

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

TEMITEV[®]

Nebivolol

Tableta

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

TEMITEV[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Nebivolol

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Tableta

Cada tableta contiene:

Clorhidrato de nebivolol equivalente a.....	5.00 mg
de nebivolol	
Excipiente cbp.....	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

TEMITEV[®] está indicado en:

Hipertensión arterial sistémica.

Insuficiencia cardíaca congestiva crónica estable de leve a moderada, asociada con tratamiento convencional en pacientes ancianos de 70 años o más.



5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Nebivolol es un compuesto racémico de dos enantiómeros, SRRR-nebivolol (o d-nebivolol) y RSSS-nebivolol (o l-nebivolol). Ambos enantiómeros de Nebivolol son ampliamente absorbidos después de su administración oral. La absorción de Nebivolol no se afecta por la comida; Nebivolol se puede administrar en las comidas o fuera de ellas. *Farmacocinética:* Nebivolol se absorbe rápidamente después de la administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 0.5 y 2 horas después de la ingesta. Estas concentraciones plasmáticas disminuyen con una semivida de 1 ó 2 horas seguidas por una semivida terminal de 10-44 horas. La semivida de eliminación de los hidroximetabolitos activos es de 20 (17-32) horas. El estado estable se alcanza en la mayoría de los sujetos en 1 día para Nebivolol y en varios días para los hidroximetabolitos. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a las dosis dentro de los límites de dosificación terapéuticos. Debido al amplio metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad oral absoluta de Nebivolol es de 12% en los casos de metabolización rápida, mientras que en los casos de metabolización lenta es de un 96% como promedio. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de Nebivolol sin modificar más los metabolitos hidroxilados farmacológicamente activos son comparables en ambos fenotipos, lo que explica la existencia de los mismos efectos clínicos tanto en caso de metabolización rápida como lenta. Esto se ha demostrado después de una dosis única y después de la administración repetida. En ambos fenotipos, las concentraciones plasmáticas de nebivolol sin modificar más los metabolitos hidroxilados aumentan en proporción a la dosis (límite 1-30mg). En el hombre, la unión a proteínas plasmáticas de Nebivolol fue alta (> 97%). La albúmina fue la principal proteína de unión. El d-nebivolol se ligó en mayor proporción que l-nebivolol, pero la diferencia fue pequeña. Después de la administración oral de una dosis única, los niveles plasmáticos fueron más altos para l-nebivolol que para d-nebivolol. No se observó interacción aparente entre d y l nebivolol en la cinética

plasmática después de la administración de los enantiómeros por separado. Más aún, no hubo indicaciones de interconversión estereogénica ("inversión quiral") del d-nebivolol o del l-nebivolol, ni después de la administración repetida o única. Las concentraciones plasmáticas de metabolitos activos hidroxilados de d y l-nebivolol fueron más altas que las de los enantiómeros iniciales. Nebivolol no posee propiedades inductivas o inhibitorias importantes respecto a las enzimas hepáticas después de la administración oral repetida a ratas macho o hembra a dosis de hasta 80 mg/kg/ día y en perros hasta una dosis de 40 mg/día. Nebivolol se metaboliza ampliamente, en parte, a hidroximetabolitos activos. Este metabolismo mediante hidroxilación aromática está sujeto al polimorfismo genético metabólico de tipo debrisoquina (metabolizadores rápidos y lentos). Otros pasos metabólicos comprenden la N-desalquilación (más hidroxilación aromática), la monooxidación acíclica y la glucuronidación. Los metabolitos hidroxiaromáticos y oxidados acíclicos poseen las mismas características farmacológicas y de unión de Nebivolol, mientras que los metabolitos N-desalquilados y los glucurónicos muestran poca o ninguna actividad. Una formación importante de primer paso de hidroximetabolitos activos en los casos de metabolización amplia parece compensar las diferentes en cuanto a fármaco sin modificar entre ambos fenotipos y explica la existencia de una misma farmacodinamia y unos mismos efectos terapéuticos de Nebivolol tanto en los casos de metabolización rápida como de metabolización lenta. Una semana después de la administración, 38% de la dosis se excreta por orina y 48% lo hace por las heces. La excreción urinaria de Nebivolol sin modificar es inferior al 0.5% de la dosis. Farmacodinamia: Nebivolol es un compuesto racémico de dos enantiómeros, SRRR-nebivolol (d-nebivolol) y RSSS-nebivolol (l-nebivolol). Es un fármaco que combina dos actividades farmacológicas: Es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores α_1 : este efecto se atribuye al enantiómero SRRR (*d-enantiómero*). Tiene una ligera acción vasodilatadora debido a una interacción con la vía de L- arginina/óxido nítrico. Mecanismo de acción: Nebivolol posee un doble mecanismo de acción. a) *Modulación del sistema óxido nítrico:* Nebivolol

