

Nidib 5/10

Nebivolol 5/10 mg



Expendio bajo receta
Industria Argentina

Comprimidos birranurados

FORMULA:

Nidib 5:

Cada comprimido birranurado contiene:
Nebivolol HCl (equivalente a 5,00 mg de Nebivolol base) 5,45 mg. Excipientes: Ludipress (lactosa monohidrato: povidona; 93:7), croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido

Nidib 10:

Cada comprimido birranurado contiene:
Nebivolol HCl (equivalente a 10,0 mg de Nebivolol base) 10,9 mg. Excipientes: Cellactose 80 (lactosa monohidrato: polvo de celulosa; 75:25), croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Antihipertensivo. Bloqueante beta - adrenérgico selectivo.

INDICACIONES:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial, como monoterapia o en asociación con agentes antihipertensivos.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable, leve a moderada, en asociación con tratamientos convencionales en pacientes ≥ 70 años.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA:

Nebivolol se compone de una mezcla racémica de dos estereoisómeros, SRRR-nebivolol (o d-nebivolol) y RSSS-nebivolol (o l-nebivolol), y combina dos actividades farmacológicas:

- actúa como antagonista competitivo y selectivo de los receptores beta-adrenérgico, a través del enantiómero d-nebivolol.

- ejerce una leve acción vasodilatadora, debido a una interacción con la vía de L-arginina/óxido nítrico.

En pacientes metabolizadores rápidos, tratados con dosis ≥ 10 mg de nebivolol, la acción beta-bloqueante es selectiva sobre los receptores β_1 . En los pacientes metabolizadores lentos y con dosis más elevadas, nebivolol inhibe tanto los receptores β_1 como los β_2 .

Nebivolol carece de actividad simpaticomimética intrínseca y no posee acción estabilizadora de membrana. A dosis terapéuticas, nebivolol carece de acción α -bloqueante.

En individuos normotensos y en pacientes hipertensos, dosis únicas y repetidas de nebivolol reducen el ritmo cardíaco y la presión sanguínea en reposo y durante el ejercicio. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento crónico.

El nebivolol reduce la resistencia vascular periférica, durante el tratamiento agudo y crónico de pacientes hipertensos. A pesar de la reducción de la frecuencia cardíaca, la reducción del gasto cardíaco (tanto en reposo como durante el ejercicio) puede verse limitada debido a un aumento del volumen sistólico.

En pacientes hipertensos, nebivolol aumenta la respuesta vascular a acetilcolina mediada por óxido nítrico, la cual está disminuida en pacientes con disfunción endotelial.

FARMACOCINETICA

Absorción: después de la administración oral de nebivolol, ambos enantiómeros son rápida y extensamente absorbidos. La absorción no se ve afectada cuando se administra el producto con la comida.

Distribución: nebivolol se une aproximadamente en un 98% a proteínas plasmáticas (el enantiómero d-nebivolol un 98,1% y el enantiómero l-nebivolol un 97,9%).

Metabolismo: administrado por vía oral, el nebivolol sufre un extenso metabolismo hepático mediante hidroxilación alicíclica y aromática, N-desalquilación y glucuronidación con formación de metabolitos activos (hidroximetabolitos). El metabolismo de nebivolol que transcurre vía hidroxilación aromática a través de la isoenzima CYP2D6, está sujeto a polimorfismo genético.

La biodisponibilidad oral de nebivolol es del 12% en metabolizadores rápidos y virtualmente completa en metabolizadores lentos. La C_{max} de la suma de nebivolol inalterado y sus metabolitos activos es 1,3 a 1,4 veces superior en metabolizadores lentos que en metabolizadores rápidos. Debido a estas variaciones del metabolismo, las dosis de nebivolol deben ajustarse de forma individual a los requerimientos del paciente: metabolizadores lentos pueden requerir dosis inferiores.

La vida media de eliminación de los enantiómeros de nebivolol es de aproximadamente 10 horas en metabolizadores rápidos y de 3 a 5 veces más prolongada en metabolizadores lentos.

La vida media de eliminación de los hidroximetabolitos es de 24 horas para metabolizadores rápidos y unas 2 veces superior en metabolizadores lentos.

En metabolizadores rápidos, los niveles plasmáticos en estado

estacionario se alcanzan a las 24 horas para nebivolol y en pocos días para los hidroximetabolitos.

Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis entre 1 y 30 mg. La farmacocinética del nebivolol no es afectada por la edad.

Eliminación: luego de la administración oral de una dosis de nebivolol radiomarcado, la recuperación de la dosis en metabolizadores rápidos fue 38% por orina y 44% por heces, mientras que en metabolizadores lentos fue 67% por orina y 13% por heces. La eliminación es casi completamente en forma de metabolitos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B), la concentración plasmática y el ABC del isómero d-nebivolol, aumentan 3 y 10 veces, respectivamente, y el clearance aparente disminuye un 86%.

Insuficiencia renal: luego de una dosis única de 5 mg de nebivolol, el clearance aparente en pacientes con insuficiencia renal leve se mantuvo sin cambios, en pacientes con insuficiencia renal moderada la reducción fue insignificante y en pacientes con insuficiencia renal severa el clearance se redujo un 53%.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Hipertensión arterial:

Adultos: la dosis recomendada para el inicio del tratamiento es de 5 mg en una única toma diaria, preferentemente a la misma hora del día. Esta dosis es la adecuada en la mayoría de los pacientes. No obstante, de ser necesario, las dosis pueden incrementarse posteriormente, a intervalos no menores de dos semanas, hasta un máximo de 40 mg.

El descenso de la presión arterial se evidencia luego de 1 o 2 semanas de tratamiento. En algunos casos, el efecto óptimo se alcanza luego de 4 semanas de tratamiento.

Insuficiencia cardíaca crónica:

Los pacientes a tratar deben presentar una insuficiencia cardíaca crónica estable, sin episodio agudo durante las últimas 6 semanas. En aquellos pacientes que reciban diuréticos, digoxina, inhibidores de la ECA o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida 2 semanas antes del inicio del tratamiento con nebivolol. El tratamiento debe iniciarse con un aumento gradual de la dosis hasta alcanzar la dosis óptima e individual de mantenimiento. El aumento de dosis se realizará a intervalos semanales o bisemanales según la tolerabilidad del paciente.

Esquema de titulación: iniciar el tratamiento con 1,25 mg de nebivolol una vez al día, durante dos semanas. Si esta dosis es bien tolerada la misma puede aumentarse a 2,5 mg una vez al día, seguido de 5 mg una vez al día, y posteriormente 10 mg una vez al día. La dosis debe ser aumentada hasta el máximo nivel tolerado por el paciente. Se recomienda una dosis máxi-

ma de 10 mg de nebivolol una vez al día. Al comenzar el tratamiento en cada aumento de dosis, durante un período de al menos 2 horas, el paciente debe ser examinado por el médico para verificar su estabilidad clínica (especialmente con respecto a la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, alteraciones de la conducción, signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca). La aparición de acontecimientos adversos en los pacientes puede impedir que éstos reciban la dosis máxima recomendada, pudiendo ocasionalmente ser necesario (en caso de hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo aurículo-ventricular) disminuir la dosis de nebivolol o interrumpir transitoriamente el tratamiento.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con nebivolol es generalmente un tratamiento de larga duración. No se recomienda interrumpir bruscamente el tratamiento con nebivolol, ya que esto podría llevar a un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca. Si fuera necesario suspender el tratamiento, se aconseja una reducción progresiva de la dosis a la mitad semanalmente.

Pacientes con insuficiencia renal: se recomienda una dosis inicial de 2,5 mg una vez al día. Si fuera necesario, la dosis puede ser incrementada a 5 mg.

Pacientes con insuficiencia hepática: en pacientes con deterioro hepático moderado, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg una vez al día. Si fuera necesario, la dosis puede ser incrementada a 5 mg. Nebivolol no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo tanto, la administración en esta población está contraindicada.

Ancianos: en pacientes mayores de 65 años, se recomienda una dosis inicial de 2,5 mg una vez al día. Si fuera necesario, la dosis puede ser incrementada a 5 mg. Sin embargo, dada la limitada experiencia con pacientes mayores de 75 años, en este grupo etario la administración se debe realizar con precaución y un cuidadoso monitoreo del paciente.

Niños y adolescentes: no se han realizado estudios en niños y adolescentes. Por consiguiente no se recomienda el uso en este grupo etario.

