

---

**NEBLOCK**  
**cloridrato de nebivolol**

---

## **I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Nome do produto: **NEBLOCK**

Nome genérico: **cloridrato de nebivolol**

## **APRESENTAÇÕES**

**NEBLOCK 5 mg:** embalagens contendo 7, 30 ou 60 comprimidos.

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

#### **Composição:**

**Cada comprimido de NEBLOCK 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 coloidal e estearato de magnésio.

## **II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

### **1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Este medicamento é indicado para hipertensão arterial e para insuficiência cardíaca em todos os graus podendo ser utilizada em adultos e idosos (incluindo indivíduos acima de 70 anos).

### **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

NEBLOCK contém o princípio ativo nebivolol, um medicamento com atividade cardiovascular; é um  $\beta$ -bloqueador de terceira geração, combinando um bloqueio seletivo de receptor  $\beta$ 1-adrenérgico com uma propriedade vasodilatadora, mediada pela L-arginina/NO (óxido nítrico). Previne o aumento da frequência cardíaca, controla a força de bombeamento do coração e também exerce uma ação de dilatação nos vasos sanguíneos, o que também contribui para reduzir a pressão sanguínea.

NEBLOCK é usado para tratar a pressão sanguínea alta (hipertensão em todos os estágios). É usado também para tratar a insuficiência cardíaca em todos os graus podendo ser utilizada em adultos e idosos (incluindo indivíduos acima de 70 anos).

No tratamento da hipertensão, a redução da pressão arterial é evidente após 1-2 semanas de tratamento. Ocasionalmente, o efeito ótimo é atingido ao fim de 4 semanas.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**NEBLOCK não deve ser utilizado em:**

- Pacientes alérgicos ao nebivolol ou a qualquer componente da formulação.
- Se o paciente tiver uma ou mais das seguintes doenças: pressão arterial baixa (pressão sistólica inferior a 90 mmHg); problemas sérios de circulação nos braços e pernas; batimento cardíaco muito lento (abaixo de 60 batimentos por minuto); outros problemas sérios com o ritmo cardíaco (por exemplo: bloqueio atrioventricular de 2º e 3º grau, doenças na condução do ritmo cardíaco); bronquite asmática ou asma; feocromocitoma não tratado (tumor localizado na parte superior do rim); doença hepática; doença metabólica (acidose metabólica), por exemplo, cetoacidose diabética; choque cardiogênico.

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

Este medicamento é contraindicado para crianças e adolescentes.

#### 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Informe seu médico se você tiver ou desenvolveu um dos seguintes problemas:

- Batimento cardíaco anormalmente lento (abaixo de 60 batimentos por minuto);
- Dor no peito (angina) devido à ocorrência de espasmos espontâneos na coronária, chamado de angina de Prinzmetal;
- Insuficiência cardíaca crônica não tratada;
- Bloqueio cardíaco de 1º grau (um tipo de doença leve de condução cardíaca que afeta o ritmo cardíaco) constatado anteriormente;
- Circulação ruim nos braços e pernas, por exemplo, doença ou síndrome de Raynaud, dores como espasmos quando caminha;
- Problemas de respiração (dificuldade respiratória);
- Diabetes: este medicamento não tem efeito no açúcar do sangue, mas ele pode ocultar os sintomas do baixo nível de açúcar (por exemplo, palpitações, batimentos cardíacos rápidos);
- Hiperatividade da glândula tireóide: este medicamento pode mascarar os sinais de frequência cardíaca anormalmente rápida devido a esta condição;
- Alergia: este medicamento pode intensificar sua reação ao pólen ou outras substâncias que você é alérgico;
- Psoríase (uma doença da pele - mancha escamosa rosa) ou se você já teve psoríase;

Se você fizer cirurgia, sempre informe seu anestesista que você toma NEBLOCK, antes de ser anestesiado.

Se você tem sérios problemas renais não tome NEBLOCK para insuficiência cardíaca sem comunicar seu médico.

Você deverá ser regularmente monitorado pelo seu médico no começo de seu tratamento para insuficiência cardíaca.

Este tratamento não deve ser interrompido abruptamente, a menos que seja claramente indicado e avaliado pelo seu médico.

*Dirigir ou operar máquinas:* este medicamento pode causar vertigem ou fadiga. Se afetado, não dirija ou opere máquinas.

*Informação importante sobre um dos excipientes de NEBLOCK:* este produto contém lactose. Se você foi informado pelo seu médico que você tem uma intolerância à alguns açúcares, entre em contato com seu médico antes de tomar este medicamento.

#### *Interações medicamentosas*

Favor informar seu médico se você estiver tomando ou tiver recentemente tomado qualquer outro medicamento, incluindo medicamentos obtidos sem prescrição. Certos medicamentos não podem ser usados ao mesmo tempo, enquanto outros requerem alterações específicas (na dosagem, por exemplo).

