

# NEBIVOLOL DENVER FARMA

## NEBIVOLOL 5 mg

### Comprimidos

Venta Bajo Receta Industria Argentina

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido de NEBIVOLOL DENVER FARMA contiene:

Nebivolol (como clorhidrato) 5 mg

Excipientes: Lactosa monohidratado; Povidona K30; Polisorbato 80; Celulosa microcristalina; Dióxido de silicio coloidal; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio c.s.

#### ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: C07AB12

Agente β bloqueante selectivo.

#### INDICACIONES

##### - Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión arterial.

##### - Insuficiencia cardíaca crónica

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable de leve a moderada, asociado a tratamiento estándar en pacientes ancianos de 70 o más años de edad.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Propiedades Farmacodinámicas

Nebivolol es un racemato de dos enantiómeros, SRRR-nebivolol (o d-nebivolol) y RSSS-nebivolol (o l-nebivolol). Es un fármaco que combina dos actividades farmacológicas:

- Es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores beta: 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.

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 debido 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 la acetilcolina (ACh) mediada por óxido nítrico (NO), la cual está disminuida en pacientes con disfunción endotelial.

En un estudio de morbi-mortalidad, controlado con placebo, que incluyó a 2128 pacientes ≥ de 70 años (mediana de edad de 75,2 años) con insuficiencia cardíaca crónica estable, con o sin deterioro de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), (promedio FEVI: 36 ± 12,3%, con la siguiente distribución: FEVI menor de 35% en el 56% de los pacientes, FEVI entre 35 y 45% en el 25% de los pacientes y FEVI mayor de 45% en el 19% de los pacientes) seguidos durante un tiempo promedio de 20 meses, la administración de Nebivolol junto con la medicación estándar del paciente, prolongó de forma significativa el tiempo hasta la ocurrencia 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 del riesgo se puso de manifiesto tras 6 meses de tratamiento y se mantuvo a lo largo del tratamiento (mediana de duración: 18 meses). La eficacia de Nebivolol resultó independiente de la edad, el sexo, o la fracción de eyección del ventriculo 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% vs 6.6%, reducción relativa del 38%).

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 la resistencia al esfuerzo.

##### Propiedades Farmacocinéticas

Ambos enantiómeros de Nebivolol son rápidamente absorbidos después de su administración oral. La absorción de Nebivolol no se ve afectada por los alimentos; Nebivolol se puede administrar en ayunas o junto con las comidas.

Nebivolol se metaboliza ampliamente, en parte a hidroxi-metabolitos activos. Nebivolol se metaboliza vía hidroxilación alicíclica y aromática, N-desalquilación y glucuronidación; además, se forman glucurónidos de los hidroxi-metabolitos. El metabolismo de Nebivolol mediante hidroxilación aromática está supeditado al polimorfismo oxidativo genético que depende de CYP2D6.

La biodisponibilidad oral de Nebivolol como promedio es del 12% en metabolizadores rápidos y es virtualmente completa en metabolizadores lentos. En el estado de equilibrio y para iguales niveles de dosis, el máximo de concentración plasmática para Nebivolol

inalterado es unas 23 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores extensivos. Cuando se considera fármaco inalterado más metabolitos, la diferencia en el máximo de concentraciones plasmáticas es de 1,3 a 1,4 veces. A causa de la variación debida al metabolismo, la dosis de NEBIVOLOL DENVER FARMA siempre debe ajustarse de forma individual a los requerimientos del paciente: los metabolizadores lentos pueden requerir dosis inferiores.

En los metabolizadores rápidos, las vidas medias de eliminación de los enantiómeros de Nebivolol promedian las 10 horas. En metabolizadores lentos, son 3 a 5 veces más largas. En los metabolizadores rápidos, los niveles plasmáticos del enantiómero RSSS son ligeramente superiores a los del enantiómero SRRR. En los metabolizadores lentos, esta diferencia es mayor. En los metabolizadores rápidos las semividas de eliminación de los hidroximetabolitos de ambos enantiómeros promedian las 24 horas, y son el doble de prolongadas en los metabolizadores lentos.