una vez metabolizado se une a los receptores situados en la membrana de las células endoteliales. La unión Nebivolol- receptores provoca un aumento del calcio libre a nivel del citoplasma en dichas células endoteliales. Este aumento de calcio es el que estimulará la óxido nítrico sintetasa (enzima calcio-dependiente) y aumentará la liberación de óxido nítrico. *b) Un antagonista altamente selectivo de los receptores β_1 adrenérgicos:* Nebivolol bloquea los receptores adrenérgicos β_1 , mediante lo cual disminuye la frecuencia cardíaca y, por tanto, reduce la presión arterial. Algunos β -bloqueadores, no obstante, bloquean también de forma sustancial los receptores β_2 , dando lugar a reacciones secundarias y adversas. Dosis únicas y repetidas de Nebivolol reducen el ritmo cardíaco y la presión sanguínea en reposo y durante el ejercicio, tanto en individuos normotensos como en pacientes hipertensos. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento crónico. A dosis terapéuticas, Nebivolol carece de antagonismo alfa-adrenérgico. Durante el tratamiento agudo y crónico con Nebivolol en pacientes hipertensos, la resistencia vascular sistémica disminuye. A pesar de la reducción de la frecuencia cardíaca, la reducción del gasto cardíaco, tanto en reposo como durante el ejercicio, puede verse limitada a un aumento del volumen sistólico. La relevancia clínica de estas diferencias hemodinámicas, en comparación con otros antagonistas de los receptores beta 1, no está completamente establecida. En pacientes hipertensos, Nebivolol aumenta la respuesta vascular a acetilcolina (ACh) medida por óxido nítrico (ON), la cual está disminuida en pacientes con disfunción endotelial. Estudios *in vitro* e *in vivo* en animales han demostrado que Nebivolol no tiene actividad simpaticomimética intrínseca. Estudios *in vitro* e *in vivo* en animales demuestran que a dosis farmacológicas, Nebivolol no tiene acción estabilizadora de membrana. En voluntarios sanos, Nebivolol no tiene efecto significativo sobre la capacidad máxima de ejercicio ni de resistencia. En un estudio realizado de morbilidad y mortalidad, controlado con placebo, que incluyó a 2128 pacientes \geq de 70 años (mediana de edad 75.2 años) afectados de insuficiencia cardíaca crónica estable, con o sin deterioro de la fracción de eyección ventricular izquierda (media FEV: $36 \pm 12.3\%$, con la siguiente distribución:

FEVI menor de 35% en 56% de los pacientes, FEVI entre 35 y 45% en 25% de los pacientes y FEVI mayor de 45% en 19% de los pacientes) seguidos durante una media de tiempo de 20 meses. La administración de Nebivolol como tratamiento añadido a la medicación estándar del paciente, prolongó de forma significativa el tiempo de aparición de muerte o de hospitalización por causas cardiovasculares (objetivo principal de eficacia), con una reducción del riesgo relativo del 14% (reducción absoluta: 4.2%). Esta reducción de riesgo se puso de manifiesto tras 6 meses de tratamiento y se mantuvo a lo largo del mismo (mediana de duración: 18 meses). La eficacia de Nebivolol se mostró independiente de la edad, el género o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de la población en estudio. El beneficio sobre la mortalidad de cualquier origen no mostró significación estadística frente a placebo (reducción absoluta: 2.3%). En los pacientes tratados con Nebivolol se observó una reducción de la muerte súbita (4.1% versus 6.6%, reducción relativa del 38%).

