

NYHART

Nebivolol Tablets 2.5 mg / 5 mg / 10 mg / 20 mg

Comprimés de Nébivolol 2,5 mg / 5 mg / 10mg / 20 mg

Comprimidos de Nebivolol 2,5 mg / 5 mg / 10 mg / 20 mg

Table of Contents

Table of Contents	1
Prescription Information in English	2
Prescription Information in French	10
Prescription Information in Portuguese.....	19

NYHART

Nebivolol Tablets 2.5 mg / 5 mg / 10 mg / 20 mg

Composition: Each tablet contains:

Nebivolol Hydrochloride BP/Ph Eur

equivalent to Nebivolol 2.5 mg / 5 mg / 10 mg / 20 mg

Excipients q.s.

Pharmacodynamics:

Pharmacotherapeutic group: Beta blocking agent, selective.

Nebivolol is a racemate of two enantiomers, SRRR-nebivolol (or d-nebivolol) and RSSS-nebivolol (or l-nebivolol). It combines two pharmacological activities:

- It is a competitive and selective beta-receptor antagonist: this effect is attributed to the SRRR enantiomer (d-enantiomer).
- It has mild vasodilating properties due to an interaction with the L-arginine/nitric oxide pathway.

Single and repeated doses of nebivolol reduce heart rate and blood pressure at rest and during exercise, both in normotensive subjects and in hypertensive patients. The antihypertensive effect is maintained during chronic treatment.

At therapeutic doses, nebivolol is devoid of alpha-adrenergic antagonism.

During acute and chronic treatment with nebivolol in hypertensive patients systemic vascular resistance is decreased. Despite heart rate reduction, reduction in cardiac output during rest and exercise may be limited due to an increase in stroke volume.

The clinical relevance of these haemodynamic differences as compared to other beta1 receptor antagonists has not been fully established.

In hypertensive patients, nebivolol increases the NO-mediated vascular response to acetylcholine (ACh) which is reduced in patients with endothelial dysfunction.

Pharmacokinetics

Both nebivolol enantiomers are rapidly absorbed after oral administration. The absorption of nebivolol is not affected by food; nebivolol can be given with or without meals.

Nebivolol is extensively metabolised, partly to active hydroxy-metabolites.

Nebivolol is metabolised via alicyclic and aromatic hydroxylation, N-dealkylation and glucuronidation; in addition, glucuronides of the hydroxymetabolites are formed. The metabolism of nebivolol by aromatic hydroxylation is subject to the CYP2D6 dependent genetic oxidative polymorphism. The oral bioavailability of nebivolol averages 12% in fast metabolisers and is virtually complete in slow metabolisers. At steady state and at the same dose level, the peak plasma concentration of unchanged nebivolol is about 23 times higher in poor metabolisers than in extensive metabolisers. When unchanged drug plus active metabolites are considered, the difference in peak plasma concentrations is 1.3 to 1.4 fold. Because of the variation in rates of metabolism, the dose of Nyhart should always be adjusted to the individual requirements of the patient: poor metabolisers therefore may require lower doses.

In fast metabolisers, elimination half-lives of the nebivolol enantiomers average 10 hours. In slow metabolisers, they are 35 times longer. In fast metabolisers, plasma levels of the RSSS-enantiomer are slightly higher than for the SRRR-enantiomer. In slow metabolisers, this difference is larger. In fast metabolisers, elimination half-lives of the hydroxymetabolites of both enantiomers average 24 hours, and are about twice as long in slow metabolisers.

Steady-state plasma levels in most subjects (fast metabolisers) are reached within 24 hours for nebivolol and within a few days for the hydroxymetabolites.

Plasma concentrations are dose-proportional between 1 and 30 mg. The pharmacokinetics of nebivolol are not affected by age.

In plasma, both nebivolol enantiomers are predominantly bound to albumin.

Plasma protein binding is 98.1% for SRRR-nebivolol and 97.9% for RSSS-nebivolol.

One week after administration, 38% of the dose is excreted in the urine and 48% in the faeces.

Urinary excretion of unchanged nebivolol is less than 0.5% of the dose.

Therapeutic Indication

Hypertension

Treatment of essential hypertension.

Chronic heart failure (CHF)

Treatment of stable mild and moderate chronic heart failure in addition to standard therapies in elderly patients > 70 years.

Posology

Hypertension

Adults

The dose is one tablet (5 mg) daily, preferably at the same time of the day.

The blood pressure lowering effect becomes evident after 1-2 weeks of treatment.

Occasionally, the optimal effect is reached only after 4 weeks.

Combination with other antihypertensive agents

Beta-blockers can be used alone or concomitantly with other antihypertensive agents.

To date, an additional antihypertensive effect has been observed only when Nyhart 5 mg is combined with hydrochlorothiazide 12.5-25 mg.

Patients with renal insufficiency

In patients with renal insufficiency, the recommended starting dose is 2.5 mg daily. If needed, the daily dose may be increased to 5 mg.

Patients with hepatic insufficiency

Data in patients with hepatic insufficiency or impaired liver function are limited.

Therefore the use of Nyhart in these patients is contra-indicated.