Los niveles plasmáticos en estado de equilibrio en la mayoría de los individuos (metabolizadores rápidos) se alcanzan en 24 horas para Nebivolol y en pocos días para los hidroximetabolitos.

Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis entre 1 y 30 mg. La farmacocinética de Nebivolol no se afecta por la edad.

En plasma, ambos enantiómeros de Nebivolol están predominantemente ligados a albúmina. La unión a proteínas plasmáticas de SRRR-nebivolol es del 98,1%, y del 97,9% para el RSSS-nebivolol.

Una semana después de la administración, el 38% de la dosis es excretada en la orina y el 48% en las heces. La excreción urinaria de Nebivolol no modificado es de menos del 0,5% de la dosis.

##### Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan especial peligro para humanos, basándose en estudios convencionales de genotoxicidad y potencial carcinogénico.

#### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

NEBIVOLOL DENVER FARMA son comprimidos ranurados divididos, lo que facilita la dosificación.

##### Hipertensión arterial

##### Adultos:

La dosis usual es de 5 mg al día, preferentemente a la misma hora del día. Los comprimidos pueden tomarse tanto en ayudas como 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 luego de 4 semanas de tratamiento.

##### Combinación con otros agentes antihipertensivos:

Los beta-bloqueantes pueden utilizarse solos o concomitantemente con otros agentes antihipertensivos. Hasta la fecha, un efecto antihipertensivo adicional se ha observado combinando Nebivolol 5 mg con hidroclorotiazida 12,5 - 25 mg.

##### Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis inicial recomendada es 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede incrementarse a 5 mg por día.

##### Pacientes con insuficiencia hepática:

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada son limitados. Por consiguiente, la administración de NEBIVOLOL DENVER FARMA en estos pacientes está contraindicada.

##### Ancianos:

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

##### Niños y adolescentes:

No se han realizado estudios en niños y adolescentes. Por consiguiente no se recomienda el uso en niños y adolescentes.

##### Insuficiencia cardíaca crónica

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable debe iniciarse con un aumento gradual de la dosis hasta alcanzar la dosis óptima e individual de mantenimiento.

Los pacientes deben presentar una insuficiencia cardíaca crónica estable sin insuficiencia aguda durante las últimas 6 semanas. Se recomienda que el médico tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

En aquellos pacientes, en tratamiento con medicamentos cardiovasculares, incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y/o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida durante las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con NEBIVOLOL DENVER FARMA.

El ajuste de la dosis inicial debe realizarse de acuerdo a la siguiente pauta, a intervalos semanales o bisemanales según la tolerabilidad del paciente: 1,25 mg de Nebivolol, incrementado 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 del tratamiento y cada aumento de dosis deben ser efectuados bajo la supervisión de un médico experimentado, con observación del paciente durante un periodo de al menos 2 horas para asegurar que el estado clínico (especialmente con respecto a la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, alteraciones de la conducción, signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca) 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 gradualmente y reintroducirse cuando se estime conveniente.

Durante la fase de titulación, y en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o intolerancia, se recomienda primero reducir la dosis de Nebivolol, o interrumpirla inmediatamente si es necesario (en caso de hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo auriculoventricular).

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con Nebivolol es generalmente un tratamiento de larga duración.

No se recomienda interrumpir bruscamente el tratamiento con Nebivolol, ya que esto podría llevar a un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca. Si la interrupción es necesaria, la dosis debe disminuirse gradualmente y administrarse dos veces a la semana. 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. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina sérica ≥ 250 μmol/L, aproximadamente ≥2,9 mg/dL). Por lo tanto, el uso de nebivolol en estos pacientes no está recomendado.

##### Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Por lo tanto, el uso de NEBIVOLOL DENVER FARMA en estos pacientes está contraindicado.

##### Ancianos

No se requiere ajuste de dosis, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente.

##### Niños y adolescentes

No se han realizado estudios en niños y en adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños y adolescentes.

#### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

- Insuficiencia hepática o función hepática alterada.

- Embarazo y lactancia.

- Insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requiera tratamiento intravenoso con inotropicos.

