

COMPRIMIDOS
VIA ORAL

Etibloker® Nebivolol

Composición:

Cada comprimido de Etibloker® 5 contiene:
Nebivolol (como clorhidrato)5,0 mg.
Excipientes.....c.s.

Cada comprimido de Etibloker® 10 contiene:
Nebivolol (como clorhidrato)10,0 mg.
Excipientes.....c.s.

Mecanismo de Acción : Nebivolol es una mezcla racémica de los enantiómeros SR1R-nebivolol o d-nebivolol, y RSSS-nebivolol o l-nebivolol, que se diferencia de otros antagonistas beta por su perfil hemodinámico, ya que combina 2 acciones farmacológicas: antagonista selectivo de los receptores B1-adrenérgicos, efecto atribuido al enantiómero d, y acción vasodilatadora suave, debido a una interacción en la vía del óxido nítrico/L-arginina. Posee una mayor selectividad B1, comparado con atenolol y con los nuevos betabloqueantes, bisoprolol, celiprolol y carvedilol. Las dosis simples y repetidas de nebivolol, reducen la frecuencia cardíaca y la presión arterial en reposo y durante el ejercicio, tanto en personas normotensas como hipertensas. A dosis terapéuticas, carece de efecto antagonista sobre los receptores alfa. Estudios en animales, tanto in vitro como in vivo, han demostrado, que carece de actividad simpaticomimética intrínseca. Además, se ha comprobado, que este producto revierte la disfunción endotelial en pacientes hipertensos, al aumentar la producción endotelial de óxido nítrico, lo que ofrece una protección vascular adicional durante el tratamiento de la hipertensión.

Farmacocinética: Nebivolol es rápidamente absorbido después de la administración oral. Los alimentos no afectan su absorción. Ambos enantiómeros se unen preferentemente a la albúmina, en aproximadamente un 98%. Nebivolol es altamente metabolizado, formando glucuronidos de los metabolitos hidroxilados, algunos con actividad farmacológica. El metabolismo de nebivolol vía hidroxilación aromática, es dependiente del polimorfismo oxidativo genético, por lo que la biodisponibilidad es variable, desde un 12% en metabolizadores rápidos, hasta casi completa en metabolizadores lentos. Debido a las variaciones en el grado de metabolismo, la dosis debe ajustarse dependiendo de los requerimientos interindividuales. En metabolizadores rápidos, la vida media plasmática es de alrededor de 10 horas, aumentando a 3-5 veces en sujetos metabolizadores lentos. El 38% de la droga es excretada por la orina y 48% por las heces. La excreción urinaria de nebivolol en forma inalterada es menor a un 0,5%.

Indicaciones: *Hipertensión:* Tratamiento de la hipertensión esencial. *Insuficiencia cardíaca crónica (ICC):* Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable de leve a moderada, asociado a tratamiento estándar en pacientes ancianos de edad igual o mayor a 70 años.

Posología: La dosis se ajustará al criterio médico y a la respuesta individual de cada paciente. Como orientación, se aconseja: *Hipertensión: Adultos:* Un comprimido (5 mg) al día, preferiblemente tomado a la misma hora del día. El efecto de descenso de la presión arterial es evidente después de 1-2 semanas de tratamiento. En algunos casos, el efecto óptimo se alcanza sólo tras 4 semanas de tratamiento. *Posología en poblaciones especiales:* *Pacientes con insuficiencia renal:* En pacientes con insuficiencia renal, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede incrementarse a 5 mg. *Pacientes con insuficiencia hepática:* Los datos en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada, son limitados. Por consiguiente, la administración de nebivolol en estos pacientes está contraindicada.

Ancianos: En pacientes mayores de 65 años, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede ser incrementada a 5 mg. Sin embargo, dada la limitada experiencia con pacientes mayores de 75 años, en estos pacientes la administración se debe realizar con precaución, y se deben monitorizar de forma continua.

Niños: No se han realizado estudios en niños, por lo que no se recomienda su uso en este grupo etario.

Insuficiencia cardíaca crónica (ICC): En el momento de iniciar el tratamiento, la ICC debe estar estabilizada desde al menos 6 semanas antes, y la dosis de los medicamentos cardiovasculares concomitantes (diuréticos, digoxina, IECAs y/o ARA-2), debe haberse ajustado durante las 2 semanas previas. El nebivolol debe introducirse gradualmente, empezando con una dosis de 1,25 mg/día, que será elevada posteriormente (cada 1 o 2 semanas, según tolerancia) a dosis diarias de 2,5 mg, después 5 mg y finalmente 10 mg (dosis máxima recomendada). El inicio del tratamiento y cada aumento de dosis deben realizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la ICC durante un periodo de al menos 2 horas, vigilando la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, alteraciones de la conducción y signos de empeoramiento de la IC. En caso de empeoramiento de la IC o intolerancia, se recomienda primero reducir la dosis de nebivolol al escalón anterior, volviendo a elevarla cuando se estime oportuno. Si durante la titulación de la dosis aparece hipotensión severa, empeoramiento de la IC con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo aurículo-ventricular (AV), debe suspenderse el nebivolol. A la hora de retirar el tratamiento, la dosis también debe reducirse de forma escalonada, ya que la suspensión brusca puede provocar un agravamiento transitorio de la IC. **Poblaciones especiales:** No se requieren ajustes específicos (aparte de la titulación gradual ya descrita), en ancianos ni en casos de insuficiencia renal leve a moderada. Por el contrario, se encuentra contraindicado en casos de insuficiencia hepática, y no está recomendado en insuficiencia renal grave, adolescentes y niños.

