

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

NEBILET 5 mg, comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de NEBILET contém 5 mg de nebivolol (sob a forma de cloridrato de nebivolol) : 2,5 mg de SRRR-nebivolol (ou d-nebivolol) e 2,5 mg de RSSS-nebivolol (ou l-nebivolol).

Excipientes com efeito conhecido: cada comprimido contém 141,75 mg de lactose mono-hidratada (ver secções 4.4 e 6.1).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido circular, branco e com ranhura de quebra em cruz.

O comprimido pode ser dividido em quatro partes iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão

Tratamento da hipertensão essencial.

Insuficiência cardíaca crónica (ICC)

Tratamento da insuficiência cardíaca crónica estável, ligeira e moderada, em associação com as terapêuticas padronizadas nos doentes idosos com idade ≥ 70 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Hipertensão

Adultos:

A dose diária é um comprimido (5 mg), de preferência à mesma hora do dia.

A redução da pressão arterial é evidente após 1-2 semanas de tratamento. Ocasionalmente, o efeito ótimo só é atingido ao fim de 4 semanas.

Associação com outros agentes anti-hipertensores:

Os Beta-bloqueadores podem ser utilizados isolados ou em associação com outros agentes anti-hipertensores.

Até à data, apenas foi observado um efeito anti-hipertensor aditivo quando se associaram 5 mg de NEBILET com 12,5 - 25 mg de hidroclorotiazida.

Doentes com insuficiência renal:

Nos doentes com insuficiência renal, a dose inicial recomendada é 2,5 mg por dia. Se necessário, a dose diária pode ser aumentada até 5mg.

Doentes com insuficiência hepática

A informação disponível sobre doentes com insuficiência hepática, ou com função hepática diminuída, é limitada. Por isso, o uso de NEBILET nestes doentes está contra-indicado.

Idosos

Nos doentes com mais de 65 anos, a dose inicial recomendada é de 2,5mg por dia. Se necessário, a dose diária pode ser aumentada para 5 mg. Contudo, face à experiência diminuta em doentes com idade superior a 75 anos, devem ser tomadas precauções e proceder-se a uma monitorização rigorosa destes doentes.

População pediátrica:

A eficácia e a segurança do Nebilet, em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, não se encontram estudadas. Não existem dados disponíveis. Assim, a utilização na população pediátrica não está recomendada.

Insuficiência cardíaca crónica (ICC)

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

Os doentes devem ter insuficiência cardíaca crónica estável sem manifestação de insuficiência cardíaca aguda nas últimas seis semanas. É recomendável que o médico tenha experiência no tratamento da insuficiência cardíaca crónica.

Para os doentes 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 NEBILET.

O ajustamento posológico inicial deve ser estabelecido de acordo com as seguintes fases, com intervalos de uma a duas semanas, de acordo com a tolerância do doente: 1,25mg de nebivolol, uma vez por dia, aumentando para 2,5mg, uma vez por dia, depois para 5mg, uma vez por dia, e posteriormente para 10mg, uma vez por dia.

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

O início do tratamento e cada aumento da dose devem ser monitorizados por um médico experiente, durante pelo menos 2 horas, a fim de assegurar que o estado clínico do doente se mantém estável (sobretudo no respeitante à pressão arterial, frequência cardíaca, distúrbios da condução, sinais de agravamento de insuficiência cardíaca). A ocorrência de efeitos adversos pode impedir que todos doentes possam ser tratados com a dose máxima recomendada. Se necessário, a dose alcançada pode ser diminuída passo a passo e reintroduzida se for adequado.

Durante a fase de 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 grave, agravamento da insuficiência cardíaca com edema pulmonar agudo, choque cardiogénico, bradicardia sintomática ou bloqueio aurículo-ventricular).

O tratamento da insuficiência cardíaca crónica estável com o nebivolol é geralmente um tratamento de longa duração.

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

Doentes com insuficiência renal:

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

Não há experiência em doentes com insuficiência renal grave (creatinina sérica ≥ 250 $\mu\text{mol/L}$), pelo que não se recomenda a utilização de nebivolol nestes doentes.

Doentes com insuficiência hepática

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

Idosos

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

População pediátrica:

A eficácia e a segurança do Nebilet, em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, não foram ainda estabelecidas. Assim, a utilização na população pediátrica não está recomendada. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos podem ser tomados com as refeições.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Insuficiência hepática ou função hepática diminuída
- Insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogénico ou episódios de descompensação da insuficiência cardíaca a requerer terapêutica inotrópica por via i.v..

