

**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 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. Nebivolol reduziu a frequência cardíaca e aumentou significativamente o volume sistólico e a fração de ejeção, ao passo que o débito cardíaco foi mantido.<sup>11</sup>

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

- 1- De Cree J, Geukens H, Verhaegen H. *Non invasive cardiac haemodynamics of nebivolol. An overview. Drug Invest* 1991; 3:40-50.
- 2- Eichstadt H, Kaiser W, Mockel M et al. *Haemodynamic measurements in patients under the  $\beta_1$  receptor blocker nebivolol. Perfusion* 1997; 12:449-54.
- 3- Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. *Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. Am J Cardiol* 2003; 92:344-8.
- 4- Schnaper H, Jackson D, Sit SP. *Nebivolol a new generation of  $\beta$ -blockers in hypertension. Am J Hypert* 1991; 4:23A.
- 5- Sieben G, Van Nueten L, Symoens J. *Nebivolol in hypertension. Drug Invest.* 1991; 3(1):190-2.
- 6- Van Nueten L, Dupont A, Vertommen GC. *A dose response trial of nebivolol in essential hypertension J Human Hypert.* 1997; 11:139-44.
- 7- Liu GS, Wang LY, van Nueten L et al. *The effect of nebivolol on left ventricular hypertrophy in hypertension. Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13:549-51.
- 8- Lechat PH et al. *Pilot study of cardiovascular effects of nebivolol in congestive heart failure. Drug Invest* 1991; 3:69-81.
- 9- Rousseau MF, Chapelle F, Van Eyll C et al. *Medium-term effects of beta-blockade on left ventricular mechanics: A double-blind, placebo-controlled comparison of nebivolol and atenolol in patients with ischemic left ventricular dysfunction. J Cardiac Failure* 1996; 2:15-23.
- 10- Wisenbaugh T et al. *Long term (3 months) effect of a new  $\beta$ -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 à 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.

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

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

### **Propriedades farmacocinéticas**

Ambos os enantiômeros do nebivolol são rapidamente absorvidos após administração oral, atingindo concentração plasmática de pico no período de ½ 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 hidroximetabólitos ativos. O nebivolol é metabolizado pela hidroxilação alicíclica e aromática, N-desalquilação e glucuronidação. Além disso, formam-se glucuronidos dos hidroximetabólitos. 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 cloridrato 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 RSSS são ligeiramente mais elevados do que os do enantiômero SRRR.

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 SRRR-nebivolol e de 97,9% para o RSSS-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 está 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 à 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:** O cloridrato de nebivolol não interfere nos níveis de glicose em pacientes diabéticos. Contudo, deve usar-se com precaução em pacientes diabéticos, porque o nebivolol pode mascarar certos sintomas de hipoglicemia (taquicardia, palpitações).

Os 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.

**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 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 cloridrato 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.

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

### Associações não recomendadas

- Antiarrítmicos de classe I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecaínida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): o efeito no tempo da condução átrio-ventricular pode ser potencializado e o efeito inotrópico negativo aumentado.
- Bloqueadores dos canais de cálcio por exemplo verapamil/diltiazem: influência negativa na contratilidade e condução atrio-ventricular. A administração intravenosa de verapamil em pacientes tratados com betabloqueadores pode levar a uma hipotensão profunda e bloqueio átrio-ventricular.
- Anti-hipertensores de ação central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): o uso concomitante de medicamentos anti-hipertensores de ação central pode agravar a insuficiência cardíaca devido a uma diminuição do tônus simpático central (redução da frequência cardíaca e débito cardíaco, vasodilatação). A suspensão abrupta, principalmente se for anterior à descontinuação do 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 átrio-ventricular 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 átrio-ventricular. Ensaios clínicos com nebivolol não mostraram evidência clínica de interação. O nebivolol não influencia a cinética da digoxina.
- Bloqueadores do cálcio do tipo dihidropiridina (anlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina): o uso concomitante pode aumentar o risco de hipotensão, e não pode ser excluído um aumento do risco de uma posterior deterioração da bomba ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca.
- Antipsicóticos (fenotiazinas), antidepressivos tricíclicos e barbitúricos: 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 do sildenafil no sangue e maior risco de hipotensão.

#### **Interações farmacocinéticas**

Uma vez que o metabolismo do nebivolol envolve a isoenzima *CYP2D6*, a co-administração de substâncias inibidoras desta enzima 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 co-administração de cimetidina aumenta os níveis plasmáticos de nebivolol, sem alterar o efeito clínico. A co-administração de ranitidina não afeta a farmacocinética do nebivolol. Desde que 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 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 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 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 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 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 uma monitorização rigorosa destes pacientes.

