

cloridrato de nebivolol

Comprimidos – 5 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

cloridrato de nebivolol
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de nebivolol
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 5 mg: embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de cloridrato de nebivolol 5 mg 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: lactose monoidratada, amido, croscarmelose sódica, hipromelose, celulose microcristalina, dióxido de silício (coloidal) e estearato de magnésio.

II- 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 ≥ 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.

O cloridrato de nebivolol aumentou significativamente a fração de ejeção ventricular esquerda, volume sistólico, débito cardíaco e volume diastólico final. O cloridrato de nebivolol diminuiu a resistência periférica e manteve o débito cardíaco por um volume sistólico aumentado.^{1,2}

O cloridrato de 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.^{3,4}

O cloridrato de 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.^{5,6}

O cloridrato de nebivolol reduz a pressão arterial diastólica e sistólica e a hipertrofia ventricular esquerda (LHV).⁷ 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. O nebivolol causa melhora hemodinâmica, tanto em pacientes hipertensos com insuficiência cardíaca diastólica, quanto em pacientes com cardiomiopatia dilatada.^{8,9}

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

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.¹¹

O estudo SENIORS (Estudo dos Efeitos da Intervenção com nebivolol nos Desfechos e Rehospitalização 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 significantemente o tempo de ocorrência de mortes ou hospitalizações por motivos cardiovasculares.¹²

- 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 β 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 β -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 β -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, Dumitrescu 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. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cloridrato de nebivolol contém o princípio ativo nebivolol, um medicamento com atividade cardiovascular que apresenta um duplo mecanismo de ação: é um β -bloqueador de terceira geração, combinando um bloqueio seletivo de receptor β 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 antagonista β -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 antagonismo 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 antagonistas dos receptores β_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 β -bloqueadores clássicos devido à sua alta seletividade por β_1 -adrenoceptores. Nebivolol é um agente β_1 -bloqueador competitivo e altamente seletivo. A cardiosseletividade do nebivolol foi avaliada *in vitro* por estudos de ligação à β_1 e β_2 em comparação com outros agentes β -bloqueadores. A seletividade por β_1 reside no d-enantiômero, ao passo que o l-enantiômero mostrou a mais baixa afinidade e nenhuma seletividade pelos β_1 -receptores. A alta seletividade pelos receptores β_1 -adrenérgicos do nebivolol foi também demonstrada pela relação de ligação de receptores β_2/β_1 , muito maior do que para muitos outros agentes β -bloqueadores. No miocárdio humano, a seletividade por β_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 β -bloqueadores que pode alterar a qualidade de vida.

A elevada β_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 influí 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 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 ou doença cardíaca.

Propriedades farmacocinéticas

Ambos os enantiômeros do nebivolol são rapidamente absorvidos após administração oral, atingindo concentração plasmática de pico no período de $\frac{1}{2}$ - 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 hidroxi-metabólitos ativos. O nebivolol é metabolizado através de hidroxilação alicíclica e aromática, N-desalquilação e glucuronidação; além disso, formam-se glucuronidos dos hidroxi-metabólitos. 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 hidróxi-metabólito ativo;

a hidroxilação aromática é deficiente nos MPs e ativa nos EMs. 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 necessário 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 hidroxi-metabólitos 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 hidroxi-metabólitos. 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-severa foi semelhante àquela em sujeitos de pesquisa saudáveis; 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 β -bloqueadores, cloridrato de nebivolol está contraindicado nas seguintes situações:

- Doença do nódulo sinusal, incluindo o bloqueio sino-auricular;
- Bloqueio cardíaco do segundo e terceiro grau (sem marcapasso);
- História de broncoespasmo e asma brônquica;
- 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 antagonistas β -adrenérgicos.

Anestesia:

A manutenção do bloqueio β reduz o risco de arritmias durante a indução e intubação. Quando se decide interromper um bloqueio β na preparação para uma cirurgia, a terapêutica com um antagonista β -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 antagonistas β -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 antagonista β -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 antagonistas β -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 antagonistas β -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 β -bloqueadores sobre o tempo de condução;
- em pacientes com angina de Prinzmetal devida à vasoconstrição da artéria coronária mediada pelo receptor α : os antagonistas β -adrenérgicos podem aumentar o número e a duração dos ataques anginosos.

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

Metabólico / Endocrinológico:

O cloridrato de nebivolol 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 hipoglicemias (taquicardia, palpitações).

Os β -bloqueadores podem mascarar os sintomas de taquicardia no hipertireoidismo. A suspensão abrupta pode intensificar os sintomas.

Respiratório:

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

Outros:

- Pacientes com história de psoríase só devem tomar antagonistas β -adrenérgicos após cuidadosa ponderação.
- Os antagonistas β -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.

Este medicamento contém LACTOSE.

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 cloridrato de nebivolol 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 desnecessários.

Gravidez:

O nebivolol apresenta efeitos farmacológicos que podem causar efeitos prejudiciais na gravidez e/ou no feto/recém-nascido. Em geral, os β -bloqueadores reduzem a perfusão placentária, fato que pode estar associado com o atraso de crescimento, morte intra-uterina, aborto ou parto prematuro. Podem ainda ocorrer efeitos adversos (como hipoglicemia e bradicardia) no feto ou no recém-nascido. Se o tratamento com β -bloqueadores for necessário, é preferível selecionar os bloqueadores β -adrenérgicos β 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 monitorados. Em caso de efeitos prejudiciais na gravidez ou no feto, deve ser considerado um tratamento alternativo. Os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorados. 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. Informe imediatamente seu médico 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 β -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.

Geriatria (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 cloridrato de nebivolol nestes pacientes está contraindicado.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.