Sempre informe seu médico se você está usando ou recebendo algum dos seguintes medicamentos em adição ao NEBLOCK:

- Medicamentos para controlar a pressão arterial ou medicamentos para problemas cardíacos (assim como amiodarona, anlodipino, cibenzolina, clonidina, digoxina, diltiazem, disopiramida, felodipina, flecainida, guanfacina, hidroquinidina, lacidipina, lidocaína, metildopa, mexiletina, moxonidina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nitrendipina, propafenona, quinidina, rilmenidina, verapamil);
- Sedativos e terapias para psicoses (doença mental), por exemplo, barbitúricos (também usado para epilepsia), fenotiazina (também usado para vômitos e náuseas) e tioridazina;
- Medicamentos para depressão, por exemplo, amitriptilina, paroxetina e fluoxetina;
- Medicamentos utilizados para anestesia durante uma cirurgia, como por exemplo, fentanil; o uso concomitante com beta-adrenérgicos pode resultar em hipotensão severa.

- Medicamentos para asma, obstrução nasal ou certas doenças dos olhos assim como glaucoma (aumento da pressão intraocular) ou dilatação da pupila;
- Sildenafil - o uso concomitante pode resultar na redução da concentração do sildenafil no sangue e risco aumentado de hipotensão.

Todos estes medicamentos acima citados, assim como o NEBLOCK, podem influenciar a pressão arterial e/ou funcionamento do coração.

- Medicamentos para tratar o excesso de ácido do estômago ou úlcera (medicamentos antiácidos), por exemplo, cimetidina: você deve tomar NEBLOCK durante uma refeição e o medicamento antiácido entre as refeições.

**Principais interações com alimentos:** NEBLOCK pode ser tomado com comida ou com estômago vazio. Tome o comprimido com um pouco de água.

**Principais interações com testes laboratoriais:** não há relatos de relevância clínica do efeito do uso de neбиволол nos exames laboratoriais e eletrólitos no sangue.

Em estudos clínicos o neбиволол foi associado a alguns casos de aumento de ácido úrico, porém, sem relevância clínica ou estatística.

Notavelmente, não houve alterações da glicemia.

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

#### **Restrições a grupos de risco**

- Crianças e adolescentes: devido à falta de dados do uso deste produto em crianças e adolescentes, NEBLOCK não está indicado neste grupo de pacientes.

- Grávidas e lactantes: NEBLOCK não deve ser usado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário.

Não é recomendado o uso para lactante.

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

#### **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da umidade.

Depois de aberto, para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.**

**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.**

NEBLOCK é apresentado da seguinte maneira: comprimido branco a quase branco, redondo, biconvexo, sulcado em cruz em um dos lados e liso do outro lado.

Os comprimidos podem ser partidos em quatro partes iguais.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Sempre tome NEBLOCK exatamente conforme orientação médica. Se você não tiver certeza, verifique com seu médico o modo e a quantidade a ser tomada.

NEBLOCK pode ser tomado antes, durante e depois da refeição, mas alternativamente, você pode tomá-lo independentemente das refeições. É melhor tomar o comprimido com um pouco de água.

**Tratamento para pressão arterial alta (hipertensão):** a dose usual é de um comprimido por dia. A dose deve ser tomada, preferencialmente, no mesmo horário do dia.

- Pacientes idosos e pacientes com doença no rim, irão usualmente começar o tratamento com  $\frac{1}{2}$  (meio) comprimido por dia.

**Tratamento para insuficiência cardíaca:** o tratamento será iniciado e supervisionado pelo seu médico. O médico começará seu tratamento com  $\frac{1}{4}$  (um quarto) de comprimido por dia. A dose deverá ser aumentada após 1-2 semanas para  $\frac{1}{2}$  (meio) comprimido por dia, e depois para 1 comprimido por dia e posteriormente para 2 comprimidos por dia até atingir a dose ideal para você. Seu médico irá prescrever a dose ideal para cada etapa e você deverá seguir com atenção a sua instrução.

- Cada comprimido de NEBLOCK contém 5 mg de substância ativa nebivolol.

- A máxima dose recomendada é de 2 comprimidos (10 mg) por dia.

- Você precisará ficar sob supervisão próxima de seu médico por 2 horas quando você começar o tratamento e toda vez que sua dose for aumentada.

- Seu médico pode reduzir a dose se necessário.

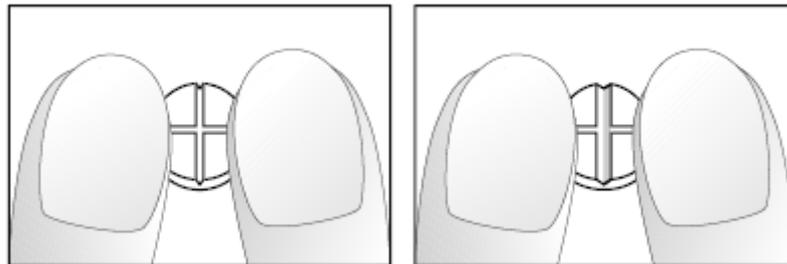
- Você não deve interromper o tratamento abruptamente, pois isto poderá levar à piora da insuficiência cardíaca.