Adicionalmente, tal como outros agentes beta-bloqueadores, NEBILET está contra-indicado nas seguintes situações:

- Doença do nódulo sinusal, incluindo o bloqueio sino-auricular
- Bloqueio cardíaco do segundo e terceiro grau (sem pacemaker)
- Antecedentes de broncospasmo e asma brônquica
- Feocromocitoma não tratado
- Acidose metabólica
- Bradycardia (frequência cardíaca < 60 b.p.m. antes do início do tratamento)
- Hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg)
- Perturbações circulatórias periféricas graves

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ver também secção 4.8 Efeitos indesejáveis

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 com o uso de certos fármacos anestésicos que causem depressão do miocárdio. O doente pode ser protegido contra reações vagais por administração intravenosa de atropina.

Cardiovascular:

Em geral, os antagonistas beta-adrenérgicos não devem ser administrados a doentes com insuficiência cardíaca congestiva não tratada, a não ser que a sua situação tenha sido estabilizada.

Nos doentes com doença cardíaca isquémica, 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 pulsações por minuto, em descanso, e/ou o doente apresentar sintomas sugestivos de bradicardia, a posologia deve ser reduzida.

Os antagonistas beta-adrenérgicos devem ser usados com precaução:

- em doentes com perturbações circulatórias periféricas (doença ou síndrome de Raynaud, claudicação intermitente), porque pode ocorrer agravamento dessas perturbações;
- em doentes com bloqueio cardíaco do primeiro grau, devido ao efeito negativo dos beta-bloqueadores sobre o tempo de condução;
- em doentes com angina de Prinzmetal devida a vasoconstricção da artéria coronária mediada pelo recetor alfa: 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 (para mais detalhes ver secção 4.5).

Metabólico / Endocrinológico:

NEBILET não interfere com os níveis de glucose em doentes diabéticos. Contudo, deve usar-se 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 hipertiroidismo. A suspensão abrupta pode intensificar os sintomas.

Respiratório:

Em doentes com doenças pulmonares obstrutivas crónicas, os antagonistas beta-adrenérgicos devem ser usados com precaução, porque a constricção das vias respiratórias pode ser agravada.

Outros:

Doentes com antecedentes 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 crónica com nebivolol necessita de uma monitorização regular. Para a posologia e modo de administração, ver secção 4.2. A suspensão do tratamento não deve ser feita abruptamente, a não ser que claramente indicada. Para mais informações, ver secção 4.2.

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas:

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

Associações não recomendadas

Antiarrítmicos de classe I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecaínida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): o efeito no tempo da condução aurículo-ventricular pode ser potenciado e o efeito inotrópico negativo aumentado (ver secção 4.4).

Antagonistas dos canais de cálcio tipo verapamil/diltiazem: Influência negativa na contractilidade e condução aurículo-ventricular. A administração intravenosa de verapamil em doentes tratados com beta-bloqueadores pode levar a uma hipotensão profunda e bloqueio aurículo-ventricular (ver secção 4.4).

Anti-hipertensores de ação central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): O uso concomitante de medicamentos anti-hipertensores de ação central pode agravar a insuficiência cardíaca devido a uma diminuição do tónus simpático central (redução da frequência cardíaca e débito cardíaco, vasodilatação) (ver secção 4.4). A suspensão abrupta, principalmente se for anterior à suspensão 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 aurículo-ventricular pode ser potenciado.

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 (ver secção 4.4). Como regra geral, evitar a interrupção brusca do tratamento com o beta-bloqueador. O anestesiologista deve ser informado sempre que o doente estiver a tomar NEBILET.

Insulina e antidiabéticos orais: Embora o nebivolol não afete os níveis de glucose, o uso concomitante pode mascarar certos sintomas de hipoglicemia (palpitações, taquicardia).

Baclofeno (agente antiespástico), amifostina (adjuvante antineoplásico): é provável que a utilização concomitante com anti-hipertensores aumente a queda da pressão arterial, pelo que a posologia da medicação anti-hipertensora deve ser ajustada.

Associações a ser consideradas

Glicósidos digitálicos: O uso concomitante pode aumentar o tempo da condução aurículo-ventricular. Ensaios clínicos com nebivolol não mostraram evidência clínica de interação. O nebivolol não influencia a cinética da digoxina.