As interações seguintes são as geralmente aplicáveis aos antagonistas β -adrenérgicos.

Associações não recomendadas

- Antiarrítmicos de classe I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecaínida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): o efeito no tempo da condução atrioventricular pode ser potencializado e o efeito inotrópico negativo aumentado.
- Antagonistas dos canais de cálcio tipo verapamil/diltiazem: influência negativa na contratilidade e condução aurículo-ventricular. A administração intravenosa de verapamil em pacientes tratados com β -bloqueadores pode levar a uma hipotensão profunda e bloqueio atrioventricular.

- 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 β -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 atrioventricular pode ser potencializado.
- Anestésicos-halogenados voláteis: o uso concomitante de antagonistas β -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 β -bloqueador. O anestesista deve ser informado sempre que o paciente estiver tomando cloridrato de nebivolol.
- 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 atrioventricular. Ensaios clínicos com nebivolol não mostraram evidência clínica de interação. O nebivolol não influencia a cinética da digoxina.
- Antagonistas do cálcio do tipo dihidropiridina (anlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino): 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, antidepressivos (tricíclicos, barbitúricos e fenotiazinas): o uso concomitante pode potencializar o efeito hipotensor dos beta-bloqueadores (efeito aditivo).
- Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs): não produzem efeito na diminuição da pressão arterial produzida pelo nebivolol.
- Agentes simpaticomiméticos: o uso concomitante pode neutralizar o efeito dos antagonistas β -adrenérgicos. Os agentes β -adrenérgicos podem conduzir a uma atividade α -adrenérgica não oposta dos agentes simpaticomiméticos com efeitos α e β -adrenérgicos (risco de hipertensão, bradicardia grave e bloqueio cardíaco).

Apesar de estudo pré-clínico demonstrar que o inibidor da fosfodiesterase tipo 5 sildenafile 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 sildenafile no sangue e maior risco de hipotensão.

Interações farmacocinéticas:

Uma vez que o metabolismo do nebivolol envolve a isoenzima CYP2D6, a coadministração 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 coadministração de cimetidina aumenta os níveis plasmáticos de nebivolol, sem alterar o efeito clínico. A coadministração de ranitidina não afeta a farmacocinética do nebivolol. Desde que cloridrato de nebivolol 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:

O cloridrato de nebivolol 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

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua 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.

O cloridrato de nebivolol 5 mg: comprimido branco a quase branco, redondo, biconvexo, sulcado em cruz em um dos lados e liso do outro lado.

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 1 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 β-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 cloridrato de nebivolol 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 cloridrato de nebivolol 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 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 ajustamento 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 cloridrato de nebivolol.

O ajustamento 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 por médico, durante pelo menos 2 horas, a fim de assegurar que o estado clínico do paciente se mantém 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 ajustamento posológico, em caso de agravamento da 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 atrioventricular).

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 ajustamento 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 a pacientes com insuficiência hepática é limitada. Por isso, o uso de cloridrato de nebivolol 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.

O cloridrato de nebivolol 5mg pode ser partido. Este medicamento não pode ser mastigado.

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:

Classes de Sistemas de órgãos	Comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Incomum ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$)	Muito rara ($\leq 1/10.000$)	Desconhecido
Doenças do sistema imunológico				edema angioneurótico, hipersensibilidade
Doenças psiquiátricas		pesadelos, depressão		
Doenças do sistema nervoso	cefaleias, tonturas, parestesia.		síncope	
Afecções oculares		diminuição da visão		
Cardiopatias		bradicardia, insuficiência cardíaca, redução da condução AV/bloqueio AV		
Vasculopatias		hipotensão, claudicação intermitente		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	dispneia	broncoespasmo		
Doenças gastrintestinais	obstipação, náusea e diarreia	dispepsia, flatulência, vômitos		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		prurido, erupção eritematosa	agravamento da psoríase	

Doenças dos órgãos genitais e da mama		impotência		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	fadiga, edema			

Com alguns antagonistas β -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 recebendo 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 atrioventricular 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 cloridrato de nebivolol: função hepática anormal (incluindo aumento de TGO, TGP e bilirrubina), edema pulmonar agudo, insuficiência renal aguda, infarto do miocárdio, sonolência e trombocitopenia.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <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 cloridrato de nebivolol.

Sintomas:

Os sintomas de superdosagem com β -bloqueadores são: bradicardia, hipotensão, broncoespasmo e insuficiência cardíaca aguda.

Tratamento:

Se ocorrer superdosagem, 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 gastrintestinal 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 β -bloqueador pode ser neutralizado por administração intravenosa lenta de cloridrato de isoprenalina, começando com uma dose de aproximadamente 5 μ g/minuto, ou dobutamida, começando com uma dose de 2,5 μ g/minuto, até ter sido obtido 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 μ g/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 μ g/kg/h. Em casos extremos de bradicardia resistente ao tratamento pode- se colocar um marca-passo.

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.

III-DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0054

Farmacêutica Responsável: Dra. Cintia M. Ito Sakaguti - CRF-SP nº 31.875

Fabricado por:

Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Indrad - Índia

Importado por:

Torrent do Brasil Ltda.

Av. Tamboré, 1180 - Módulo A5

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800.7708818

Esta bula foi aprovada em 18/08/2014.



Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
18/08/2014	Versão Atual	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimido 5 mg: embalagens com 7, 30 e 60 comprimidos.
30/07/2014	0616123/14-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	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	Comprimido 5 mg: embalagens com 7, 30 e 60 comprimidos.
16/07/2014	0569313/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário.	VP e VPS	Comprimido 5 mg: embalagens com 7, 30 e 60 comprimidos.