Además, como sucede con otros agentes beta-bloqueantes, NEBIVOLOL DENVER FARMA está contraindicado en:

- Enfermedad del nódulo sinusal, incluyendo bloqueo seno-atrial.

- Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos).

- 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 < 90 mmHg).

- Alteraciones graves de la circulación periférica

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Las siguientes advertencias y precauciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.

##### Anestesia:

El bloqueo beta continuado reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación. Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá discontinuar el antagonista beta-adrenérgico al menos 24 horas antes.

Se debe tener precaución con el uso de ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica, tales como ciclopropano, éter o tricloro-etileno. El paciente puede ser protegido frente a reacciones vagas 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, p. ej. en 1-2 semanas. Si es necesario, la terapia de sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina pectoris. Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden inducir bradicardia: si el pulso desciende por debajo de 50 - 55 latidos/minuto en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, se debe reducir la dosis.

Los antagonistas beta-adrenérgicos deben emplearse con precaución:

- en pacientes con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estas alteraciones.

- en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado, debido al efecto negativo de los betabloqueantes en el tiempo de conducción.

- en pacientes con angina de Prinzmetal debido a vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor 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 del calcio del tipo verapamilo y diltiazem, con medicamentos antiarrítmicos de Clase I, y con medicamentos antihipertensivos de acción central, generalmente no está recomendada.

##### Metabólica/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 bloqueantes 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. Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.

El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con Nebivolol requiere una monitorización regular (ver Posología y modo de administración). La interrupción del tratamiento no debe realizarse bruscamente a menos que esté claramente indicado (ver Posología y Modo de Administración).

### INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Las siguientes interacciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.

#### Combinaciones no recomendadas:

- Antiarrítmicos de Clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopirami-da, lidocaína, mexiletina, propafenona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular y puede aumentar el efecto inotrópico negativo.

- Antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo / diltiazem: influencia negativa sobre la contractilidad y la conducción atrio-ventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con beta-bloqueantes puede desencadenar una profunda hipotensión y un bloqueo atrioventricular.

- Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca por un descenso del tono simpático a nivel central (reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). Una interrupción brusca, particularmente si es previa a la discontinuación de un beta-bloqueante, puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote".

#### Combinaciones que deben usarse con precaución

- Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (Amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrio-ventricular.

- 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 beta-bloqueante. El anestesiista debe ser informado cuando el paciente esté tomando NEBIVOLOL DENVER FARMA.

- Insulina y fármacos antidiabéticos orales: aunque Nebivolol no afecta los niveles de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).

- Baclofen (agente antiespasmódico), amifostina (adyuvante antineoplásico): el uso concomitante con antihipertensivos es probable que aumente la caída de la presión arterial, por lo tanto, la dosis de la medicación antihipertensiva debe ajustarse.

#### Combinaciones a 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 (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina): el uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro subsiguiente de la función ventricular sistólica en pacientes con insuficiencia cardíaca.

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

- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES): no afectan al efecto reductor de la presión sanguínea del Nebivolol.

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

#### Interacciones farmacocinéticas:

- Dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo del Nebivolol, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina y quinidina puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de Nebivolol lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia intensa y reacciones adversas.

- La administración conjunta de cimetidina incrementó los niveles plasmáticos de Nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó la farmacocinética de Nebivolol. Dado que NEBIVOLOL DENVER FARMA puede

tomarse con las comidas, y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden co-prescribirse.

- Combinando Nebivolol con nicardipina se incrementaron ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico.

- La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética de Nebivolol.

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

### Embarazo y lactancia

#### Uso en el embarazo:

Nebivolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos nocivos durante el embarazo y / o el feto / recién nacido. En general, los beta-bloqueantes reducen la perfusión de la placenta, lo que se asocia con retardo en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos adversos (por ejemplo hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el recién nacido.

Si fuera necesario el tratamiento con beta- bloqueantes, es preferible el uso de los bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta - 1 - selectivos.

Existe un riesgo incrementado de complicaciones cardíacas y pulmonares en el neonato durante periodo post-natal. Como regla general, Nebivolol no debe ser utilizado durante el embarazo.