Modo de Uso: Este producto se debe administrar por vía oral, todos los días a la misma hora, con un poco de agua, o algún otro líquido oral, independientemente o no de los alimentos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al nebivolol. Embarazo. Lactancia. Insuficiencia hepática o función hepática alterada, shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca no controlada, antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial, síndrome del nodo sinusal, bloqueo AV de segundo y tercer grado, enfermedades obstructivas de las vías aéreas, acidosis metabólica, feocromocitoma no tratado, bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 50 latidos/minuto previo al inicio de la terapia), hipotensión (presión arterial sistólica <90 mmHg), alteraciones graves de la circulación periférica.

Reacciones Adversas: A las dosis recomendadas, este medicamento es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas informadas durante el uso de nebivolol, en la mayoría de los casos fueron leves y transitorias, y se las puede clasificar según los aparatos afectados y su frecuencia: **Cardiovasculares:** Ocasionales: bradicardia, hipotensión, hipotensión postural. Raras: extremidades frías, dolor en las piernas y trastornos de la marcha por vasoconstricción a nivel de los miembros inferiores (claudicación intermitente), fatiga, edema en manos y pies, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, shock cardiogénico. **Gastrointestinales:** Ocasionales: diarrea, estreñimiento. Raras: flatulencia, náuseas, vómitos. **Sistema nervioso central y órganos de los sentidos:** Ocasionales: cefalea, mareos, parestias. Raras: disminución de la agudeza visual, estado depresivo, pesadillas. **Respiratorias:** Ocasionales: disnea. Raras: broncoespasmo. **Genitourinarias:** Ocasionales: impotencia sexual. **Hipersensibilidad:** Raras: erupción cutánea, exacerbación de psoriasis.

Precauciones y Advertencias: En general, los antagonistas beta-adrenérgicos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado. En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos debe ser discontinuado gradualmente (en 1-2 semanas). Si es necesario, la terapia de glucagón 70 µg/kg/h. En casos extremos de bradicardia resistente al sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina pectoris. Los antagonistas beta-adrenérgicos, pueden inducir bradicardia. Si el pulso desciende por debajo de 50 - 55 latidos/minuto en reposo, y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, se debe reducir la dosis. El bloqueo beta continuado reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación. Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá discontinuar el antagonista beta-adrenérgico al menos 24 horas antes. Se debe tener precaución con el uso de ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica. El paciente puede ser protegido frente a reacciones vagues, mediante

administración intravenosa de atropina. Los antagonistas beta-adrenérgicos deben emplearse con precaución en pacientes con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estas alteraciones; en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado a causa del efecto negativo de los betabloqueantes en el tiempo de conducción, y en pacientes con angina de Prinzmetal, debido a una vasoconstricción no contrastada y mediada por receptores de las arterias coronarias. Nebivolol no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. De todos modos, se debe tener precaución en pacientes diabéticos, ya que nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones). Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertiroidismo. Una supresión brusca de la medicación puede intensificar los síntomas. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los antagonistas beta-adrenérgicos, deben utilizarse con precaución, ya que se puede agravar la broncoconstricción. Los pacientes con historia de psoriasis, deberán tomar antagonistas beta-adrenérgicos solamente después de un estudio detallado. Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con nebivolol, requiere una monitorización regular. La interrupción del tratamiento, no debe realizarse bruscamente a menos que esté claramente indicado. Este medicamento contiene lactosa, por lo que los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Uso durante el Embarazo y la lactancia:

Embarazo: Nebivolol no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. En este caso, se debe monitorizar el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento del feto. En caso de efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, se debe considerar la administración de un tratamiento alternativo. El recién nacido debe ser estrictamente monitorizado. Durante los 3 primeros días, son esperables síntomas de hipoglucemia y bradicardia. **Lactancia:** Estudios en animales han demostrado que nebivolol se excreta por la leche materna. Se desconoce si este principio activo, se excreta por la leche humana. La mayoría de los beta-bloqueantes, particularmente los compuestos lipofílicos, como nebivolol y sus metabolitos activos, pasan a la leche materna en grado variable. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante la administración de nebivolol. **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o maquinarias:** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y el uso de maquinaria. Los estudios farmacodinámicos han demostrado que nebivolol, no afecta la función psicomotora. Cuando se conduzcan vehículos o se maneje maquinaria, los pacientes deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden aparecer mareos y fatiga.

