

**cloridrato de nebivolol**

**GERMED FARMACÊUTICA LTDA**

**Comprimido**

**5 mg**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de nebivolol

“Medicamento Genérico, Lei n.º. 9.787, de 1999”

### APRESENTAÇÕES

Comprimido de 5 mg. Embalagem contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ou 500\* unidades.

\*Embalagem hospitalar

### USO ORAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 5 mg contém:

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

excipiente\*\* q.s.p.....1 com

\*equivalente a 5 mg de nebivolol: 2,5 mg de d-nebivolol e 2,5 mg de l-nebivolol.

\*\*lactose monoidratada, amido, croscarmelose sódica, hipromelose, celulose microcristalina, dióxido de silício 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  $\geq 70$  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.

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

O 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>

O 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>

O 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.

O 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. O 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. O nebivolol prolongou significativamente o tempo de ocorrência de mortes ou hospitalizações por motivos cardiovasculares.<sup>12</sup>

### Referências bibliográficas

- 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**

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 do receptor beta, competitivo e seletivo: este efeito é atribuído ao d-enantiômero.
- tem propriedades vasodilatadoras leves devido a 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 sistólico. 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 que é reduzida em pacientes com disfunção endotelial.

O nebivolol difere dos betabloqueadores clássicos devido à sua alta seletividade por beta-1-adrenoceptores.

O nebivolol é um agente bloqueador beta-1 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 betabloqueadores. A seletividade por beta-1 reside no d-enantiômero, ao passo que o l-enantiômero mostrou a mais baixa afinidade e nenhuma seletividade pelos receptores beta-1. 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 betabloqueadores. 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 betabloqueadores que pode alterar a qualidade de vida.

A elevada seletividade beta-1 do nebivolol é responsável por seus efeitos desprezíveis na resistência das vias aéreas em seres humanos.

O nebivolol possui efeito vasodilatador mediado pelo óxido nítrico, isto foi demonstrado in vitro e in vivo em voluntários saudáveis e pacientes hipertensos. O 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 a 2 horas após a ingestão. A absorção de nebivolol não é afetada pelos alimentos, o nebivolol pode ser administrado durante ou fora das refeições.

O nebivolol é extensamente metabolizado, parcialmente em hidróxi-metabólitos ativos. O nebivolol é metabolizado pela hidroxilação alicíclica e aromática, N-desalquilação e glucuronidação. Além disso, formam-se glucuronidos dos hidróxi-metabólitos. O metabolismo do nebivolol por hidroxilação aromática é condicionado ao polimorfismo genético oxidativo dependente CYP2D6. A biodisponibilidade oral do nebivolol é, em média, de 12% nos metabolizadores rápidos e é virtualmente completa em metabolizadores lentos (MPs). No regime estacionário e para a mesma dose, o pico da concentração plasmática do nebivolol inalterado é cerca de 23 vezes mais elevada nos metabolizadores lentos 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. Por causa da variação nas taxas do metabolismo, a dose de nebivolol deve sempre ser ajustada aos requisitos individuais do paciente: metabolizadores pobres, portanto, podem necessitar de doses mais baixas.

Nos metabolizadores rápidos, a meia-vida de eliminação dos enantiômeros do nebivolol é em média, 10 horas. Nos metabolizadores lentos a meia-vida de eliminação é cerca de 3-5 vezes mais longa. Nos metabolizadores rápidos, os níveis plasmáticos do enantiômero R<sub>SSS</sub> são ligeiramente mais elevados do que os do enantiômero S<sub>RRR</sub>.

Nos metabolizadores lentos esta diferença é maior. Nos metabolizadores extensivos ou normais a meia-vida de eliminação dos hidróxi-metabólitos de ambos os enantiômeros é, em média, 24 horas e é duas vezes maior nos metabolizadores lentos.

Na maioria dos indivíduos (metabolizadores rápidos) o regime estacionário dos níveis plasmáticos é atingido em 24 horas para o nebivolol e em poucos dias para os hidróxi-metabólitos. As concentrações plasmáticas são proporcionais às doses entre 1 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 S<sub>RRR</sub>-nebivolol e de 97,9% para o R<sub>SSS</sub>-nebivolol.

Uma semana após a administração, 38% da dose é excretada na urina e 48% nas fezes. A excreção urinária de nebivolol inalterado é inferior a 0,5% da dose.

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

#### **Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos pré-clínicos não revelam riscos especiais, conforme os estudos convencionais de potencial genotóxico e carcinogênico.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes;
- Insuficiência ou função hepática diminuída;
- Insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogênico ou episódios de descompensação da insuficiência cardíaca que requerem terapêutica inotrópica por via I.V.