Antagonistas do cálcio do tipo di-hidropiridina (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina): O uso concomitante pode aumentar o

risco de hipotensão, e não pode ser excluído um aumento do risco de uma posterior deterioração da função da bomba ventricular em doentes com insuficiência cardíaca.

Antipsicóticos, antidepressivos (tricíclicos, barbitúricos e fenotiazinas): O uso concomitante pode potenciar o efeito hipotensor dos beta-bloqueadores (efeito aditivo).

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs): Não produzem efeito na diminuição da pressão arterial produzida pelo nebivolol.

Agentes simpaticomiméticos: O uso concomitante pode neutralizar o efeito dos antagonistas beta-adrenérgicos. Os agentes beta-adrenérgicos podem conduzir a uma atividade alfa-adrenérgica não oposta dos agentes simpaticomiméticos com efeitos alfa e beta-adrenérgicos (risco de hipertensão, bradicardia grave e bloqueio cardíaco).

Interações farmacocinéticas:

Uma vez que o metabolismo do nebivolol envolve a isoenzima CYP2D6, a co-administração 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 aumentou os níveis plasmáticos de nebivolol, sem alterar o efeito clínico. A coadministração de ranitidina não afetou a farmacocinética do nebivolol. Desde que NEBILET seja tomado com a refeição e os antiácidos entre as refeições, ambos os tratamentos podem ser prescritos simultaneamente.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O nebivolol apresenta efeitos farmacológicos que podem causar efeitos nocivos na gravidez e/ou no feto/recém-nascido. Em geral, os bloqueadores beta-adrenérgicos reduzem a perfusão placentária que tem sido associada com atraso do crescimento, morte intrauterina, aborto ou parto prematuro. Podem ainda ocorrer efeitos adversos (p. ex. hipoglicemia e bradicardia) no feto e no recém-nascido. Se o tratamento com os bloqueadores beta-adrenérgicos for necessário, é preferível seleccionar os bloqueadores beta-adrenérgicos beta1-selectivos.

Nebivolol não deve ser usado durante a gravidez, a não ser quando for claramente necessário. Se o tratamento for considerado necessário, o fluxo sanguíneo uteroplacentário e o crescimento fetal 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 três primeiros dias.

Amamentação

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 respetivos metabolitos ativos, passam para o leite humano, numa percentagem variável. O risco para os recém-nascidos/bebés não pode ser excluído. Portanto, mães a tomar nebivolol não devem amamentar.

Fertilidade

O nebivolol não demonstrou ter efeito sobre a fertilidade em ratos, quando foram estudados os efeitos adversos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos em ratos e ratinhos, exceto quando administrado em doses muito superiores à dose máxima recomendada em humanos. O efeito do nebivolol na fertilidade humana é desconhecido.

4.7 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 NEBILET não afeta a função psicomotora. Os doentes que conduzam veículos ou trabalhem com máquinas devem ter em consideração que, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas e fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas estão listadas em separado para a hipertensão e para a ICC, 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, classificadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos e ordenadas pela sua frequência:

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequentes ($\geq 1/100$ a <1/10)	Pouco Frequentes ($\geq 1/1.000$ a \leq 1/100)	Muito raros ($\leq 1/10.000$)	Desconhecidos
Doenças do sistema imunitário				edema angioneurótico, hipersensibilidade
Doenças do foro psiquiátrico		pesadelos depressão		
Doenças do sistema	cefaleias,		síncope	

nervoso	tonturas, parestesia.			
Afeções oculares		diminuição da visão		
Cardiopatias		bradicardia, insuficiência cardíaca, redução da condução AV/bloqueio AV		
Vasculopatias		hipotensão, (agudização de) claudicação intermitente		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	dispneia	broncospasmo		
Doenças gastrointestinais	obstipação, náusea e diarreia	dispepsia, flatulência, vômitos		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		prurido, erupção eritematosa	agravamento da psoríase	urticária
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, fenómeno de Raynaud, olhos secos e toxicidade oculo-mucocutânea do tipo practolol.

Insuficiência cardíaca crónica

A informação disponível sobre as reações adversas em doentes com ICC provém de um ensaio clínico controlado com placebo que envolveu 1067 doentes medicados com nebivolol e 1061 doentes a receber placebo. Neste estudo, 449 doentes medicados com nebivolol (42,1%) relataram reações adversas, no mínimo, possivelmente relacionadas com a terapêutica, comparativamente com 334 doentes tratados com placebo (31,5%). As reações adversas mais frequentes nos doentes medicados com nebivolol foram bradicardia e tonturas, ocorrendo ambas em aproximadamente 11% dos doentes. A frequência das reações correspondentes nos doentes a receber placebo foi de aproximadamente 2% e 7%, respetivamente.