Older people

In patients over 65 years, the recommended starting dose is 2.5 mg daily. If needed, the daily dose may be increased to 5 mg. However, in view of the limited experience in patients above 75 years, caution must be exercised and these patients monitored closely.

Paediatric population

The efficacy and safety of Nyhart in children and adolescents aged below 18 years has not been established. No data are available. Therefore, use in children and adolescents is not recommended.

Chronic heart failure (CHF)

The treatment of stable chronic heart failure has to be initiated with a gradual uptitration of dosage until the optimal individual maintenance dose is reached.

Patients should have stable chronic heart failure without acute failure during the past six weeks. It is recommended that the treating physician should be experienced in the management of chronic heart failure.

For those patients receiving cardiovascular drug therapy including diuretics and/or digoxin and/or ACE inhibitors and/or angiotensin II antagonists, dosing of these drugs should be stabilised during the past two weeks prior to initiation of Nyhart treatment.

The initial uptitration should be done according to the following steps at 1-2 weekly intervals based on patient tolerability:

1.25 mg nebivolol, to be increased to 2.5 mg nebivolol once daily, then to 5 mg once daily and then to 10 mg once daily.

The maximum recommended dose is 10 mg nebivolol once daily.

Initiation of therapy and every dose increase should be done under the supervision of an experienced physician over a period of at least 2 hours to ensure that the clinical status (especially as regards blood pressure, heart rate, conduction disturbances, signs of worsening of heart failure) remains stable.

Occurrence of adverse events may prevent all patients being treated with the maximum recommended dose. If necessary, the dose reached can also be decreased step by step and reintroduced as appropriate.

During the titration phase, in case of worsening of the heart failure or intolerance, it is recommended first to reduce the dose of nebivolol, or to stop it immediately if necessary (in case of severe hypotension, worsening of heart failure with acute pulmonary oedema, cardiogenic shock, symptomatic bradycardia or AV block).

Treatment of stable chronic heart failure with nebivolol is generally a long-term treatment.

The treatment with nebivolol is not recommended to be stopped abruptly since this might lead to a transitory worsening of heart failure. If discontinuation is necessary, the dose should be gradually decreased divided into halves weekly.

Patients with renal insufficiency

No dose adjustment is required in mild to moderate renal insufficiency since uptitration to the maximum tolerated dose is individually adjusted. There is no experience in patients with severe renal insufficiency (serum creatinine $\geq 250\mu\text{mol/L}$). Therefore, the use of nebivolol in these patients is not recommended.

Patients with hepatic insufficiency

Data in patients with hepatic insufficiency are limited. Therefore the use of Nyhart in these patients is contra-indicated.

Older people

No dose adjustment is required since uptitration to the maximum tolerated dose is individually adjusted.

Paediatric population

The efficacy and safety of Nyhart in children and adolescents aged below 18 years has not been established. Therefore, use in children and adolescents is not recommended.

Method of administration

Oral use.

Tablets may be taken with meals.

Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients used in the formulation.

Special warnings and precautions

The following warnings and precautions apply to beta-adrenergic antagonists in general.

Anaesthesia

Continuation of beta-blockade reduces the risk of arrhythmias during induction and intubation. If beta-blockade is interrupted in preparation for surgery, the beta-adrenergic antagonist should be discontinued at least 24 hours beforehand.

Caution should be observed with certain anaesthetics that cause myocardial depression. The patient can be protected against vagal reactions by intravenous administration of atropine.

Cardiovascular

In general, beta-adrenergic antagonists should not be used in patients with untreated congestive heart failure (CHF), unless their condition has been stabilised.

In patients with ischaemic heart disease, treatment with a beta-adrenergic antagonist should be discontinued gradually, i.e. over 1-2 weeks. If necessary replacement therapy should be initiated at the same time, to prevent exacerbation of angina pectoris.

Beta-adrenergic antagonists may induce bradycardia: if the pulse rate drops below 50-55 bpm at rest and/or the patient experiences symptoms that are suggestive of bradycardia, the dosage should be reduced.

Beta-adrenergic antagonists should be used with caution:

- in patients with peripheral circulatory disorders (Raynaud's disease or syndrome, intermittent claudication), as aggravation of these disorders may occur;
- in patients with first degree heart block, because of the negative effect of betablockers on conduction time;
- in patients with Prinzmetal's angina due to unopposed alphareceptor mediated coronary artery vasoconstriction: beta-adrenergic antagonists may increase the number and duration of anginal attacks.

Combination of nebivolol with calcium channel antagonists of the verapamil and diltiazem type, with Class I antiarrhythmic drugs, and with centrally acting antihypertensive drugs is generally not recommended.

Metabolic/Endocrinological

Nyhart does not affect glucose levels in diabetic patients. Care should be taken in diabetic patients however, as nebivolol may mask certain symptoms of hypoglycaemia (tachycardia, palpitations).

Beta-adrenergic blocking agents may mask tachycardic symptoms in hyperthyroidism. Abrupt withdrawal may intensify symptoms.

Respiratory

In patients with chronic obstructive pulmonary disorders, beta-adrenergic antagonists should be used with caution as airway constriction may be aggravated.

Other

Patients with a history of psoriasis should take beta-adrenergic antagonists only after careful consideration.

Beta-adrenergic antagonists may increase the sensitivity to allergens and the severity of anaphylactic reactions.