6. CONTRAINDICACIONES:

TEMITEV[®] está contraindicado en personas con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes:

- En pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada.
- Insuficiencia cardíaca aguda, choque cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento intravenoso con inotrópicos.
- Nebivolol está contraindicado en niños y adolescentes debido a que no se han realizado estudios clínicos.

Además como sucede con otros agentes beta bloqueadores, Nebivolol está contraindicado en:

- Enfermedad del seno coronario, incluyendo bloqueo seno-atrial.
- Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapaso).
- Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90mmHg).
- Alteraciones graves de la circulación periférica.

7. PRECAUCIONES GENERALES:

Las siguientes advertencias y precauciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general: Anestesia: El bloqueo beta continuo 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 vágales mediante administración intravenosa de atropina. Cardiovascular: 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, ejemplo: en 1- 2 semanas. Si es necesario, la terapia de sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina de pecho. 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. 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 cardiaco de primer grado, debido al efecto negativo de los beta-bloqueadores en el tiempo de conducción.
- En pacientes con angina de Prinzmetal debido a vasoconstricción arterial coronaria mediada por los receptores alfa: los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina.
- La combinación de Nebivolol con antagonistas de los canales de calcio del tipo verapamilo y diltiazem, con medicamentos antiarrítmicos de clase I, y con medicamentos antihipertensivos de acción central, generalmente no está recomendada.

Metabólico/Endocrino: 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 bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertiroidismo. Una supresión brusca de la medicación puede intensificar los síntomas. Respiratorio: en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución ya que se puede agravar la broncoconstricción. Otros: los pacientes con historia de psoriasis deberán tomar antagonistas beta- adrenérgicos solamente después de un estudio detallado. Pueden incrementar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. Este medicamento tiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria: no se han realizado estudios de estos efectos sobre la capacidad de conducir y el uso de maquinaria. Los estudios

farmacodinámicos han demostrado que Nebivolol 5mg no afecta la función psicomotora; cuando se conduzcan vehículos o se maneje maquinaria, los pacientes deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden aparecer mareos o fatiga.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Uso en el embarazo: Nebivolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales durante el embarazo y/o en el feto/recién nacido. En general, los bloqueadores beta-adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, lo cual ha sido asociado a retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos (hipoglucemia, bradicardia) en el feto y en el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueadores beta adrenérgicos es necesario, es preferible administrar un bloqueador adrenérgico α -selectivo. Nebivolol no debe usarse durante el embarazo a menos que sea muy necesario. Si el tratamiento con Nebivolol se considera indispensable, se debe monitorizar el flujo sanguíneo útero-placentario 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 vigilado. Durante los 3 primeros días, son esperables síntomas de hipoglucemia y bradicardia.

Uso durante la 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 beta bloqueadores, 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.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Las reacciones adversas notificadas, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderada, se mencionan a continuación, separadas para hipertensión arterial e

insuficiencia cardiaca: *Hipertensión arterial sistémica:*

- *Sistema inmune:* edema angioneurótico e hipersensibilidad.
- *Sistema nervioso:* cefalea, vértigo, parestesias visión alterada, síncope, impotencia.
- *Psiquiátricos:* pesadillas, depresión, alteraciones del sueño/insomnio.
- *Sistema cardiovascular:* bradicardia, insuficiencia cardiaca, disminución de la velocidad de conducción AV/bloqueo AV, hipotensión, claudicación intermitente.
- *Sistema respiratorio:* disnea, broncoespasmo.
- *Sistema gastrointestinal:* estreñimiento, náusea, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómito.
- *Sistema tegumentario:* prurito, rash eritematoso, agravamiento de la psoriasis.
- *Trastornos generales:* cansancio, edema.
- Las siguientes reacciones adversas se han observado también con algunos antagonistas beta-adrenérgicos: alucinaciones, psicosis, confusión, extremidades frías/cianóticas, fenómeno de Raynaud, sequedad de ojos y toxicidad óculo-mucocutánea de tipo practolol.