Foram relatadas as seguintes incidências para reações adversas (pelo menos, possivelmente relacionadas com o medicamento) e que são consideradas especificamente relevantes no tratamento da insuficiência cardíaca crónica:

O agravamento da insuficiência cardíaca ocorreu em 5,8% de doentes a tomar nebivolol contra 5,2% de doentes a tomar placebo.

A hipotensão postural foi relatada em 2,1% de doentes a tomar nebivolol contra 1,0% de doentes a tomar placebo.

A intolerância ao medicamento ocorreu em 1,6% de doentes a tomar nebivolol contra 0,8% de doentes a tomar placebo.

Bloqueio aurículo-ventricular de primeiro grau ocorreu em 1,4% de doentes a tomar nebivolol contra 0,9% de doentes a tomar placebo.

Edema dos membros inferiores foi relatado em 1,0% de doentes a tomar nebivolol contra 0,2% de doentes a tomar placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis relativos à sobredosagem com NEBILET

Sintomas:

Os sintomas de sobredosagem com beta-bloqueadores são: bradicardia, hipotensão, broncospasmo e insuficiência cardíaca aguda.

Tratamento:

Em caso de sobredosagem ou de hipersensibilidade, o doente deve ser mantido sob rigorosa vigilância e ser tratado numa unidade de cuidados intensivos. Devem ser determinados os níveis de glucose no sangue. A absorção de qualquer porção do fármaco ainda presente no tracto 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 β -bloqueador pode ser neutralizado por administração intravenosa lenta de cloridrato de isoprenalina, começando com uma dose de aproximadamente 5 microgramas/minuto, ou dobutamida, começando com uma dose de 2,5 microgramas/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 microgramas /kg de glucagon. Se necessário, a injeção pode ser repetida dentro de uma hora, e ser seguida, por uma infusão i.v. de glucagon na dose de 70 microgramas /kg/h. Em casos extremos de bradicardia resistente ao tratamento pode-se colocar um "pacemaker".

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: 3.4.4.2.1 – Aparelho Cardiovascular, Anti-hipertensores, Depressores da atividade adrenérgica, Bloqueadores beta, Seletivos cardíacos.

Código ATC: C07AB12

O nebivolol é um racemato de dois enantiómeros, SRRR-nebivolol (ou d-nebivolol) e RSSS-nebivolol (ou l-nebivolol). É um fármaco que alia duas atividades farmacológicas:

-é um antagonista β -recetor competitivo e seletivo: este efeito é atribuído ao enantiómero SRRR (d-enantiómero).

-tem propriedades vasodilatadoras ligeiras, devidas a uma interação com a via L-arginina/monóxido de azoto.

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 doentes hipertensos. O efeito anti-hipertensor é mantido durante o tratamento crónico.

Em doses terapêuticas, o nebivolol é desprovido de antagonismo alfa-adrenérgico.

Durante o tratamento agudo e crónico com nebivolol, em doentes hipertensos, a resistência vascular sistémica é diminuída. Apesar da redução da frequência cardíaca, a redução do débito cardíaco durante o repouso e o exercício pode ser limitada devido a um aumento do volume de ejeção. A relevância clínica destas diferenças hemodinâmicas, quando comparadas com outros antagonistas dos recetores beta1, não está completamente estabelecida.

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

Num ensaio clínico de mortalidade-morbilidade, controlado com placebo, conduzido em 2128 doentes com idade ≥ 70 anos (média de idades 75,2 anos) com insuficiência cardíaca crónica estável com ou sem diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF médio: $36 \pm 12,3\%$, com a seguinte distribuição: LVEF inferior a 35%

em 56% dos doentes, LVEF entre 35% e 45% em 25% dos doentes, e LVEF superior a 45% em 19% dos doentes), controlados durante um período médio de 20 meses, o nebivolol, no topo da terapêutica padrão, prolongou significativamente o tempo de ocorrência de mortes ou hospitalizações por motivos cardiovasculares (objetivo primário para a eficácia) com uma redução de 14% do risco relativo (redução absoluta: 4,2%). Esta redução do risco ocorreu após 6 meses de tratamento e manteve-se durante todo o período do tratamento (duração média: 18 meses). O efeito do nebivolol foi independente da idade, sexo ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo da população em estudo. O benefício em todas as causas de mortalidade não alcançou significância estatística comparativamente ao placebo (redução absoluta: 2,3%). Nos doentes medicados com nebivolol, observou-se uma diminuição da morte súbita (4,1% vs 6,6%, redução relativa de 38%).