The initiation of Chronic Heart Failure treatment with nebivolol necessitates regular monitoring. Treatment discontinuation should not be done abruptly unless clearly indicated.

This medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp-lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Pregnancy and lactation

Pregnancy

Nebivolol has pharmacological effects that may cause harmful effects on pregnancy and/or the foetus/newborn. In general, beta-adrenoceptor blockers reduce placental perfusion, which has been associated with growth retardation, intrauterine death, abortion or early labour. Adverse effects (e.g. hypoglycaemia and bradycardia) may occur in the foetus and newborn infant. If treatment with beta-adrenoceptor blockers is necessary, beta1-selective adrenoceptor blockers are preferable.

Nebivolol should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If treatment with nebivolol is considered necessary, the uteroplacental blood flow and the foetal growth should be monitored. In case of harmful effects on pregnancy or the foetus alternative treatment should be considered. The newborn infant must be closely monitored. Symptoms of hypoglycaemia and bradycardia are generally to be expected within the first 3 days.

Breastfeeding

Most beta-blockers, particularly lipophilic compounds like nebivolol and its active metabolites, pass into breast milk although to a variable extent. A risk to the newborns/infants cannot be excluded.

Therefore, mothers receiving nebivolol should not breastfeed.

Interaction

Pharmacodynamic interactions:

The following interactions apply to beta-adrenergic antagonists in general.

Combinations not recommended:

Class I antiarrhythmics (quinidine, hydroquinidine, cibenzoline, flecainide, disopyramide, lidocaine, mexiletine, propafenone): effect on atrio-ventricular conduction time may be potentiated and negative inotropic effect increased.

Calcium channel antagonists of verapamil/diltiazem type: negative influence on contractility and atrio-ventricular conduction. Intravenous administration of verapamil in patients with β -blocker treatment may lead to profound hypotension and atrio-ventricular block.

Centrally-acting antihypertensives (clonidine, guanfacin, moxonidine, methyl dopa, rilmenidine): concomitant use of centrally acting antihypertensive drugs may worsen heart failure by a decrease in the central sympathetic tone (reduction of heart rate and cardiac output, vasodilation). Abrupt withdrawal, particularly if prior to beta-blocker discontinuation, may increase risk of “rebound hypertension”.

Combinations to be used with caution

Class III antiarrhythmic drugs (Amiodarone): effect on atrio-ventricular conduction time may be potentiated.

Anaesthetics - volatile halogenated: concomitant use of beta-adrenergic antagonists and anaesthetics may attenuate reflex tachycardia and increase the risk of hypotension. As a general rule, avoid sudden withdrawal of beta-blocker treatment. The anaesthesiologist should be informed when the patient is receiving Nyhart.

Insulin and oral antidiabetic drugs: although nebivolol does not affect glucose level, concomitant use may mask certain symptoms of hypoglycaemia (palpitations, tachycardia).

Baclofen (antispastic agent), amifostine (antineoplastic adjunct): concomitant use with antihypertensives is likely to increase the fall in blood pressure, therefore the dosage of the antihypertensive medication should be adjusted accordingly.

Combinations to be considered

Digitalis glycosides: concomitant use may increase atrio-ventricular conduction time.

Clinical trials with nebivolol have not shown any clinical evidence of an interaction.

Nebivolol does not influence the kinetics of digoxin.

Calcium antagonists of the dihydropyridine type (amlodipine, felodipine, lacidipine, nifedipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine): concomitant use may increase the risk of hypotension, and an increase in the risk of a further deterioration of the ventricular pump function in patients with heart failure cannot be excluded.

Antipsychotics, antidepressants (tricyclics, barbiturates and phenothiazines): concomitant use may enhance the hypotensive effect of the beta-blockers (additive effect).

Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID): no effect on the blood pressure lowering effect of nebivolol.

Sympathomimetic agents: concomitant use may counteract the effect of betaadrenergic antagonists. Beta-adrenergic agents may lead to unopposed alphaadrenergic activity of sympathomimetic agents with both alpha- and beta-adrenergic effects (risk of hypertension, severe bradycardia and heart block).

Pharmacokinetic interactions:

As nebivolol metabolism involves the CYP2D6 isoenzyme, co-administration with substances inhibiting this enzyme, especially paroxetine, fluoxetine, thioridazine and quinidine may lead to increased plasma levels of nebivolol associated with an increased risk of excessive bradycardia and adverse events.

Co-administration of cimetidine increased the plasma levels of nebivolol, without changing the clinical effect. Co-administration of ranitidine did not affect the pharmacokinetics of

nebivolol. Provided Nyhart is taken with the meal, and an antacid between meals, the two treatments can be co-prescribed.

Combining nebivolol with nicardipine slightly increased the plasma levels of both drugs, without changing the clinical effect. Co-administration of alcohol, furosemide or hydrochlorothiazide did not affect the pharmacokinetics of nebivolol. Nebivolol does not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin.

Adverse effect

Adverse events are listed separately for hypertension and CHF because of differences in the background diseases.

