de Nebilet nestes pacientes está contraindicado.

#### ***Idosos:***

Não é necessário ajustamento posológico uma vez que a dose máxima tolerada é ajustada individualmente.

#### ***Crianças e adolescentes:***

Não existem estudos específicos em crianças e adolescentes. Por isso, não se recomenda o seu uso em crianças e adolescentes.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas estão listadas em separado para a hipertensão e para a IC devido às diferenças existentes nas doenças subjacentes.

### Hipertensão

As reações adversas relatadas, que são na maioria dos casos de intensidade leve a moderada estão sumarizadas no seguinte Quadro e ordenadas pela sua frequência:

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Comum (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Incomum (<math>\geq 1/1000</math> a <math>\leq 1/100</math>)</b>	<b>Muito rara (<math>\leq 1/10.000</math>)</b>	<b>Desconhecido</b>
<b>Doenças do sistema imunológico</b>				edema angioneurótico, hipersensibilidade
<b>Doenças psiquiátricas</b>		pesadelos, depressão		
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	cefaleias, tonturas, parestesia.		síncope	
<b>Afeções oculares</b>		diminuição da visão		
<b>Cardiopatias</b>		bradicardia, insuficiência cardíaca, redução da condução AV/bloqueio AV		
<b>Vasculopatias</b>		hipotensão, claudicação intermitente		
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	dispneia	broncospasmo		
<b>Doenças gastrintestinais</b>	obstipação, náusea e diarreia	dispepsia, flatulência, vômitos		
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		prurido, erupção eritematosa	agravamento da psoríase	
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>		impotência		
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	fadiga, edema			

Com alguns bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos foram ainda relatadas as seguintes reações adversas: alucinações, psicose, confusão, extremidades frias/cianóticas, fenômeno de Raynaud, olhos secos e toxicidade óculo-mucocutânea.

### Insuficiência cardíaca

A informação disponível sobre as reações adversas em pacientes com IC provém de um ensaio clínico controlado com placebo que envolveu 1067 pacientes medicados com nebivolol e 1061 pacientes a receber placebo. Neste estudo, 449 pacientes medicados com nebivolol (42,1%) relataram reações adversas possivelmente relacionadas com a terapêutica, comparativamente com 334 pacientes tratados com placebo (31,5%). As reações adversas mais frequentes nos pacientes medicados com nebivolol foram bradicardia e tonturas, ocorrendo ambas em aproximadamente 11% dos pacientes. A frequência das reações nos pacientes que receberam placebo foi aproximadamente 2% e 7%, respectivamente.

Foram relatadas as seguintes incidências para reações adversas (possivelmente relacionadas com o medicamento) e que são consideradas especificamente relevantes no tratamento da insuficiência cardíaca:

- O agravamento da insuficiência cardíaca ocorreu em 5,8% de pacientes que tomaram nebivolol contra 5,2% de pacientes que tomaram placebo.
- A hipotensão postural foi relatada em 2,1% de pacientes que tomaram nebivolol contra 1,0% de pacientes que tomaram placebo.
- A intolerância ao medicamento ocorreu em 1,6% de pacientes que tomaram nebivolol contra 0,8% de pacientes que tomaram placebo.
- Bloqueio átrio-ventricular de primeiro grau ocorreu em 1,4% de pacientes que tomaram nebivolol contra 0,9% de pacientes que tomaram placebo.
- Edema dos membros inferiores foi relatado em 1,0% de pacientes que tomaram nebivolol contra 0,2% de pacientes que tomaram placebo.

Os seguintes efeitos adversos foram identificados através de notificação espontâneas sem estimar sua frequência ou estabelecer uma relação causal com o uso de Nebilet: função hepática anormal (incluindo aumento de TGO, TGP e bilirrubina), edema pulmonar agudo, insuficiência renal aguda, infarto do miocárdio, sonolência e trombocitopenia.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE.

Não existem dados disponíveis relativos à superdosagem com Nebilet.

### *Sintomas:*

Os sintomas de superdosagem com  $\beta$ -bloqueadores são: bradicardia, hipotensão, broncospasmo e insuficiência cardíaca aguda.

### *Tratamento:*

Se ocorrer overdose o tratamento deve ser interrompido e medidas de suporte gerais, baseadas na farmacologia dos beta-bloqueadores devem ser consideradas para os casos de insuficiência cardíaca congestiva (uso de digitálicos e diuréticos) e broncoespasmos (uso de aminofilina ou beta2-agonista inalatório).

Em caso de superdosagem ou de hipersensibilidade, o paciente deve ser mantido sob rigorosa vigilância e ser tratado numa unidade de cuidados intensivos. Devem ser determinados os níveis de glicose no sangue. A absorção de qualquer porção do fármaco ainda presente no trato gastrointestinal deve ser

evitada por lavagem gástrica, administração de carvão ativado e de um laxante. Pode ser necessário instituir respiração artificial. A bradicardia ou as reações vagais extensas devem ser tratadas por administração de atropina ou metilatropina. A hipotensão e o choque devem ser tratados com plasma/substitutos do plasma e, se necessário, com catecolaminas. O efeito  $\beta$ -bloqueador pode ser neutralizado pela administração intravenosa lenta de cloridrato de isoprenalina, começando com uma dose de aproximadamente 5  $\mu\text{g}/\text{minuto}$ , ou dobutamina, começando com uma dose de 2,5  $\mu\text{g}/\text{minuto}$ , até ter se obter o efeito desejado. Em casos refratários a isoprenalina, pode ser associada com dopamina. Se ainda não se produzir o efeito desejado, pode ser considerada a administração intravenosa de 50-100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de glucagon. Se necessário, a injeção pode ser repetida dentro de uma hora, e ser seguida, por uma infusão i.v. de glucagon na dose de 70  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Em casos extremos de bradicardia resistente ao tratamento pode-se colocar um marcapasso.

Devido a alta ligação à proteína, não se espera que hemodiálise aumente a excreção de nebivolol.

Nos casos de intoxicação, onde existam sintomas de choque, o tratamento deve ocorrer por períodos consistentes com a meia-vida efetiva do nebivolol (12-19 horas).

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### **DIZERES LEGAIS**

MS – 1.0974.0211

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Junior - CRF-SP nº 5143

Importado e distribuído por:

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Av Paulo Ayres 280

Taboão da Serra SP 06767-220

SAC 0800 724 6522

CNPJ 49.475.833/0001-06

Indústria Brasileira

Fabricado e Embalado por:

Menarini – Von Heyden GmbH

Dresden, Alemanha

Licenciado pela Menarini, Florença (Itália), sob licença de Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, Bélgica.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**



### Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/07/2014	--	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: Como este medicamento funciona? / Quando não devo usar este medicamento? / O que devo fazer saber antes de usar este medicamento? / Quais os males que este medicamento pode me causar?  VPS: Resultados de eficácia, Características Farmacológicas, Contraindicações, Advertências e Precauções, Interações medicamentosas, Posologia e modo de usar, Reações adversas e Superdose	VP/VPS	5 mg: 7, 28 e 56 comprimidos

26/06/2014	0504002/14-7	10458 – NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	VP/VPS	5 mg: 7, 28 e 56 comprimidos
------------	--------------	---	-----	-----	-----	-----	----------------	--------	---------------------------------