Adicionalmente, tal como outros agentes betabloqueadores, cloridrato de nebivolol é contraindicado nas seguintes situações:

- Doença do nó sinusal, incluindo o bloqueio sino-auricular;
- Bloqueio cardíaco de segundo e terceiro grau (sem marcapasso);
- História de broncoespasmo 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 betabloqueador 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 pela administração intravenosa de atropina.

**Cardiovascular:** Em geral, os bloqueadores beta-adrenérgicos não devem ser administrados em 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 distúrbios circulatórios periféricos (doença ou síndrome de Raynaud, claudicação intermitente), porque pode ocorrer agravamento dessas condições;
- em pacientes com bloqueio cardíaco de primeiro grau, devido ao efeito negativo dos betabloqueadores sobre o tempo de condução;
- em pacientes com angina de Prinzmetal devido 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:** cloridrato de nebivolol não interfere nos níveis de glicose em pacientes diabéticos. Contudo, deve-se usar com precaução em pacientes diabéticos, porque o nebivolol pode mascarar certos sintomas de hipoglicemia (taquicardia, palpitações).

Os betabloqueadores podem mascarar os sintomas de taquicardia no hipertireoidismo. 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 avaliação. 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.

**Atenção: contém lactose monoidratada. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

#### **Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Estudos farmacodinâmicos mostraram que cloridrato de nebivolol 5 mg não afeta a função psicomotora. Os pacientes que conduzem veículos ou trabalham com máquinas devem considerar 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 betabloqueadores 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 betabloqueadores for necessário, é preferível selecionar os bloqueadores beta-adrenérgicos beta-1 seletivos.

O 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.

**Categoria C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Lactação:** Estudos realizados em animais mostraram que o nebivolol é excretado no leite materno. Desconhece-se se o nebivolol é excretado no leite humano. A maioria dos betabloqueadores, especialmente os compostos lipofílicos como o nebivolol e os respectivos metabolitos ativos, passam para o leite em uma percentagem variável.

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

**Pediatria:** A eficácia e segurança de nebivolol em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foi estabelecida. Portanto, o uso em crianças e adolescentes não é recomendada. Não existem dados disponíveis.

**Geriatrics (idosos):** Em pacientes idosos pode ser necessário o ajuste da dose (vide “Posologia e Modo de Usar”).

**Insuficiência renal:** Em pacientes com insuficiência renal pode ser necessário o ajuste da dose (vide “Posologia e Modo de Usar”).

**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 seguintes interações são as geralmente aplicáveis aos bloqueadores beta-adrenérgicos.

### Associações não recomendadas

- Antiarrítmicos de classe I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): o efeito no tempo da condução atrioventricular pode ser potencializado e o efeito inotrópico negativo aumentado.
- Bloqueadores dos canais de cálcio, por exemplo verapamil/diltiazem: influência negativa na contratilidade e condução atrioventricular. A administração intravenosa de verapamil em pacientes tratados com betabloqueadores 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 betabloqueador, 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 bloqueadores beta-adrenérgicos e fármacos anestésicos pode reduzir a taquicardia reflexa e aumentar o risco de hipotensão. Como regra geral, evitar a interrupção brusca do tratamento com o betabloqueador. O médico deve ser informado sempre que o paciente estiver tomando cloridrato de nebivolol.
- fentanila: o uso concomitante com bloqueadores beta-adrenérgicos pode resultar em hipotensão grave.
- 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 adequadamente ajustada.

### 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.
- Bloqueadores 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 (fenotiazinas), antidepressivos tricíclicos e barbitúricos: o uso concomitante pode potencializar o efeito hipotensor dos betabloqueadores (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 bloqueadores beta-adrenérgicos. Os agentes beta-adrenérgicos podem conduzir a uma atividade alfa-adrenérgica não oposta dos agentes simpaticomiméticos com efeitos alfa e beta-adrenérgicos (risco de hipertensão, bradicardia grave e bloqueio cardíaco). Apesar do 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, pois pode resultar na redução da concentração da sildenafil 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 como paroxetina, fluoxetina, tioridazina e quinidina, podem levar a um aumento dos níveis plasmáticos de nebivolol associado ao aumento do risco 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 junto as refeições e os antiácidos entre as mesmas, ambos os tratamentos podem ser prescritos simultaneamente.

A associação de nebivolol com nicardipino 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 alimentos ou em jejum. Tome 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.

Não houve alterações da glicemia notável.

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

**7- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Prazo de validade após partido:

1/2 dose: 24 horas;

1/4 dose: 72 horas.