Hypertension

The adverse reactions reported, which are in most of the cases of mild to moderate intensity, are mentioned below, classified by system organ class and ordered by frequency:

Immune system disorders:

Not Known: angioneurotic oedema, hypersensitivity

Psychiatric disorders:

Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $\leq 1/100$): nightmares; depression

Nervous system disorders

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$): headache, dizziness, paraesthesia

Very Rare ($\leq 1/10,000$): syncope

Eye disorders:

Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $\leq 1/100$): impaired vision

Cardiac disorders:

Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $\leq 1/100$): bradycardia, heart failure, slowed AV conduction/A V-block

Vascular disorders:

Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $\leq 1/100$): hypotension, (increase of) intermittent claudication

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$): dyspnoea

Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $\leq 1/100$): bronchospasm

Gastrointestinal disorders:

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$): constipation, nausea, diarrhoea

Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $\leq 1/100$): dyspepsia, flatulence, vomiting

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $\leq 1/100$): pruritus, rash erythematous

Very Rare ($\leq 1/10,000$): psoriasis aggravated

Not Known: urticaria

Reproductive system and breast disorders:

Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $\leq 1/100$): impotence

General disorders and administration site conditions

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$): tiredness, Oedema

Overdose:

No data are available on overdosage with Nyhart.

Symptoms

Symptoms of overdosage with beta-blockers are: bradycardia, hypotension, bronchospasm and acute cardiac insufficiency.

Treatment

In case of overdosage or hypersensitivity, the patient should be kept under close supervision and be treated in an intensive care ward. Blood glucose levels should be checked. Absorption of any drug residues still present in the gastro-intestinal tract can be prevented by gastric lavage and the administration of activated charcoal and a laxative. Artificial respiration may be required. Bradycardia or extensive vagal reactions should be treated by administering atropine or methylatropine. Hypotension and shock should be treated with plasma/plasma substitutes and, if necessary, catecholamines. The beta-blocking effect can be counteracted by slow intravenous administration of isoprenaline hydrochloride, starting with a dose of approximately 5µg/minute, or dobutamine, starting with a dose of 2.5µg/minute, until the required effect has been obtained. In refractory cases isoprenaline can be combined with dopamine. If this does not produce the desired effect either, intravenous administration of glucagon 50 -100 µg/kg i.v. may be considered. If required, the injection should be repeated within one hour, to be followed -if required by an i.v. infusion of glucagon 70µg/kg/h. In extreme cases of treatment resistant bradycardia, a pacemaker may be inserted.

Storage

Do not store above 25°C.

Keep out of reach of children.

Prescription only medicine.

Date of publication/ review: 10/2025.

If you have any questions about this product or would like to report an adverse reaction contact us by phone / email : +18888306075 / drug.safety@blissgvs.com.

NYHART

Comprimés de Nébivolol 2,5 mg / 5 mg / 10mg / 20 mg

Composition: Chaque comprimé contient:

Chlorhydrate de nébivolol BP/Ph Eur

équivalent à Nébivolol 2,5 mg / 5 mg / 10 mg / 20 mg

Excipients q.s.p.

Pharmacodynamie:

Groupe pharmacothérapeutique : Bêta-bloquants sélectifs.

Le nébivolol est un racémique de deux énantiomères, SRRR-nébivolol (ou d-nébivolol) et RSSS-nébivolol (ou l-nébivolol). Il combine 2 activités pharmacologiques :

- C'est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs bêta : cette activité est attribuée au SRRR-énantiomère (énantiomère d).
- Il possède des propriétés vasodilatatrices modérées, dues à une interaction avec la voie L-arginine/oxyde nitrique.

En dose unique ou répétée, le nébivolol réduit la fréquence cardiaque et la pression artérielle au repos et durant l'effort, tant chez les sujets normotendus que chez les patients hypertendus. L'effet anti-hypertenseur est maintenu au cours des traitements chroniques.

Aux doses thérapeutiques, le nébivolol est dépourvu d'antagonisme alpha-adrénergique.

Les résistances vasculaires systémiques sont diminuées au cours d'un traitement aigu ou chronique par nébivolol chez les patients hypertendus. Malgré la diminution de la fréquence cardiaque, la réduction du débit cardiaque au repos et à l'effort peut être limitée du fait de l'augmentation du volume d'éjection systolique.

La pertinence clinique de ces différences hémodynamiques, comparativement aux autres antagonistes des récepteurs bêta-1, n'a pas été complètement établie.

Chez les hypertendus, le nébivolol accroît la réponse vasculaire à l'acétylcholine (Ach) médié par le NO qui est diminuée chez les patients présentant un dysfonctionnement endothélial.

Pharmacocinétique

Les deux énantiomères du nébivolol sont rapidement absorbés après administration orale. L'absorption du nébivolol n'est pas influencée par la nourriture ; le nébivolol peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Le nébivolol est largement métabolisé, en partie en métabolites actifs hydroxylés.

Le nébivolol est métabolisé par hydroxylation alicyclique et aromatique. N-déalkylation et glucuronidation, avec de surcroît, formation de glucuronides avec les métabolites hydroxylés.