Metabolizadores lentos de la enzima CYP2D6: no se requiere un ajuste de la dosis.

Modo de administración:

Los comprimidos pueden administrarse con las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los componentes del producto. Bloqueo aurículo-ventricular de segundo y tercer grado (sin marcapasos). Bradicardia (frecuencia cardíaca menor a 50 latidos por minuto). Shock cardiogénico. Insuficiencia cardíaca descompensada (clase IV NYHA). Enfermedad del nódulo sinusal (sin marcapasos). Insuficiencia hepática severa (Child Pugh > B).

Embarazo. Lactancia. Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial. Feocromocitoma no tratado. Acidosis metabólica. Hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mmHg). Alteraciones graves de la circulación periférica.

ADVERTENCIAS:

Interrupción abrupta del tratamiento: en los pacientes que sufren enfermedad de las arterias coronarias, el tratamiento con nebivolol no debe interrumpirse abruptamente. Se han reportado casos de exacerbación severa de angina, infarto de miocardio y arritmias ventriculares en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias luego de la interrupción abrupta del tratamiento con beta-bloqueantes.

Si se plantea la discontinuación del tratamiento con nebivolol, se recomienda reducir la posología en forma progresiva durante una a dos semanas y aconsejar a los pacientes que minimicen la actividad física. Si la angina empeora o si se desarrolla una insuficiencia coronaria aguda, se debe recomenzar rápidamente el tratamiento con nebivolol al menos en forma temporal.

Broncoespasmo: los pacientes con broncoespasmo no deberían en general recibir beta-bloqueantes. Sin embargo, nebivolol puede usarse con precaución en aquellos que no responden o no toleran otros agentes antihipertensivos. Se recomienda administrar la mínima dosis efectiva y reducir la dosis ante la menor evidencia de broncoespasmo.

Anestesia y cirugía mayor: se ha asociado un mayor riesgo de infarto de miocardio y dolor de pecho con la interrupción del tratamiento beta-bloqueante. Por lo tanto, es aconsejable en general que los pacientes que deban ser intervenidos quirúrgicamente continúen el tratamiento con nebivolol durante todo el período peri-operatorio. Cuando se les administren agentes anestésicos que deprimen la función miocárdica (éter, ciclopropano y tricloroetileno), los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados, debido al riesgo de sinergismo de los efectos inotrópicos negativos e hipotensores.

Diabetes e hipoglucemia: el bloqueo beta-adrenérgico no selectivo puede potenciar el efecto hipoglucemiante inducido por la insulina y retrasar la recuperación de los niveles séricos de glucosa. Se desconoce si nebivolol tiene éstos efectos. No obstante, el producto se debe administrar con precaución en pacientes diabéticos ya que nebivolol puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia (particularmente taquicardia).

Tirotoxicosis: al igual que otros agentes beta-bloqueantes, nebivolol puede enmascarar los síntomas de hipertiroidismo tales como la taquicardia. La interrupción abrupta del tratamiento puede conducir a una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o puede precipitar una crisis tiroidea.

Enfermedad vascular periférica: los beta-bloqueantes pueden precipitar o agravar los síntomas de una insuficiencia arterial en pacientes con una vasculopatía periférica.

PRECAUCIONES:

Función renal: el clearance renal del nebivolol está disminuido en pacientes con insuficiencia renal severa. No se ha estudiado el tratamiento con nebivolol en pacientes sometidos a diálisis (Véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Función hepática: el metabolismo de nebivolol está disminuido en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado el tratamiento con nebivolol en pacientes con deterioro hepático severo (Véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Reacciones alérgicas: al igual que con otros beta-bloqueantes existe riesgo de un aumento de sensibilidad frente a diferentes alérgenos o del agravamiento de las reacciones anafilácticas. Aquellos pacientes con historia clínica de reacción anafiláctica grave ante diversos alérgenos pueden ser más propensos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis de epinefrina habitualmente usadas para tratar las reacciones alérgicas.

Feocromocitoma: en pacientes con feocromocitoma o sospecha de feocromocitoma, iniciar el tratamiento con un alfa-bloqueante antes que cualquier beta-bloqueante.