**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.**

Características físicas e organolépticas:

Comprimido na cor branca, circular, plano, sulcado em cruz.

**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 ao final de 4 semanas.

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

Os betabloqueadores podem ser utilizados isolados ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos.

Até o momento, apenas foi observado um efeito anti-hipertensivo aditivo quando associado à 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, devido 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:**

A eficácia e segurança de nebivolol em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis. Portanto, o uso em crianças e adolescentes não é recomendado.

**Insuficiência cardíaca (IC)**

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

Os pacientes devem ter a insuficiência cardíaca estável, 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 dígitoxina 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 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, afim 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 da insuficiência cardíaca ou intolerância, recomenda-se em primeiro lugar a redução da dose de nebivolol ou a suspensão imediata, se for necessário (em caso de hipotensão grave, 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 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  $\geq 250 \mu\text{mol/L}$ ), portanto, não se recomenda o uso de nebivolol nestes pacientes.

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

A informação disponível sobre os pacientes com insuficiência hepática é limitada. Por isso, o uso de cloridrato de nebivolol nestes pacientes está contraindicado.

#### **Idosos:**

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

#### **Crianças e adolescentes:**

A eficácia e segurança de nebivolol em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foi estabelecida. Portanto, o uso em crianças e adolescentes não é recomendada. Não existem dados disponíveis.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas estão listadas em separado para hipertensão e para IC devido às diferenças existentes entre estas.

#### **Hipertensão**

As reações adversas relatadas, que são na maioria dos casos de intensidade leve a moderada, estão classificadas no 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	broncoespasmo		
<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	urticária
<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 a 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 crônica:

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

Os seguintes efeitos adversos foram identificados através de notificação espontânea 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 trombotopenia.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

Não existem dados disponíveis relativos à superdose com cloridrato de nebivolol.

### **Sintomas:**

Os sintomas de superdose com betabloqueadores são: bradicardia, hipotensão, broncoespasmo e insuficiência cardíaca aguda.

### **Tratamento:**

Se ocorrer superdose, o tratamento deve ser interrompido e devem ser consideradas medidas de suporte gerais, baseadas na farmacologia dos betabloqueadores para os casos de insuficiência cardíaca congestiva (uso de digitálicos e diuréticos) e broncoespasmos (uso de aminofilina ou beta-2 agonista inalatório).

Em caso de superdose 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 resíduo do medicamento ainda presente no trato gastrointestinal deve ser evitada por lavagem gástrica, administração de carvão ativado e 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 betabloqueador pode ser neutralizado pela administração intravenosa lenta de cloridrato de isoprenalina, começando com uma dose de aproximadamente 5 µg/minuto, ou dobutamina, começando com uma dose de 2,5 µg/minuto, até obter-se o efeito desejado. Em casos refratários

a isoprenalina, pode ser associada com dopamina. Se ainda não houver o efeito desejado, pode ser considerada a administração intravenosa de 50-100 µg/kg de glucagon. Se necessário, a injeção pode ser repetida dentro de uma hora, e ser seguida, se requerida, por uma infusão I.V. de glucagon na dose de 70 µg/kg/h. Em casos extremos de bradicardia resistente ao tratamento pode-se colocar um marcapasso.

Devido à alta ligação à proteína, não se espera que a 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**

Registro: 1.0583.0970

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 45.992.062/0001-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Produzido por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

Ou

Produzido por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Manaus/AM

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO**



**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 20/07/2023.**

**bula-prof-686429-GER-v2**

### Histórico de Alteração da 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	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/04/2020	1131720/20-5	GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimido de 5 mg. Embalagem contendo 7, 14, 28, 30,50, 56, 60, 90, 100 e 500* comprimidos. *Embalagem hospitalar.
19/04/2020	1494564/21-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS: Reações adversas (alerta VigiMed)	VPS	Comprimido de 5 mg. Embalagem contendo 7, 14, 28, 30,50, 56, 60, 90, 100 e 500* comprimidos. *Embalagem hospitalar.
09/12/2021	5076858/21-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/12/2021	4762211/21-3	10506 - GENÉRICO - Modificação Pós-Registro - CLONE	xxx	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 5 mg. Embalagem contendo 7, 14, 28, 30,50, 56, 60, 90, 100 e 500* comprimidos. *Embalagem hospitalar.
14/09/2022	4689987/22-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 5 mg. Embalagem contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
18/10/2023	1119640/23-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?  5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP  VPS	Comprimido de 5 mg. Embalagem contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar

-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? III- DIZERES LEGAIS	VP  VPS	Comprimido de 5 mg. Embalagem contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
							III - DIZERES LEGAIS		