Le métabolisme du nébivolol par hydroxylation aromatique est soumis au polymorphisme génétique oxydatif d'expression de l'isoenzyme CYP2D6. Par voie orale, la biodisponibilité du nébivolol est d'environ 12 % chez les métaboliseurs rapides et est pratiquement complète chez les métaboliseurs lents. A l'état d'équilibre et à dose égale, le pic des concentrations plasmatiques du nébivolol inchangé est environ 23 fois plus élevé chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides. Lorsque l'ensemble, produit inchangé et métabolites actifs, est pris en compte, les niveaux des concentrations au pic plasmatique ne

différent que d'un facteur 1,3 à 1,4. En raison de la variation des taux de métabolisme, la dose de Nyhart doit toujours être adaptée aux besoins individuels du patient : Des doses plus faibles peuvent donc être nécessaires chez les métaboliseurs lents.

Chez les métaboliseurs rapides, la demi-vie d'élimination des énantiomères du nébivolol est en moyenne de 10 heures. Chez les métaboliseurs lents, ils sont 35 fois plus longs. Chez les métaboliseurs rapides, les taux plasmatiques d'énantiomère RSSS sont légèrement plus élevés que ceux de l'énantiomère SRRR. Chez les métaboliseurs lents cette différence est plus importante. Chez les métaboliseurs rapides, les demi-vies d'élimination des métabolites hydroxylés des deux énantiomères sont en moyenne de 24 heures et sont environ deux fois plus longues chez les métaboliseurs lents. Chez la plupart des sujets (métaboliseurs rapides) les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 heures pour le nébivolol et en quelques jours pour les métabolites hydroxylés.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose entre 1 et 30 mg. La pharmacocinétique du nébivolol n'est pas modifiée par l'âge.

Dans le plasma, les deux énantiomères du nébivolol sont principalement liés à l'albumine.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 98,1 % pour le SRRR-nébivolol et de 97,9 % pour le RSSS-nébivolol.

Après une semaine d'administration, 38 % de la dose est excrétée dans les urines et 48 % dans les fèces. L'excrétion urinaire sous forme inchangée est inférieure à 0,5 % de la dose.

Indication thérapeutique

Hypertension

Traitement de l'hypertension essentielle.

Insuffisance cardiaque chronique (ICC)

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, en association aux traitements conventionnels chez des patients âgés de > 70 ans.

Posologie

Hypertension

Adultes

La posologie est d'un comprimé par jour (5 mg), de préférence au même moment de la journée.

L'effet antihypertenseur se manifeste après 1 à 2 semaines de traitement.

Parfois, l'effet optimal est obtenu seulement après 4 semaines.

Association à d'autres antihypertenseurs

Les bêta-bloquants peuvent être administrés seuls ou en association à d'autres traitements antihypertenseurs.

A ce jour, une majoration de l'effet antihypertenseur n'a été observée que lors de l'association de Nyhart 5 mg avec 12,5 mg à 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Patients atteints d'insuffisance rénale

La dose initiale recommandée chez les patients insuffisants rénaux est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, la dose journalière peut être augmentée à 5 mg par jour.

Insuffisants hépatiques

Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance hépatique sont limitées.

Par conséquent, l'utilisation de Nyhart chez ces patients est contre-indiquée.

Personnes âgées

Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, la dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, la dose journalière peut être augmentée à 5 mg par jour. Cependant, du fait de l'expérience limitée chez les patients de plus de 75 ans, la prudence s'impose et une surveillance étroite doit être assurée.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de Nyhart chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est donc pas recommandée.

Insuffisance cardiaque chronique (ICC)

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable doit être débuté par une phase de titration jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien optimale individuelle.

Les patients doivent présenter une insuffisance cardiaque chronique stable, sans épisode aigu au cours des 6 dernières semaines. Il est recommandé que le traitement soit assuré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.

Chez les patients recevant un traitement conventionnel incluant diurétiques et/ou digoxine et/ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou antagonistes de l'angiotensine II, la posologie de ces médicaments devra être stabilisée durant les 2 semaines précédant l'initiation du traitement par Nyhart.

La phase initiale de titration doit être réalisée selon le schéma suivant à intervalles de 1 à 2 semaines en fonction de la tolérance :

1,25 mg de nébivolol, à augmenter à 2,5 mg de nébivolol une fois par jour, puis à 5 mg une fois par jour, puis à 10 mg une fois par jour.

La dose maximale recommandée est de 10 mg de nébivolol une fois par jour.

L'initiation du traitement et les augmentations successives de la dose devront être réalisées par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique, sur une période d'au moins 2 heures afin de s'assurer que l'état clinique du patient demeure stable (en particulier au regard de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, des troubles de la conduction, des signes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque).

La survenue d'événements indésirables peut empêcher tous les patients d'être traités avec la dose maximale recommandée. Si nécessaire, la dose atteinte peut être diminuée *progressivement puis réinstaurée conformément au besoin*.

Pendant la phase de titration, en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de manifestation d'intolérance au traitement, il est recommandé en premier lieu de diminuer la dose de nébivolol, voire d'arrêter le traitement immédiatement si nécessaire (en cas d'hypotension sévère, d'aggravation de l'insuffisance cardiaque accompagnée d'œdème pulmonaire aigu, de choc cardiogénique, de bradycardie symptomatique ou de bloc AV).

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le nébivolol est habituellement un traitement au long cours.