#### Uso durante la lactancia:

Los estudios en animales han demostrado que Nebivolol se excreta en la leche materna. No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. La mayoría de los beta-bloqueantes, particularmente los compuestos lipofílicos como Nebivolol y sus metabolitos activos, pasan a la leche materna en grado variable. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante la administración de Nebivolol.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y el uso de maquinaria. Los estudios farmacodinámicos han demostrado que Nebivolol no afecta la función psicomotora. Cuando se conduzcan vehículos o se maneje maquinaria, los pacientes deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden aparecer mareos y fatiga.

### REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos se enumeran por separado para la hipertensión y la Insuficiencia cardíaca crónica debido a diferencias en las enfermedades de fondo.

#### Hipertensión

Las reacciones adversas notificadas, que son en la mayoría de los casos de hipertensión leve a moderada, se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y ordenados por frecuencia:

Sistema de órgano	Común (≥ 1/100 a <1/10)	Poco común (≥ 1/1.000 a <1/100)	Muy Raro (≤1/10.000)	No conocidos
Trastornos del sistema inmunológico				Edema angioneurótico hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		pesadillas, depresión		
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza, mareos, parestesia		síncope	
Trastornos oculares		visión alterada		
Trastornos cardíacos		bradicardia, insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la conducción AV/bloqueo A-V		
Trastornos vasculares		hipotensión, (empeoramiento de la claudicación intermitente		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea	broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento, náuseas, diarrea	dispepsia, flatulencia, vómitos		
Piel y del tejido subcutáneo		prurito, rash eritematoso	empeoramiento de la psoriasis	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		impotencia		
Desórdenes generales	Cansancio, edemas			

Las siguientes reacciones adversas también se han reportado con algunos antagonistas .

beta adrenérgicos: alucinaciones, psicosis, confusión, extremidades frías / cianóticas, fenómeno de Raynaud, ojos secos, y toxicidad óculo-mucocutánea del tipo practolol.

#### Insuficiencia cardíaca crónica

Los datos de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia cardíaca 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 el 2% y el 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 cardíaca crónica:

- El empeoramiento de la insuficiencia cardíaca 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 atrioventricular 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 un 1,0% de los pacientes tratados con Nebivolol comparado con un 0,2% de los pacientes tratados con placebo.

### SOBREDOSIS

No hay datos disponibles acerca de la sobredosificación con Nebivolol.

#### Síntomas:

Los síntomas de sobredosificación con beta-bloqueantes son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca aguda.

#### Tratamiento:

En el caso de sobredosificación o en caso de hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estricta supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Los niveles de glucosa en sangre deben monitorearse. La absorción de cualquier residuo del fármaco todavía presente en el tracto gastrointestinal debe evitarse mediante lavado gástrico (en las condiciones apropiadas para esta maniobra), 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 shock deben tratarse con plasma/substitutos del plasma, y si es necesario, con catecolaminas. El efecto beta-bloqueante puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de hidroclocloruro de isoprenalina, empezando con una dosis de aproximadamente 5 µg/min., o dobutamina, empezando con una dosis de 2,5 µg/min, hasta que se haya obtenido el efecto requerido. En casos refractarios, puede combinarse isoprenalina con dopamina. Si esto no produce el efecto deseado, puede considerarse la administración intravenosa de 50 - 100 µg/kg de glucagón. Si es necesario, la inyección puede repetirse pasada una hora, para continuar -si es necesario con una perfusión i.v. de glucagón 70 µg/kg/h. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede implantarse un marcapasos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247**  
**Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.**

### MODO DE CONSERVACION

Conservar a una temperatura entre 15° y 30°C

### PRESENTACION

Envase conteniendo 28 comprimidos.

*Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:*

- comunicarse al 4756-5436 o a la [Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar](#)

-llenar la ficha que está en la [Página Web de la ANMAT:](#)

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.  
Certificado N° 57.695

### DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura, Centro Industrial Garín.

**Director Técnico:** José Luis Tombazzi, Farmacéutico.