Efectos Cardiovasculares: en general, los beta-bloqueantes no se deben utilizar en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado. En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con beta-bloqueantes debe discontinuarse gradualmente, por ej. durante 1-2 semanas. Si fuera necesario, debe iniciarse al mismo tiempo, una terapia de sustitución para prevenir la exacerbación de la angina de pecho.

Los beta-bloqueantes pueden inducir bradicardia. Si la frecuencia del pulso desciende por debajo de 50 - 55 latidos/minuto en reposo y/o si el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, se debe reducir la dosis.

Como otros beta-bloqueantes, nebivolol debe emplearse con precaución:

- en pacientes con bloqueo aurículo-ventricular de primer grado, debido al efecto negativo de los beta-bloqueantes en el tiempo de conducción.

- en pacientes con angina de Prinzmetal, debido a vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor alfa: los beta-bloqueantes pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina.

La combinación de nebivolol con antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo y diltiazem, con medicamentos antiarrítmicos de Clase I, y con medicamentos antihipertensivos de acción central, generalmente no está recomendada.

Psoriasis: en los pacientes con historia reconocida de psoriasis o con antecedentes familiares de psoriasis la administración de beta-bloqueantes puede agravar los síntomas de esta afección o inducir erupciones cutáneas semejantes. En estos casos deberá evaluarse cuidadosamente la relación riesgo - beneficio.

Embarazo y lactancia: los estudios realizados en animales han

mostrado efectos adversos en el feto y no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En experimentos en animales se ha observado que el nebivolol y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna, por lo que no se recomienda su administración durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducción: ocasionalmente se han descrito efectos secundarios tales como mareos o fatiga, que deben ser considerados en pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental.

Interacciones medicamentosas

Inhibidores del CYP2D6: la interacción de nebivolol con inhibidores del CYP2D6 (como quinidina, propafenona, fluoxetina, paroxetina) puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol, lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia severa y reacciones adversas.

Antihipertensivos y drogas con acción hipotensora: la administración conjunta con nebivolol puede potenciar el efecto hipotensor.

Agentes depletores de las catecolaminas: la terapéutica simultánea con reserpina o inhibidores de la MAO puede originar la potenciación del efecto hipotensor y/o bradicardia severa.

Clonidina: la administración concomitante de clonidina y agentes beta-bloqueantes puede potenciar el efecto hipotensor y la disminución del ritmo cardíaco. El tratamiento combinado con nebivolol y clonidina debe suspenderse gradualmente retirando el nebivolol con varios días de antelación a clonidina.

Fármacos que disminuyen la conducción aurículo-ventricular (AV): en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva controlados con digitálicos, diuréticos e inhibidores de la ECA, nebivolol debe ser utilizado con precaución ya que tanto estos fármacos como el nebivolol disminuyen la conducción AV (sinergia de efectos).

Digoxina: nebivolol puede causar elevación clínicamente significativa de las concentraciones plasmáticas de la digoxina (15%). Ambos enlentecen la conducción AV. En consecuencia, se recomienda monitorear la concentración de digoxina durante el inicio, el ajuste de dosis y la discontinuación del tratamiento con nebivolol.

Antagonistas cálcicos: cuando se administran conjuntamente nebivolol y agentes bloqueantes de los canales de calcio -del tipo verapamilo, diltiazem-, se aconseja un cuidadoso control de la presión arterial y del ECG, dado que puede producirse un marcado descenso tensional, bradicardia u otros trastornos del ritmo cardíaco. Estos fármacos no deben administrarse por vía endovenosa durante el tratamiento con nebivolol ante el riesgo de depresión miocárdica.

Antiarrítmicos (Clase I y III): la co-administración con nebivolol puede potenciar el efecto sobre el tiempo de conducción AV y puede aumentar el efecto inotrópico negativo.

Inductores e inhibidores del metabolismo hepático: cimetidina aumenta los niveles plasmáticos de nebivolol.

Anestésicos generales: el uso concomitante de beta-bloqueantes y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. Ante la necesidad de someterse a la anestesia no deberá interrumpirse abruptamente el tratamiento con nebivolol, y será preciso informar al anestesista sobre esta medicación.

Insulina e hipoglucemiantes orales: los beta-bloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de la insulina y de los hipoglucemiantes orales. Los signos de hipoglucemia pueden quedar enmascarados, especialmente la taquicardia. En consecuencia, se recomienda monitorear la glucemia durante el tratamiento con nebivolol.