Insuficiencia cardiaca crónica. Los datos de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica se han obtenido de un ensayo clínico controlado, en el que se incluyeron 1067 pacientes que fueron tratados con Nebivolol y 1061 pacientes tratados con placebo. En este estudio, se registraron reacciones adversas que fueron consideradas, como mínimo, posiblemente relacionadas con la medicación en 449 pacientes tratados con Nebivolol (42.1%) y en 334 pacientes tratados con placebo (31.5%). Las reacciones adversas más frecuentes con Nebivolol fueron bradicardia y mareo, ambas observadas en aproximadamente el 11% de los pacientes. Las frecuencias correspondientes en el grupo placebo fueron aproximadamente 2% y 7%, respectivamente. Se registraron las siguientes incidencias de reacciones adversas (como

mínimo posiblemente relacionadas con el medicamento) consideradas específicamente relevantes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica:

- El empeoramiento de la insuficiencia cardiaca ocurrió en el 5.8% de los pacientes tratados con Nebivolol comparado con el 5.2% de los pacientes tratados con placebo.
- La hipotensión postural fue descrita en un 2.1% de los pacientes tratados con Nebivolol comparado con el 1.0% de los pacientes tratados con placebo.
- La intolerancia al medicamento ocurrió en un 1.6% de los pacientes tratados con Nebivolol comparado con el 0.8% de los pacientes tratados con placebo.
- El bloqueo atrio ventricular de primer grado se observó en un 1.4% de los pacientes tratados con Nebivolol comparado con el 0.9% de los pacientes tratados con placebo.
- El edema de las extremidades inferiores fue descrito en 1.0% de los participantes tratados con Nebivolol comparado con el 0.2% de los pacientes tratados con placebo.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Las siguientes interacciones son aplicables a los antagonistas beta adrenérgicos en general. No se conoce aún si alguna de estas interacciones es de aplicación a Nebivolol, debido a sus diferentes características metabólicas y hemodinámicas.

Combinaciones no recomendadas:

- *Antiarrítmicos de clase I* (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona) pueden potenciar el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular y pueden aumentar el efecto inotrópico negativo.

- *Antagonistas de los canales de calcio del tipo verapamilo/diltiazem:* Influencia negativa sobre la contractibilidad y la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con beta bloqueadores puede desencadenar una profunda hipotensión y un bloqueo atrioventricular.
- *Antihipertensivos de acción central* (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina) pueden empeorar la insuficiencia cardiaca por un descenso del tono simpático a nivel central (reducción de la frecuencia cardiaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). Una interrupción brusca, particularmente si es previa a la discontinuación de un beta bloqueador puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Combinaciones que deben usarse con precaución:

- *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, evitar la interrupción repentina del tratamiento con beta bloqueador. El anestesista debe ser informado cuando el paciente esté tomando Nebivolol.
- *Insulina y fármacos antidiabéticos orales:* aunque Nebivolol no afecta los niveles de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).

Combinaciones para tener en cuenta.

- *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* (amlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino): 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 cardiaca.
- *Antipsicóticos, antidepresivos* (tricíclicos, barbitúricos y fenotiazinas): el uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los beta bloqueadores. (Efecto aditivo).
- *Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES)*: no interfieren en el efecto reductor de la presión sanguínea de Nebivolol.

- *Agentes simpaticomiméticos*: el uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas beta adrenérgicos. Los agentes beta adrenérgicos pueden no oponerse a la acción alfa adrenérgica de ciertos agentes simpaticomiméticos con ambos efectos tanto alfa como beta adrenérgica (riesgo de hipertensión, bradicardia severa y bloqueo cardiaco).

Interacciones farmacocinéticas: dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo de Nebivolol, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina y quinidina pueden 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. Dado que Nebivolol puede tomarse con las comidas y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden co-prescribirse. 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.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

No existe evidencia de interacción de Nebivolol en los resultados de las pruebas analíticas de laboratorio.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Nebivolol no tiene efecto antifecundidad primario ni embriotóxico directo. Nebivolol no es teratogénico. Sin embargo, tomando en cuenta que la extrapolación de unas especies de mamíferos a otras es difícil. Nebivolol no debería utilizarse en el embarazo a menos que los beneficios esperados superen los riesgos. No se observó potencial mutagénico con Nebivolol. En los estudios de ratones y ratas no se observaron signos de carcinogenicidad con las dosis clínicamente adecuadas. La estructura química de Nebivolol no creó sospechas de actividad mutagénica. Las pruebas de mutación de genes y de aberraciones cromosómicas *in vivo* e *in vitro*, no revelaron actividad mutagénica.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral.