- Pacientes com problemas sérios de rim não devem tomar este medicamento.

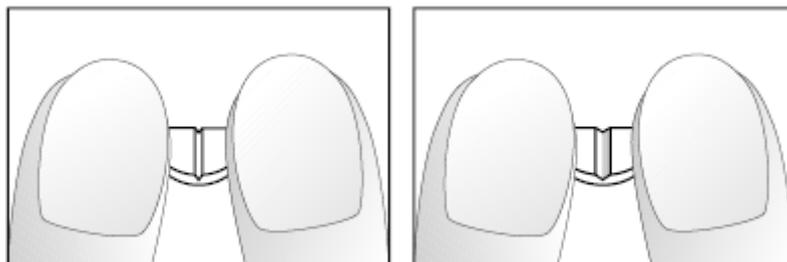
- Tome seu medicamento uma vez ao dia, preferencialmente no mesmo horário do dia.

Se você foi orientado pelo seu médico a tomar  $\frac{1}{4}$  (um quarto) ou  $\frac{1}{2}$  (meio) comprimido por dia, favor consultar as instruções abaixo de como quebrar o comprimido de NEBLOCK sulcado em cruz.

- Coloque o comprimido em uma superfície dura (por exemplo, uma mesa), com o comprimido sulcado em cruz virado para cima.
- Quebre o comprimido colocando o dedo indicador de ambas as mãos sobre a marca de quebra e pressionando o comprimido (Figuras 1 e 2).
- Um quarto de comprimido é obtido através da quebra ao meio, da mesma forma anterior (Figuras 3 e 4).



Figuras 1 e 2: o comprimido sulcado em cruz de nebivolol 5 mg é facilmente quebrado.



Figuras 3 e 4: a metade do comprimido sulcado em cruz de nebivolol 5 mg é facilmente quebrada em um quarto.

- Seu médico pode decidir combinar o comprimido de NEBLOCK com outros medicamentos para tratar sua condição.

- Não usar em crianças e adolescentes.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

## **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Se você se esquecer de tomar uma dose de NEBLOCK, mas lembrar um pouco depois da hora em que deveria ter tomado, tome esta dose diária como usualmente. Mas, se um longo atraso ocorrer (por exemplo, várias horas), e o horário da próxima dose estiver perto, omita a dose esquecida e tome a próxima dose programada, a dose normal no horário usual. Não tome dose dupla. Todavia, repetição de omissão de dose deve ser evitada.

Se você parar de tomar NEBLOCK: você deve sempre consultar seu médico antes de parar o tratamento com NEBLOCK, esteja você tomando-o para pressão arterial alta (hipertensão) ou para insuficiência cardíaca crônica.

Você não deve parar o tratamento com NEBLOCK abruptamente porque isto pode piorar temporariamente sua insuficiência cardíaca. Se for necessário parar o tratamento de NEBLOCK para insuficiência cardíaca crônica, a dose diária deve ser reduzida gradualmente, através da divisão da dose, em intervalos semanais. Sempre com supervisão rigorosa de seu médico.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

## **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Como todos os medicamentos NEBLOCK pode causar efeitos adversos, embora não sejam todas as pessoas que sofram esses efeitos.

Quando NEBLOCK é usado para o tratamento de hipertensão arterial, os efeitos adversos possíveis são:

*Efeitos adversos frequentes (mais que 1 pessoa a cada 100 tratadas, mas menos que 1 pessoa em cada 10 tratadas):* dor de cabeça; vertigem; cansaço; coceira ou formigamento incomum; diarreia; constipação; náusea; dificuldade respiratória (respiração curta); mãos e pés inchados.

*Efeitos adversos pouco frequentes (mais que 1 pessoa a cada 1.000 tratadas, mas menos que 1 pessoa em cada 100 tratadas):* batimentos cardíacos lentos ou outros distúrbios cardíacos (abaixo de 60 batimentos/minuto); pressão arterial baixa; espasmo, como dores na perna ao caminhar; visão anormal; impotência; sentimento de depressão; dificuldades digestivas (dispepsia), gases no estômago ou intestino, vômito; erupção cutânea e coceira; dificuldade de respiração como na asma (broncoespasmo); pesadelos.

*Efeitos adversos raros (menos que 1 pessoa a cada 10.000 tratadas):* desmaio; piora da psoríase (uma doença de pele – mancha escamosa rosa).