Le traitement par nébivolol ne doit pas être interrompu brutalement sous peine d'induire une aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque. Si l'arrêt du traitement est nécessaire, la posologie doit être diminuée progressivement, en la divisant de moitié chaque semaine.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire étant donné que la phase de titration pour atteindre la dose maximale tolérée est individuellement ajustée. On ne dispose pas de données sur les patients présentant une insuffisance rénale sévère (créatininémie $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Par conséquent, l'utilisation de nébivolol chez ces patients n'est pas recommandée.

Insuffisants hépatiques

Les données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sont limitées. Par conséquent, l'utilisation de Nyhart chez ces patients est contre-indiquée.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire étant donné que la phase de titration pour atteindre la dose maximale tolérée est individuellement ajustée.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de Nyhart chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est donc pas recommandée.

Mode d'administration

Par voie orale.

Les comprimés peuvent être pris avec les repas.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients utilisés dans la formulation.

Mises en garde spéciales et précautions particulières

Les mises en garde et précautions suivantes sont communes aux antagonistes bêta-adrénergiques.

Anesthésie

La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie pendant l'induction et l'intubation. Si le traitement par bêta-bloquant est arrêté en vue d'une intervention, il sera suspendu pour au moins 24 heures avant.

Il convient d'observer une prudence particulière avec certains anesthésiques dépresseurs myocardiques. Le patient peut être protégé d'une prédominance vagale par l'administration d'atropine par voie intraveineuse.

Effets cardiovasculaires

Généralement, les bêta-bloquants ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive non traitée, à moins qu'elle ne soit stabilisée.

Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, le traitement par bêta-bloquant devra être diminué progressivement c'est-à-dire sur 1 à 2 semaines. Si nécessaire, un

traitement substitutif devra être commencé en même temps pour éviter une aggravation de l'angor.

Les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent induire une bradycardie : si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 bpm au repos et/ou que les patients présentent des symptômes suggérant une bradycardie, la posologie devra être diminuée.

Les antagonistes bêta-adrénergiques doivent être utilisés avec prudence :

- chez les patients souffrant de troubles circulatoires périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, claudication intermittente), une aggravation de ces troubles pouvant apparaître ;
- chez les patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, en raison de leur effet dromotrope négatif ;
- chez les patients atteints d'angor de Prinzmetal en raison de la vasoconstriction des artères coronaires déclenchée par les récepteurs alpha et qui reste sans opposition : les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent augmenter le nombre et la durée des crises angineuses.

L'association du nébivolol avec les antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem, avec les anti-arythmiques de classe I, et avec les anti-hypertenseurs d'action centrale n'est en général pas recommandée.

Métabolique/Endocrinologique

Nyhart n'affecte pas la glycémie chez les patients diabétiques. Cependant une surveillance devra être effectuée chez ces patients car certains symptômes de l'hypoglycémie peuvent être masqués (tachycardie, palpitations) par le nébivolol.

En cas d'hyperthyroïdie, les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent masquer l'apparition d'une tachycardie. Un arrêt brusque du traitement peut aggraver les symptômes.

Système respiratoire

Les antagonistes bêta-adrénergiques doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive, car ils peuvent aggraver la constriction des voies aériennes.

Autre

Les patients ayant des antécédents de psoriasis ne doivent prendre des antagonistes bêta-adrénergiques qu'après un examen attentif.

Les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent augmenter la sensibilité aux allergènes et la sévérité des réactions anaphylactiques.

L'initiation du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique par le nébivolol nécessite une surveillance régulière. Le traitement ne doit pas être interrompu brusquement, sauf indication claire.

This medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp-lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Grossesse et Allaitement

Grossesse

Le nébivolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. D'une manière générale, les bêta-

bloquants diminuent la perfusion placentaire ; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce. Des effets indésirables (par exemple hypoglycémie, bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si un traitement par bêta-bloquants est nécessaire, il faut préférer un bêta-bloquant bêta-1 sélectif.

Le nébivolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Si un traitement par le nébivolol s'avère nécessaire, le flux sanguin utéroplacentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, il faut envisager de mettre en route un autre traitement. Le nouveau-né doit être étroitement surveillé. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie sont généralement à prévoir dans les 3 premiers jours.

Allaitement

La plupart des bêta-bloquants, en particulier les composés lipophiles comme le nébivolol et ses métabolites actifs, passent dans le lait maternel encore que l'importance soit variable. Un risque pour les nouveau-nés / nourrissons ne peut pas être exclu.

Par conséquent, les mères recevant du nébivolol ne doivent pas allaiter.

Interactions

Interactions pharmacodynamiques :

Les interactions suivantes s'appliquent aux antagonistes bêta-adrénergiques en général.

Associations déconseillées :

Antiarythmiques de classe I (quinidine, hydroquinidine, cibenzoline, flécaïnide, disopyramide, lidocaïne, mexilétine, propafénone) : Potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire et augmentation de l'effet inotrope négatif.

Antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem : effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration de vérapamil par voie IV chez les patients traités par bêta-bloquants peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculo-ventriculaire.