Antipsicóticos, antidepresivos (tríclicos, barbitúricos y fenotiazinas): el uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los beta-bloqueantes (efecto aditivo).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES): no afectan al efecto hipotensor del nebivolol.

La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afecta la farmacocinética de nebivolol.

Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina.

REACCIONES ADVERSAS:

Hipertensión:

La mayoría de las reacciones adversas que se comunicaron durante el tratamiento con nebivolol fueron de intensidad leve a moderada. Clasificadas por aparato y por frecuencia, las mismas comprenden:

Psiquiátricas: poco frecuentes: pesadillas, depresión.

Sistema nervioso: frecuentes: cefalea, vértigo, parestesias; muy raras: síncope.

Oculares: poco frecuentes: visión alterada.

Cardíacas: poco frecuentes: bradicardia, insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la conducción AV / bloqueo AV.

Vasculares: poco frecuentes: hipotensión, (aumento de) claudicación intermitente.

Respiratorias, torácicas y mediastínicas: frecuentes: disnea; poco frecuentes: broncoespasmo.

Gastrointestinales: frecuentes: estreñimiento, náuseas, diarrea; poco frecuentes: dispepsia, flatulencia, vómitos.

Piel y tejido subcutáneo: poco frecuentes: prurito, rash eritematoso; muy raras: agravamiento de la psoriasis.

Del aparato reproductor: poco frecuentes: impotencia.

Generales: frecuentes: cansancio, edema.

Las siguientes reacciones adversas se han observado también con algunos beta-bloqueantes: alucinaciones, psicosis, confusión, extremidades frías/cianóticas, fenómeno de Raynaud, sequedad de ojos y toxicidad óculo-mucocutánea de tipo praxolol.

Insuficiencia cardíaca crónica:

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en estudios clínicos controlados en pacientes tratados con nebivolol y con una incidencia superior al placebo, fueron bradicardia (11%) y mareos (11%).

Se han observado con incidencia > 1%, y con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con nebivolol que en el grupo placebo, las siguientes reacciones adversas: empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (5,8%), hipotensión postural (2,1%), intolerancia al medicamento (1,6%), bloqueo AV de primer grado (1,4%) y edema de las extremidades inferiores (1,0%).

SOBREDOSIFICACION:

Sintomatología: en caso de sobredosis puede sobrevenir: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipoglucemia y bloqueo aurículo-ventricular.

Tratamiento: además de los procedimientos generales, se impone el monitoreo y la corrección de los parámetros vitales (en unidad de terapia intensiva si fuera necesario). A poco de la ingesta, se puede proceder a un lavado de estómago o a la administración de carbón activado y un laxante. En función de la sintomatología presente pueden administrarse los siguientes fármacos:

- para bradicardia o reacciones vagas importantes, se administrará atropina o metiltropina. Si la bradicardia resiste a la terapia, deberá colocarse un marcapasos.

- para hipotensión o shock, debe administrarse con plasma/ sustitutos del plasma, y de ser necesario, catecolaminas.

- en caso de broncoespasmo, deben administrarse beta-simpaticomiméticos (en aerosol o intravenosos) o aminofilina intravenosa.

- para insuficiencia cardíaca congestiva, se deberá iniciar una terapia con glucósidos digitálicos y diuréticos. En ciertos casos considerar el uso de agentes inotrópicos y vasodilatadores.

- para hipoglucemia: administrar glucosa IV. Pueden requerirse dosis repetidas de glucosa IV o posiblemente glucagon.

- para bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado, se impone el monitoreo y tratamiento con una infusión de isoproterenol. Si el bloqueo resiste a la terapia, deberá colocarse un marcapasos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-2247/6666


Hospital Posadas:

(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACION:


Nidib 5:

Envases con 28 comprimidos birranurados.

 Comprimidos cuadrados planos birranurados, de color amarillo claro.

Nidib 10:

Envases con 28 comprimidos birranurados.

 Comprimidos cuadrados planos birranurados, de color blanco.

CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30 °C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.434

Director Técnico: Alejandro Herrman, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o efecto indeseable del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Última revisión: Mayo de 2013

 **Baliarda S.A.**
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

4208718