Restricciones de Uso: Este producto se debe utilizar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal y hepática, depresión, enfermedad de Raynaud, asma y otras enfermedades broncopásticas. También en casos de hipertiroidismo, diabetes, tiorotxicosis, y en pacientes alérgicos, ya que puede intensificar la hipersensibilidad al polen y otras sustancias alérgicas.

Interacciones:

Combinaciones contraindicadas: *Floctafenina (AINE):* los betabloqueantes pueden impedir las reacciones cardiovasculares de compensación asociadas a la hipotensión o al shock que pueden inducirse por floctafenina. *Sulfopiridat (antipsicótico):* nebivolol no debe ser administrado de forma concomitante con sulfopiridat, ya que existe un mayor riesgo de arritmia ventricular.

Combinaciones no recomendadas: *Con Antiarrítmicos de Clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolona, flecaína, disopiramid, lidocaína, mexiletina, propafenona):* puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular, y puede aumentar el efecto inotrópico negativo. *Antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo / diltiazem:* influencia negativa sobre la contractibilidad y la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con betabloqueantes, puede desencadenar una profunda hipotensión y un bloqueo atrioventricular. *Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina):* el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central, puede empeorar la insuficiencia cardíaca, por un descenso del tono simpático a nivel central. Una interrupción brusca, particularmente si es previa a la discontinuación de un betabloqueante, puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Combinaciones que deben usarse con precaución: *Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (Amiodarona):* puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular. *Anestésicos líquidos volátiles halogenados:* El uso concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos y

anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. Como regla general, se debe evitar la interrupción repentina del tratamiento betabloqueante. El anestesiista debe ser informado cuando el paciente esté tomando nebivolol. **Insulina y fármacos anti diabéticos orales:** aunque nebivolol no afecta los niveles de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia). **Glucósidos digitálicos:** el uso concomitante, puede incrementar el tiempo de conducción atrioventricular. Los estudios clínicos con nebivolol no han mostrado ninguna evidencia clínica de interacción. Nebivolol no modifica la cinética de la digoxina. **Antagonistas del calcio del tipo de las dihidropiridinas (amodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino):** el uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro subsiguiente de la función ventricular sistólica, en pacientes con insuficiencia cardíaca. **Antipsicóticos, 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 reductor de la presión sanguínea del nebivolol. **Agentes simpaticomiméticos:** el uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas beta-adrenérgicos. **Otras interacciones:** Dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo del nebivolol, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina y quinidina, puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol, lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia intensa y reacciones adversas. La administración conjunta de cimetidina, incrementó los niveles plasmáticos de nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó la farmacocinética de nebivolol. Combinando nebivolol con nicardipina, se incrementaron ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico. La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida, no afectó la farmacocinética de nebivolol. Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina.****

Sobredosis: Signos y síntomas: Los síntomas de sobredosificación con betabloqueantes, como el nebivolol, son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca aguda. **Tratamiento:** En el caso de sobredosificación, o en caso de hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estrecha supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Los niveles de glucosa en sangre deben comprobarse. La absorción de cualquier residuo del fármaco todavía presente en el tracto gastrointestinal, debe evitarse mediante lavado gástrico, administración de carbón activado y un laxante. Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o reacciones vagues importantes, deben tratarse por administración de atropina o metilatropina. La hipotensión y el shock, deben tratarse con plasma/sustitutos del plasma, y si es necesario, con catecolaminas. El efecto betabloqueante puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de hidrocloruro de isoprenalina, empezando con una dosis de aproximadamente 5 µg/min., o dobutamina, empezando con una dosis de 2,5 µg/min, hasta que se haya obtenido el efecto requerido. En casos refractarios, puede combinarse isoprenalina con dopamina. Si esto no produce el efecto deseado, puede considerarse la administración intravenosa de 50 - 100 µg/kg de glucagón, si es necesario, la inyección puede repetirse pasada una hora, para continuar si es necesario con una perfusión I.V. de glucagón 70 µg/kg. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede implantarse un marcapasos. En caso de sobredosis recurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Karl. Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel.: (595-21) 220 418 - Asunción, Paraguay.

Presentación: Cajas conteniendo 30 comprimidos.

Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C). Mantener fuera del alcance de los niños.



ETICOS

Elaborado por Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.
Alfio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay
Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.) Fax: (595-21) 521 389
laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py
D.T. C.F. Myriam Cabrera de Paredes - Reg. N° 2837
Autorizado en Paraguay por el M.S.P. y B.S.