Anti-hypertenseurs d'action centrale (clonidine, guanfacine, moxonidine, méthyldopa, rilménidine) : l'utilisation concomitante d'anti-hypertenseurs d'action centrale peut aggraver l'insuffisance cardiaque par diminution du tonus central sympathique (réduction de la fréquence et du débit cardiaque, vasodilatation). Il existe un risque accru d'« hypertension rebond » en cas d'arrêt brutal du traitement par anti-hypertenseur central, en particulier s'il a lieu avant l'arrêt du bêta-bloquant.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Anti-arythmiques de classe III (amiodarone) : potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire.

Anesthésiques volatiles halogénés : l'administration concomitante de bêta-bloquants et d'anesthésiques peut réduire la tachycardie réflexe et augmenter le risque d'hypotension. En règle générale, il convient d'éviter l'arrêt brutal d'un traitement par bêta-bloquant. Il convient d'avertir l'anesthésiste lorsque le patient est traité par Nyhart.

Insuline et antidiabétiques oraux : bien que le nébivolol n'affecte pas la glycémie, certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations, tachycardie) peuvent être masqués.

Baclofène (antispastique), amifostine (adjuvant antinéoplasique) : l'utilisation concomitante d'antihypertenseurs peut augmenter la chute de la pression artérielle. Par conséquent, la posologie de l'antihypertenseur devra être adaptée.

Associations à prendre en compte

Glucosides digitaliques : l'utilisation concomitante peut augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire.

Les études cliniques conduites avec le nébivolol n'ont pas mis en évidence de manifestation clinique d'une interaction.

Le nébivolol n'influe pas la cinétique de la digoxine.

Antagonistes calciques du type dihydropyridine (amlodipine, félodipine, lacidipine, nifédipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine) : l'utilisation concomitante peut augmenter le risque d'hypotension, et l'augmentation du risque de détérioration de la fonction ventriculaire chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ne peut être exclue.

Antipsychotiques, antidépresseurs (tricycliques, barbituriques et phénothiazines) : l'utilisation concomitante peut augmenter l'effet hypotenseur des bêta-bloquants (effet additif).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : il n'y a pas d'interaction avec l'effet anti-hypertenseur du nébivolol.

Agents sympathomimétiques : l'utilisation concomitante peut neutraliser l'effet des antagonistes bêta-adrénergiques. Les agents bêta-adrénergiques peuvent contribuer à la potentialisation de l'activité alpha-adrénergique des agents sympathomimétiques par des effets alpha et bêta-adrénergiques (risques d'hypertension, de bradycardie sévère et de bloc cardiaque).

Interactions pharmacocinétiques :

Le métabolisme du nébivolol impliquant l'isoenzyme CYP2D6, l'administration concomitante d'inhibiteurs de cette isoenzyme telles la paroxétine, la fluoxétine, la thioridazine et la quinidine peut augmenter les taux plasmatiques de nébivolol, augmenter le risque de bradycardie excessive et d'évènements indésirables.

La co-administration de cimétidine a augmenté les taux plasmatiques de nébivolol sans modifier l'effet clinique. La co-administration de ranitidine n'a pas affecté la pharmacocinétique du nébivolol. La co-prescription de nébivolol et d'anti-acide est possible sous réserve que Nyhart soit administré pendant le repas et l'anti-acide entre les repas.

L'association du nébivolol à la nicardipine augmente légèrement les taux plasmatiques des deux produits sans changer les effets cliniques. L'administration concomitante d'alcool, de furosémide ou d'hydrochlorothiazide n'influence pas la pharmacocinétique du nébivolol. Le nébivolol ne modifie pas la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la warfarine.

Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés respectivement dans l'hypertension artérielle et dans l'ICC, compte-tenu des différences entre les pathologies.

Hypertension

Les effets indésirables rapportés, qui sont dans la majorité des cas d'intensité faible à modérée, se trouvent dans le tableau ci-dessous, classés par type d'organes et par ordre de fréquence :

Troubles du système immunitaire :

Inconnu : Œdème angioneurotique, hypersensibilité

Troubles psychiatriques :

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $\leq 1/100$) : cauchemars ; dépression

Troubles du système nerveux

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : céphalées, étourdissements, paresthésie

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) : syncope

Affections oculaires :

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $\leq 1/100$) : altération de la vision

Trouble cardiaque :

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $\leq 1/100$) : bradycardie, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction AV, bloc AV

Troubles vasculaires :

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $\leq 1/100$) : hypotension, (augmentation) d'une claudication intermittente

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : dyspnée

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $\leq 1/100$) : bronchospasme

Troubles gastro-intestinaux :

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : constipation, nausées, diarrhée

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $\leq 1/100$) : dyspepsie, flatulences, vomissements

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $\leq 1/100$) : prurit, éruption érythémateuse

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) : aggravation d'un psoriasis

Inconnu : urticaire

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $\leq 1/100$) : impuissance

Troubles généraux et conditions au site d'administration

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : fatigue, œdème

Surdosage :

Aucune donnée n'est disponible sur le surdosage avec Nyhart.

Symptômes

Les symptômes d'un surdosage en bêta-bloquants sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme et insuffisance cardiaque aiguë.