*Os efeitos adversos a seguir foram relatados em apenas alguns casos isolados durante o tratamento com cloridrato de nebivolol:* reação alérgica em todo o corpo, com erupção generalizada na pele (reação de hipersensibilidade); início rápido de inchaço (especialmente em volta dos lábios, olhos, ou da língua) com possibilidade de dificuldade respiratória repentina (angioedema).

Em um estudo clínico para insuficiência cardíaca, os seguintes efeitos adversos foram observados:

*Efeitos adversos muito frequentes (mais que 1 pessoa a cada 10 tratadas):* batimentos cardíacos lentos; vertigem.

*Efeitos adversos frequentes (mais que 1 pessoa a cada 100 tratadas, mas menos que 1 pessoa em cada 10 tratadas):* piora da insuficiência cardíaca; pressão arterial baixa (sensação de desmaio quando levanta rapidamente); incapacidade de tolerar este

medicamento; um tipo de doença de condução cardíaca leve que afeta o ritmo cardíaco (bloqueio AV de primeiro grau); inchaço dos membros inferiores (como tornozelos inchados).

Se algum dos efeitos adversos for sério, ou se você perceber algum efeito adverso não listado nesta bula, favor avisar seu médico ou farmacêutico.

Os seguintes efeitos adversos foram identificados através de notificação espontânea sem estimar sua frequência ou estabelecer uma relação causal com o uso de cloridrato de nebivolol: função hepática anormal (incluindo aumento de TGO, TGP e bilirrubina), edema pulmonar agudo, insuficiência renal aguda, infarto do miocárdio, sonolência e trombocitopenia.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do serviço de atendimento.

### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?**

Se você tomar acidentalmente uma superdose deste medicamento, avisar imediatamente seu médico ou farmacêutico. Os sinais e sintomas mais freqüentes da superdose de NEBLOCK são batimentos cardíacos muito baixos (bradicardia), pressão arterial baixa com possível desmaio (hipotensão), dificuldade de respiração como na asma (broncoespasmo) e insuficiência cardíaca aguda.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **III – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

**Hipertensão:** tratamento da hipertensão arterial.

**Insuficiência cardíaca (IC):** tratamento da insuficiência cardíaca, em associação com as terapêuticas padronizadas em pacientes adultos e idosos com idade  $\geq 70$  anos.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Os efeitos hemodinâmicos do nebivolol foram avaliados em voluntários saudáveis e 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 (LHV).<sup>7</sup>

Estudos em pacientes com insuficiência cardíaca crônica ou hipertrofia ventricular esquerda, demonstram melhora no desempenho ventricular esquerdo sistólico e diastólico e aumentou a capacidade de exercício. O nebivolol causa melhora hemodinâmica, tanto em pacientes hipertensos com insuficiência cardíaca diastólica, quanto em pacientes com cardiomiopatia dilatada.<sup>8,9</sup>

A ação vasodilatadora de nebivolol dependente de óxido nítrico; pode ser responsável também pela melhora na capacidade de exercício.<sup>10</sup>

Efeitos benéficos do nebivolol nos parâmetros hemodinâmicos foram obtidos também em pacientes com cardiomiopatia dilatada, independente da classe funcional. O nebivolol reduziu a frequência cardíaca e aumentou significativamente o volume sistólico e a fração de ejeção, ao passo que o débito cardíaco foi mantido.<sup>11</sup>

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

1. De Cree J, Geukens H, Verhaegen H. Non invasive cardiac haemodynamics of nebivolol. An overview. *Drug Invest* 1991; 3:40-50.
2. Eichstadt H, Kaiser W, Mockel M et. al. Haemodynamic measurements in patients under the  $\beta_1$  receptor blocker nebivolol. *Perfusion* 1997; 12:449-54.
3. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 92:344-8.
4. Schnaper H, Jackson D, Sit SP. Nebivolol a new generation of  $\beta$ -blockers in hypertension. *Am J Hypert* 1991;4:23A.
5. Sieben G, Van Nueten L, Symoens J. Nebivolol in hypertension. *Drug Invest.* 1991; 3(1):190-2.
6. Van Nueten L, Dupont A, Vertommen GC. A dose response trial of nebivolol in essential hypertension *J Human Hypert.*1997; 11:139-44.
7. Liu GS, Wang LY, van Nueten L et. al. The effect of nebivolol on left ventricular hypertrophy in hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13:549-51.
8. Lechat PH et. al. Pilot study of cardiovascular effects of nebivolol in congestive heart failure. *Drug Invest* 1991; 3:69-81.
9. Rousseau MF, Chapelle F, Van Eyll C et. al. Medium-term effects of beta-blockade on left ventricular mechanics: a double-blind, placebo-controlled comparison of nebivolol and atenolol in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Cardiac Failure* 1996; 2:15-23.
10. Wisenbaugh T et. al. Long term (3 months) effect of a new b-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1094-1100.
11. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs nebivolol. *Eur J Heart Failure* 2003; 5:621-7.
12. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26(3):215-25.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas:

NEBLOCK contém o princípio ativo nebivolol, um medicamento com atividade cardiovascular, apresenta um duplo mecanismo de ação; é um  $\beta$ -bloqueador de terceira geração, combinando um bloqueio seletivo de receptor  $\beta_1$ -adrenérgico com uma propriedade vasodilatadora, mediada pela L-arginina/NO (óxido nítrico).