-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 tem efeito significativo sobre a capacidade máxima de exercício ou sobre o tempo de resistência ao exercício.

As evidências pré-clínicas e clínicas disponíveis em doentes hipertensos não demonstraram que o nebivolol tem efeito prejudicial sobre a função erétil.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Ambos os enantiómeros do nebivolol são rapidamente absorvidos após administração oral. A absorção de nebivolol não é afetada pelos alimentos; o nebivolol pode ser administrado com ou fora das refeições.

O nebivolol é extensamente metabolizado, parcialmente em hidroximetabolitos activos. O nebivolol é metabolizado através de hidroxilação alicíclica e aromática, N-desalquilação e glucuronidação; além disso, formam-se glucuronídeos dos hidroximetabolitos. O metabolismo do nebivolol por hidroxilação aromática é condicionado pelo CYP2D6 dependente do polimorfismo genético oxidativo. A biodisponibilidade oral do nebivolol é, em média, de 12% nos metabolizadores rápidos e é virtualmente completa nos metabolizadores lentos. 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 extensos. Quando se considera o fármaco inalterado e os metabolitos activos, a diferença dos picos das concentrações plasmáticas é 1,3 a 1,4 vezes. Devido à variação nas taxas de metabolismo, a dose de NEBILET deve ser sempre ajustada às exigências individuais do doente: os metabolizadores fracos podem necessitar de doses mais baixas.

Nos metabolizadores rápidos, a semivida de eliminação dos enantiómeros do nebivolol é, em média, 10 horas. Nos metabolizadores lentos, é cerca de 3-5 vezes mais longa.

Nos metabolizadores rápidos, os níveis plasmáticos do enantiómero R_{SSS} são ligeiramente mais elevados do que os do enantiómero S_{RRR}.

Nos metabolizadores lentos esta diferença é maior. Nos metabolizadores rápidos a semivida de eliminação dos hidróxi-metabolitos de ambos os enantiómeros é, em média, 24 horas e é duas vezes mais longa nos metabolizadores lentos.

Na maioria dos indivíduos (metabolizadores rápidos) o regime estacionário dos níveis plasmáticos é atingido em 24 horas, para o nebivolol, e em poucos dias para os hidróxi-metabolitos. As concentrações plasmáticas são proporcionais às doses entre 1 e 30 mg. A farmacocinética do nebivolol não é afetada pela idade.

No plasma, ambos os enantiómeros do nebivolol estão predominantemente ligados à albumina. A ligação às proteínas plasmáticas é de 98,1% para o SRRR-nebivolol e de 97,9% para o RSSS-nebivolol.

Uma semana após a administração, 38% da dose é excretada pela urina e 48% pelas fezes. A excreção urinária de nebivolol inalterado é inferior a 0,5% da dose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento e potencial carcinogénico. Os efeitos adversos relacionados com a função reprodutora foram apenas registados em doses muito elevadas, excedendo várias vezes a dose máxima recomendada em humanos (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polissorbato 80 (E433)
Hípromelose (E464)
Lactose monohidratada
Amido de milho
Croscarmelose sódica (E468)
Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal anidra (E551)
Estearato de magnésio (E572)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos apresentam-se embalados em blisters de PVC/Alumínio.

Embalagens de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 100 e 500 comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais para eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Menarini International Operations Luxembourg, S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxemburgo

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 2401081 – 7 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/alumínio.

Nº de registo: 3458981 – 14 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/alumínio.

Nº de registo: 2401180 – 28 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/alumínio.

Nº de registo: 3459088 – 30 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/alumínio.

Nº de registo: 3459187 – 50 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/alumínio.

Nº de registo: 3459286 – 56 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/alumínio

Nº de registo: 3459385 – 100 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/alumínio.

Nº de registo: 3459484 – 500 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/alumínio.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de maio de 1996.

Data da última renovação: 16 de Novembro de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

De acordo com o "Estatuto do Medicamento" o Representante local poderá constar no FI e ROT.