#### **Crianças e adolescentes:**

A eficácia e segurança de cloridrato 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 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 ajuste posológico inicial deve ser estabelecido por fases, com intervalos de uma a duas semanas, de acordo com a tolerabilidade do paciente: 1,25 mg de nebivolol uma vez ao dia aumentando para 2,5 mg uma vez ao dia, depois para 5 mg uma vez ao dia e posteriormente para 10 mg uma vez ao dia.

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

O início do tratamento e cada aumento da dose devem ser monitorizados pelo médico, durante pelo menos 2 horas, a fim de assegurar que o estado clínico do paciente mantenha-se 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 átrio-ventricular).

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

Os comprimidos podem ser tomados com as refeições.

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

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

Não há experiência em pacientes com insuficiência renal grave (creatinina sérica  $\geq 250$   $\mu\text{mol/L}$ ), 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 cloridrato 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.

**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 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>Afecções 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>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		prurido, erupção eritematosa	agravamento da psoríase	urticaria
<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% de pacientes que tomaram nebivolol contra 1,0% dos 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.
- O bloqueio átrio-ventricular de primeiro grau ocorreu em 1,4% de pacientes que tomaram nebivolol contra 0,9% de 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 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 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 dobutamida, 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 marca-passo.

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**

MS - 1.0525.0054

Farmacêutica Responsável: Dra. Ana Carolina P. Forti - CRF-SP nº 47.244

Fabricado por:

**Torrent Pharmaceuticals Ltd.**

Indrad - Índia

OU

Fabricado por:

**Torrent Pharmaceuticals Ltd.**

Baddi - Índia

Importado por:

**Torrent do Brasil Ltda.**

Av. Tamboré, 1180 – Módulos A3, A4, A5 e A6

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SAC: 0800.7708818**

**Esta bula foi aprovada em 10/02/2022.**

BU-13



**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 <sup>21</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>22</sup>	Apresentações relacionadas <sup>23</sup>
11/05/2022	Versão atual	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/01/2022	0229427/22-7	AFE - Alteração - medicamentos e insumos farmacêuticos - importadora- endereço matriz	10/02/2022	- Dizeres legais	VP e VPS	Comprimido 5 mg: embalagem com 30 comprimidos
27/05/2021	2048593/21-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	<b>VPS:</b> Reações Adversas	VPS	Comprimido 5 mg: embalagem com 30 comprimidos
04/10/2019	2336850/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/09/2019	2113539/19-8	Inclusão de local de fabricação de medicamento	04/09/2019	- Dizeres legais	VP e VPS	Comprimido 5 mg: embalagem com 30 comprimidos
04/12/2018	1142892/18-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	<b>VP:</b> O que devo saber antes de usar este medicamento? / Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	Comprimido 5 mg: embalagem com 30 comprimidos
22/08/2018	0828887/18-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/06/2018	0514385/18-3 0514402/18-7	Alteração na AFE/AE - Responsável técnico	27/06/2018	- Dizeres legais	VP e VPS	Comprimido 5 mg: embalagem com 30 comprimidos
10/04/2018	0276568/18-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	002/03/2018	0160848/18-7 / 0160855/18-0	Alteração na AFE/AE - Responsável técnico	02/03/2018	- Dizeres legais	VP e VPS	Comprimido 5 mg: embalagem com 30 comprimidos

07/11/2016	2462041/16-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/08/2012	0628597/12-0	10217-Genérico -Ampliação do prazo de validade	31/10/2016	- Dizeres legais	VP e VPS	Comprimido 5 mg: embalagem com 30 comprimidos
26/10/2016	2425000/16-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	<b>VP:</b> O que devo saber antes de usar este medicamento?/ Quais os males que este medicamento pode me causar? <b>VPS:</b> Características Farmacológicas/ Advertências e precauções/ Reações adversas	VP e VPS	Comprimido 5 mg: embalagem com 30 comprimidos
27/07/2016	2114970/16-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/06/2016	1994720/16-8/ 1995004/16-7	Alteração na AFE/AE - Responsável técnico	28/06/2016	- Dizeres legais	VP e VPS	Comprimido 5 mg: embalagem com 30 comprimidos
01/03/2016	1317791/16-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/01/2016	1165273/16-0	AFE - Alteração endereço da Sede	01/02/2016	- Dizeres legais	VP/VPS	Comprimido 5 mg: embalagem com 30 comprimidos
02/09/2014	0730600/14-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimido 5 mg: embalagem com 30 comprimidos.
30/07/2014	0616123/14-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	<b>VP:</b> 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? <b>VPS:</b> Resultados de eficácia, Características Farmacológicas, Contraindicações,	VP/VPS	Comprimido 5 mg: embalagens com 7, 30 e 60 comprimidos.

							Advertências e Precauções, Interações medicamentosas, Posologia e modo de usar, Reações adversas e Superdose		
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.