Hipertensión.

Adultos: la dosis habitual es de un comprimido (5 mg) al día, preferentemente a la misma hora todos los días. Los comprimidos pueden tomarse durante las comidas. 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 solo tras 4 semanas de tratamiento.

Combinación con otros agentes antihipertensivos: los beta bloqueadores pueden utilizarse solos o concomitantemente con otros agentes antihipertensivos. Hasta la fecha, un efecto antihipertensivo adicional se ha observado sólo combinando Nebivolol 5 mg con hidroclorotiazida 12.5 - 25 mg. En pacientes mayores de 65 años: la dosis inicial recomendada es de 2.5 mg al día. Si es necesaria la dosis puede ser incrementada a 5 mg hasta obtener la respuesta antihipertensiva deseada. Dada la limitada experiencia con pacientes mayores de 75 años en estos sujetos la administración se debe realizar con precaución y se deben de monitorear en forma continuada. Insuficiencia cardiaca congestiva crónica estable: El tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva crónica estable debe iniciarse con un aumento gradual de la dosis hasta alcanzar la dosis óptima e individual de mantenimiento. Los pacientes deben tener una insuficiencia cardiaca estable sin cuadros de insuficiencia aguda durante las últimas 6 semanas. Se recomienda que el médico tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva crónica. En pacientes en tratamiento con medicamentos cardiovasculares incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o IECAs y/o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida en las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con Nebivolol. El ajuste de la dosis inicial debe realizarse de acuerdo a la siguiente pauta a intervalos semanas o bisemanales según la tolerancia del paciente: 1.25 mg de Nebivolol, incrementando a 2.5 mg de Nebivolol una vez al día, seguido de 5 mg una vez al día y finalmente 10 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 10 mg de Nebivolol una vez al día. El inicio de tratamiento y cada aumento de dosis se deben realizar bajo la supervisión del médico durante un periodo de al menos 2 horas, para asegurar que el estado clínico (especialmente con respecto a la presión sanguínea, frecuencia cardiaca, alteraciones de la conducción, signos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca) permanece estable. La aparición de acontecimientos adversos en los pacientes puede impedir

que éstos reciban la dosis máxima recomendada. Si es necesario, la dosis alcanzada también puede disminuirse paso a paso y reintroducirse cuando se estime conveniente. En la fase de titulación y en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o de intolerancia, se recomienda primero reducir la dosis de Nebivolol, o interrumpirla inmediatamente si es necesario (en caso de hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con edema agudo pulmonar, choque cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo aurículo-ventricular). El tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva 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 cardiaca. Si la interrupción es necesaria, la dosis semanal disminuirse gradualmente a la mitad. Los comprimidos pueden ser tomados con las comidas. Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente, comenzando con 2.5 mg al día y si es necesario la dosis se puede aumentar a 5 mg al día. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Por lo tanto, el uso de Nebivolol en estos pacientes no está recomendado.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

No hay datos disponibles acerca de la sobredosificación con Nebivolol. Los síntomas de sobredosificación con beta bloqueadores son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardiaca aguda. En el caso de sobredosificación o hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estricta 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 vagales importantes deben tratarse con la administración de atropina o metilatropina. La hipotensión y el choque deben tratarse con plasma/substitutos del plasma, y si es necesario, con catecolaminas. El efecto beta bloqueador puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de clorhidrato 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 con una perfusión i.v. si fuera necesario, de glucagón 70 µg/kg/h. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento puede implantarse un marcapaso.

15. PRESENTACIONES:

Caja con 14 ó 28 tabletas de 5 mg en envase de burbuja.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25°C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se use en el embarazo y la lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en menores de 18 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y safety.mexico@tevamexico.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Hecho en Bulgaria por:

Bajo licencia de **Actavis EAD**

BALKANPHARMA-DUPNITSA AD

3 Samokovsko Shosse Str.,

Dupnitsa, 2600, Bulgaria.

Para:

Lemery S.A. de C.V.

Av. Santa Ana No. 65,

Col. Parque Industrial Lerma,

C.P.52000,

Lerma de Villada, México, México

19. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARIA.

Reg. No. 124M2018 SSA IV