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 antagonista  $\beta$ -receptor competitivo e seletivo: este efeito é atribuído ao d-enantiômero.
- tem propriedades vasodilatadoras rápidas, devidas a uma 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 antagonismo 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 exercício pode ser limitada devido a um aumento do volume de ejeção. A relevância clínica destas diferenças hemodinâmicas, quando comparadas com outros antagonistas dos receptores  $\beta_1$ , não está completamente estabelecida.

Em pacientes hipertensos, o nebivolol aumenta a resposta vascular mediada pelo NO (óxido nítrico) à acetilcolina (ACh) que é reduzida em pacientes com disfunção endotelial.

O nebivolol difere dos  $\beta$ -bloqueadores clássicos devido à sua alta seletividade por  $\beta_1$ -adrenoceptores. O nebivolol é um agente  $\beta_1$ -bloqueador 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  $\beta$ -bloqueadores. A seletividade por  $\beta_1$  reside no d-enantiômero, ao passo que o l-enantiômero mostrou a mais baixa afinidade e nenhuma seletividade pelos  $\beta_1$ -receptores. 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  $\beta$ -bloqueadores. 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  $\beta$ -bloqueadores que pode alterar a qualidade de vida.

A elevada  $\beta_1$ -seletividade do nebivolol é responsável por seus efeitos desprezíveis na resistência das vias aéreas em seres humanos.

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

O nebivolol é extensamente metabolizado, parcialmente em hidroximetabólitos ativos. O nebivolol é metabolizado através da hidroxilação alicíclica e aromática, N-desalquilação e glucuronidação; além disso, formam-se glucuronídeos dos hidroximetabólitos. O metabolismo do nebivolol por hidroxilação aromática é condicionado pelo CYP450 2D6 (CYP2D6) dependente do polimorfismo genético oxidativo. A biodisponibilidade oral do nebivolol é, em média, de 12% nos metabolizadores extensivos ou normais (MEs) e é virtualmente completa (100%) nos metabolizadores pobres (MPs).

O nebivolol é extensamente metabolizado no fígado, particularmente para um hidroximetabólito ativo; a hidroxilação aromática é deficiente nos MPs e ativa nos EMs. No regime estacionário e para a mesma dose, o pico da concentração plasmática do nebivolol

inalterado é cerca de 23 vezes mais elevado nos metabolizadores fracos do que nos metabolizadores extensivos.

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.

Apesar das diferenças farmacocinéticas entre os fenótipos, a farmacodinâmica e efeitos terapêuticos similares são observados. Portanto, não é necessário recomendação de dose especial para baixos metabolizadores.

Nos metabolizadores extensivos ou normais, a meia-vida de eliminação dos enantiômeros do nebivolol é em média 10 horas. Nos metabolizadores pobres é cerca de 3-5 vezes mais longas. Nos metabolizadores extensivos, os níveis plasmáticos do enantiômero RSSS são ligeiramente mais elevados do que os do enantiômero SRRR.

Nos metabolizadores pobres esta diferença é maior. Nos metabolizadores extensivos ou normais a meia-vida de eliminação dos hidróxi-metabólitos de ambos os enantiômeros é, em média, 20 horas e é duas vezes mais longa nos metabolizadores lentos.

Na maioria dos indivíduos (metabolizadores extensivos ou normais) 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 5 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 de 15 g de nebivolol, 38% da dose é excretada pela urina e 48% pelas fezes. A excreção urinária de nebivolol inalterado é inferior a 0,5% da dose, tanto em metabolizadores extensivos quanto nos pobres.

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

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes; insuficiência hepática ou função hepática diminuída; insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogênico ou episódios de descompensação de insuficiência cardíaca a requerer terapêutica inotrópica por via IV.**

**Adicionalmente, tal como outros  $\beta$ -bloqueadores, NEBLOCK está contraindicado nas seguintes situações: doença do nódulo sinusal, incluindo o bloqueio sino-auricular; bloqueio cardíaco de segundo e terceiro grau (sem marcapasso); história de broncoespasmo e asma brônquica; 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.**

**Este medicamento é contraindicado para crianças e adolescentes.**

**Categoria de risco: C**

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

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**As advertências e precauções recomendadas são as geralmente aplicáveis aos antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos.**

**Anestesia:** a manutenção do bloqueio  $\beta$  reduz o risco de arritmias durante a indução e intubação. Quando se decide interromper um bloqueio  $\beta$  na preparação para uma cirurgia, a terapêutica com um antagonista  $\beta$ -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 por administração intravenosa de atropina.

**Cardiovascular:**

- Em geral, os antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos não devem ser administrados a 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 antagonista  $\beta$ -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 antagonistas  $\beta$ -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 antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos devem ser usados com precaução:

- Em pacientes com perturbações circulatórias periféricas (doença ou síndrome de Raynaud, claudicação intermitente) porque pode ocorrer agravamento dessas perturbações;

- Em pacientes com bloqueio cardíaco de primeiro grau, devido ao efeito negativo dos  $\beta$ -bloqueadores sobre o tempo de condução;

- Em pacientes com angina de Prinzmetal devido à vasoconstrição da artéria coronária mediada pelo receptor  $\alpha$ : os antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos podem aumentar o número e a duração dos ataques anginosos.

A associação de nebivolol com antagonistas dos canais de cálcio do tipo verapamil e diltiazem, com medicamentos antiarrítmicos de classe I e com medicamentos anti-hipertensores de ação central não é geralmente recomendada.

**Metabólico/Endocrinológico:**

- NEBLOCK não interfere com os níveis de glicose em doentes diabéticos. Contudo, deve-se usar com precaução em doentes diabéticos, porque o nebivolol pode mascarar certos sintomas de hipoglicemia (taquicardia, palpitações).

Os  $\beta$ -bloqueadores podem mascarar os sintomas de taquicardia no hipertireoidismo. A suspensão abrupta pode intensificar os sintomas.

**Respiratório:**

- Em pacientes com doenças pulmonares obstrutivas crônicas, os antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos devem ser usados com precaução, porque a constrição das vias respiratórias pode ser agravada.

**Outros:**

- Pacientes com história de psoríase só devem tomar antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos após cuidadosa ponderação.

- Os antagonistas  $\beta$ -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 doentes com situações hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má-absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

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

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e de usar máquinas. Estudos farmacodinâmicos mostraram que o cloridrato de nebivolol não afeta a função psicomotora. Os pacientes que conduzam veículos ou trabalhem com máquinas devem ter em consideração que, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas e fadiga.

Este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada para evitar riscos desnecessários.

**Gravidez:**

O nebivolol apresenta efeitos farmacológicos que podem causar efeitos prejudiciais na gravidez e/ou no feto/recém-nascido. Em geral, os  $\beta$ -bloqueadores 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  $\beta$ -bloqueadores for necessário, é preferível selecionar os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos  $\beta_1$ -seletivos.

NEBLOCK não deve ser usado durante a gravidez a não ser quando for claramente necessário. Se o tratamento com NEBLOCK 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.

**Lactação:**

Estudos efetuados em animais mostraram que o nebivolol é excretado no leite materno. Desconhece-se se o nebivolol é excretado no leite humano. A maioria dos  $\beta$ -bloqueadores, especialmente os compostos lipofílicos como o nebivolol e os respectivos metabólitos ativos, passam ao leite, numa percentagem variável. Portanto, a amamentação não é recomendada durante a administração de nebivolol.

**Pediatria:**

Não existem estudos específicos em crianças e adolescentes. Portanto, não se recomenda o seu uso em crianças e adolescentes.

**Geriatría (idosos):**

Em pacientes idosos pode ser necessário o ajuste da dose (ver “*Posologia*”).

**Insuficiência renal:**

Em pacientes com insuficiência renal pode ser necessário o ajuste da dose (ver “*Posologia*”).

**Insuficiência hepática:**

A informação disponível sobre pacientes com insuficiência hepática ou com função hepática diminuída é limitada. Por isso, o uso de NEBLOCK nestes doentes está contraindicado.

**Grupos de risco:**

Gravidez, lactação, pediatria, geriatria, insuficiência renal e insuficiência hepática (ver “*Advertências*”).

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

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

As interações seguintes são geralmente aplicáveis aos antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos.

**Associações não recomendadas:**

- Antiarrítmicos de classe I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): o efeito no tempo da condução átrio-ventricular pode ser potencializado e o efeito inotrópico negativo aumentado.
- Antagonistas dos canais de cálcio tipo verapamil/diltiazem: influência negativa na contratilidade e condução aurículo-ventricular. A administração intravenosa de verapamil em pacientes tratados com  $\beta$ -bloqueadores pode levar a uma hipotensão profunda e bloqueio átrio ventricular.
- Anti-hipertensivos de ação central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): o uso concomitante de medicamentos anti-hipertensivos 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  $\beta$ -bloqueador, 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 antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos e de fármacos anestésicos pode reduzir a taquicardia reflexa e aumentar o risco de hipotensão. Como regra geral, evitar a interrupção brusca do tratamento com o  $\beta$ -bloqueador. O anestesista deve ser informado sempre que o doente estiver tomando NEBLOCK.
- Fentanil - o uso concomitante com beta-adrenérgicos pode resultar em hipotensão severa.
- Insulina e antidiabéticos orais: embora o nebivolol não afete os níveis de glicose, o uso concomitante pode mascarar certos sintomas de hipoglicemia (palpitações, taquicardia).

**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.
- Antagonistas de cálcio do tipo dihidropiridina (anlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino): o uso concomitante pode aumentar o risco de hipotensão, e não pode ser excluído um aumento do risco de uma posterior deterioração da bomba ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca.
- Antipsicóticos, antidepressivos (tricíclicos barbitúricos e fenotiazinas): o uso concomitante pode potencializar o efeito hipotensor dos beta-bloqueadores (efeito aditivo).
- Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs): não produzem efeito na diminuição da pressão arterial produzida pelo nebivolol.
- Agentes simpatomiméticos: o uso concomitante pode neutralizar o efeito dos antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos. Os agentes  $\beta$ -adrenérgicos podem conduzir a uma atividade  $\alpha$ -adrenérgica não oposta dos agentes simpaticomiméticos com efeitos  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicos (risco de hipertensão, bradicardia grave e bloqueio cardíaco).
- Apesar de 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 porque pode resultar na redução da concentração de sildenafil no sangue e maior risco de hipotensão.

**Interações farmacocinéticas:**

Uma vez que o metabolismo do nebivolol envolve a isoenzima *CYP2D6*, a coadministração de substâncias inibidoras desta enzima, nomeadamente a paroxetina, fluoxetina, tioridazina e quinidina, podem levar a um aumento dos níveis plasmáticos de nebivolol associado a um risco acrescido de bradicardia excessiva e de efeitos adversos.

A coadministração de cimetidina aumenta os níveis plasmáticos de nebivolol, sem alterar o efeito clínico. A coadministração de ranitidina não afeta a farmacocinética do nebivolol. Desde que NEBLOCK seja tomado com a refeição e os antiácidos entre as refeições, ambos os tratamentos podem ser prescritos simultaneamente.

A associação de nebivolol com nicardipino aumenta ligeiramente os níveis plasmáticos de ambos os fármacos, sem alterar o efeito clínico. A coadministração de álcool, furosemida ou hidroclorotiazida não afetou a farmacocinética do nebivolol. O nebivolol não tem efeito sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica da varfarina.

**Principais interações com alimentos:**

NEBLOCK pode ser tomado com comida ou com o estômago vazio, mas é melhor tomar 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.

Notavelmente, não houve alteração da glicemia.

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

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15° a 30 °C). Proteger da umidade.

Depois de aberto, para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Este medicamento possui validade de 36 meses após a data de 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.**

NEBLOCK é apresentado da seguinte maneira: comprimido branco a quase branco, redondo, biconvexo, sulcado em cruz em um dos lados e liso do outro lado.

Os comprimidos podem ser partidos em quatro partes iguais.

**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 um 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  $\beta$ -bloqueadores podem ser utilizados isolados ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos.

Até a data apenas foi observado efeito anti-hipertensor aditivo quando se associaram 5 mg de cloridrato de nebivolol com 12,5 – 25 mg de hidroclorotiazida.

**Pacientes com insuficiência renal:** nos pacientes com insuficiência renal ou com função hepática diminuída, 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 é limitada. Por isso, o uso de NEBLOCK nestes doentes 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, face a pouca experiência em doentes com idade superior a 75 anos, devem ser tomadas precauções e proceder uma monitorização rigorosa destes pacientes.

### Crianças e adolescentes:

Não existem estudos específicos em crianças e adolescentes. Portanto, não se recomenda o seu uso em crianças e adolescentes.

### Insuficiência cardíaca (IC)

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

Os pacientes devem ter insuficiência cardíaca estabelecida 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 NEBLOCK.

**O ajustamento 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 se mantém 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 ser reintroduzida se for adequado.

Durante a fase de ajustamento posológico, em caso de agravamento de insuficiência cardíaca ou intolerância, recomenda-se em primeiro lugar a redução da dose de nebivolol ou a suspensão imediata, se for necessária (em caso de hipotensão severa, agravamento da insuficiência cardíaca com edema pulmonar agudo, choque cardiogênico, bradicardia sintomática ou bloqueio átrio-ventricular).

O tratamento da insuficiência cardíaca com 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 ajustamento 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  $\geq 250$   $\mu\text{mol/l}$ ), pelo que não se recomenda a utilização de nebivolol nestes pacientes.

**Pacientes com insuficiência hepática:**

A informação disponível relativa a pacientes com insuficiência hepática é limitada. Por isso, o uso de NEBLOCK nestes pacientes está contraindicado.

**Idosos:**

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

**Crianças e adolescentes:**

Não existem estudos específicos em crianças e adolescentes. Por isso, não se recomenda o uso em crianças e adolescentes.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão listadas separadamente para a hipertensão e para a IC devido às diferenças existentes nas doenças subjacentes.

**Hipertensão:**

As reações adversas relatadas que são na maioria dos casos de intensidade ligeira a moderada, estão sumarizadas no Quadro seguinte e ordenadas pela sua frequência:

Classes de Sistemas e Órgãos	Frequentes ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$ )	Muito raros ( $\leq 1/10.000$ )	Desconhecidos
Doenças do sistema imunitário				Edema angioneurótico, hipersensibilidade
Doenças Psiquiátricas		Pesadelos, depressão		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, tonturas, parestesia		Síncope	
Afecções		Diminuição da		

oculares		visão		
Cardiopatias		Bradycardia, insuficiência cardíaca, redução da condução AV/bloqueio AV		
Vasculopatias		Hipotensão, claudicação intermitente		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Broncoespasmo		
Doenças gastrintestinais	Obstipação, náusea e diarreia	Dispepsia, flatulência, vômitos		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção eritematosa	Agravamento da psoríase	
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Impotência		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga, edema			

Com alguns antagonistas  $\beta$ -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 doentes com IC provém de um ensaio clínico controlado com placebo que envolveu 1067 pacientes medicados com nebivolol e 1061 pacientes recebendo placebo.

Neste estudo, 449 doentes medicados com nebivolol (42,1%) relataram reações adversas possivelmente relacionadas com a terapêutica, comparativamente com 334 doentes 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:

- o agravamento da insuficiência cardíaca ocorreu em 5,8% de pacientes que tomaram nebivolol contra 5,2% de pacientes que tomaram placebo.
- a hipotensão postural foi relatada em 2,1% de pacientes que tomaram nebivolol contra 1,0% de 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.
- bloqueio átrio-ventricular de primeiro grau ocorreu em 1,4% de pacientes que tomaram nebivolol contra 0,9% de pacientes que tomaram placebo.

- edema dos membros inferiores foi relatado em 1,0% de pacientes que tomaram nebivolol contra 0,2% de pacientes que tomaram placebo.

Os seguintes efeitos adversos foram identificados através de notificação espontânea sem estimar sua frequência ou estabelecer uma relação causal com o uso de cloridrato de nebivolol: função hepática anormal (incluindo aumento de TGO, TGP e bilirrubina), edema pulmonar agudo, insuficiência renal aguda, infarto do miocárdio, sonolência e trombocitopenia.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 10. SUPERDOSE

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

Sintomas: os sintomas de superdosagem com  $\beta$ -bloqueadores são: bradicardia, hipotensão, broncoespasmo e insuficiência cardíaca aguda.

Tratamento: se ocorrer superdosagem o tratamento deve ser interrompido e medidas de suporte gerais, baseadas na farmacologia dos beta-bloqueadores devem ser consideradas para os casos de insuficiência cardíaca congestiva (uso de digitálicos e diuréticos) e broncoespasmos (uso de aminofilina ou beta<sub>2</sub>-agonista inalatório).

Em caso de superdosagem ou de hipersensibilidade, o paciente deve ser mantido sob rigorosa vigilância e ser tratado em uma unidade de cuidados intensivos. Devem ser determinados os níveis de glicose no sangue. A absorção de qualquer porção do fármaco ainda presente no trato gastrointestinal deve ser evitada por lavagem gástrica, administração de carvão ativado e de 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  $\beta$ -bloqueador pode ser neutralizado por administração intravenosa lenta de cloridrato de isoprenalina, começando com uma dose de aproximadamente 5  $\mu$ g/minuto, ou dobutamida, começando com uma dose de 2,5  $\mu$ g/minuto, até ter sido obtido o efeito desejado. Em casos refratários a isoprenalina pode ser associada com dopamina. Se ainda não se produzir o efeito desejado, pode ser considerada a administração intravenosa de 50-100  $\mu$ g/kg de glucagon. Se necessário, a injeção pode ser repetida dentro de uma hora, e ser seguida, por uma infusão IV de glucagon na dose de 70  $\mu$ g/kg/h. Em casos extremos de bradicardia resistente ao tratamento pode-se colocar um marcapasso.

Devido à alta ligação às proteínas 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 período consistente 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.**

## IV – DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0056

Farmacêutica Responsável:

Dra. Cintia M. Ito Sakaguti - CRF-SP nº 31.875

Importado por:

Torrent do Brasil Ltda.

Avenida Tamboré, 1180 - Módulo A5

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

**Fabricado por:  
Torrent Pharmaceuticals Ltd.  
Indrad - Índia**

**SAC: 0800.7708818**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



BU-01