Traitement

En cas de surdosage ou en cas d'hypersensibilité, le patient doit être placé sous surveillance stricte en unité de soins intensifs. La glycémie sera mesurée. L'absorption de tout résidu de médicament encore présent dans le tractus gastro-intestinal peut être évitée par lavage gastrique, administration de charbon actif et d'un laxatif. La respiration artificielle peut être nécessaire. La bradycardie et les réactions vagales importantes peuvent être traitées par l'administration d'atropine ou de méthylatropine. Hypotension et choc peuvent être traités par l'administration de plasma ou de substituts du plasma et si nécessaire par des catécholamines. L'effet bêta-bloquant peut être neutralisé par des injections intraveineuses lentes de chlorhydrate d'isoprénaline en démarrant avec une posologie approximative de 5

µg/minute, ou de dobutamine en démarrant avec une posologie de 2,5 µg/minute jusqu'à ce que l'effet souhaité soit obtenu. Dans les cas réfractaires, l'isoprénaline peut être associée à la dopamine. Si cette association ne produit pas l'effet souhaité, une administration intraveineuse de glucagon pourra être envisagée à raison de 50-100 µg/kg. Si nécessaire, l'injection pourra être répétée dans l'heure et être suivie - si nécessaire - par une perfusion intraveineuse de glucagon à raison de 70 µg/kg/h. Dans les cas extrêmes de résistance de la bradycardie au traitement, un stimulateur cardiaque pourra être mis en place.

Storage

Ne pas conserver à une température supérieure à 25°C.

Garder hors de la portée des enfants.

Médicament délivré sur ordonnance seulement.

Date de publication / révision: 10/2025.

Si vous avez des questions sur ce produit ou si vous souhaitez signaler un effet indésirable contactez-nous par téléphone / email : +18888306075 / drug.safety@blissgvs.com .

NYHART

Comprimidos de Nebivolol 2,5 mg / 5 mg / 10 mg / 20 mg

Composição: Cada comprimido contém:

Cloridrato de Nebivolol BP/Ph Eur

equivalente a Nebivolol 2,5 mg / 5 mg / 10 mg / 20 mg

Excipientes q.b.

Farmacodinâmica:

Grupo farmacoterapêutico: Agente betabloqueador, seletivo.

Nebivolol é uma mistura racêmica de dois enantiômeros, SRRR-nebivolol (ou d-nebivolol) e RSSS-nebivolol (ou l-nebivolol). Combina duas atividades farmacológicas:

- É um antagonista competitivo e seletivo do recetor beta: este efeito é atribuído ao enantiômero SRRR (d-enantiômero).
- Possui propriedades vasodilatadoras ligeiras devido a uma interação com a via L arginina/óxido nítrico.

Doses únicas e repetidas de nebivolol reduzem a frequência cardíaca e a pressão arterial em repouso e durante o exercício, tanto em indivíduos normotensos quanto em hipertensos. O efeito anti-hipertensor 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 doentes hipertensos, a resistência vascular sistêmica é diminuída. Apesar da redução da frequência cardíaca, a redução do débito cardíaco durante o repouso e o exercício pode ser limitada devido ao aumento do volume sistólico.

A relevância clínica destas diferenças hemodinâmicas em comparação com outros antagonistas do recetor beta-1 não foi totalmente estabelecida.

Em doentes hipertensos, o nebivolol aumenta a resposta vascular mediada por NO à acetilcolina (Ach), a qual está reduzida em doentes com disfunção endotelial.

Farmacocinética

Ambos os enantiômeros do nebivolol são rapidamente absorvidos após a administração oral. A absorção do nebivolol não é afetada pelos alimentos; nebivolol pode ser administrado com ou sem refeições.

O nebivolol é extensamente metabolizado, parcialmente em metabolitos hidroxilados ativos. Nebivolol é metabolizado por hidroxilação alicíclica e aromática, N-desalquilação e glucuronidação; além disso, são formados glucuronídeos dos metabolitos hidroxilados. O metabolismo do nebivolol por hidroxilação aromática está sujeito à ação genética oxidativa dependente de polimorfismos da

CYP2D6. A biodisponibilidade oral do nebivolol é em média 12% em metabolizadores rápidos e é praticamente completa em metabolizadores lentos. No estado de equilíbrio e no mesmo nível de dose, a concentração plasmática máxima de nebivolol inalterado é cerca de 23 vezes maior em metabolizadores fracos do que em metabolizadores

rápidos. Quando o fármaco inalterado mais os metabolitos ativos são considerados, a diferença nas concentrações plasmáticas máximas é de 1,3 a 1,4 vezes. Devido à variação nas taxas de metabolismo, a dose de Nyhart deve ser sempre ajustada às necessidades individuais do doente: por isso, os metabolizadores fracos podem necessitar de doses mais baixas.

Nos metabolizadores rápidos, as semividas de eliminação dos enantiómeros do nebivolol são em média 10 horas. Nos metabolizadores lentos, estas são 35 vezes mais longas. Nos metabolizadores rápidos, os níveis plasmáticos do RSSS-enantiómero são ligeiramente maiores do que as do SRRR-enantiómero. Nos metabolizadores lentos, esta diferença é maior. Nos metabolizadores rápidos, as semividas de eliminação dos metabolitos hidroxilados de ambos os enantiómeros são em média 24 horas e são cerca de duas vezes mais longas nos metabolizadores lentos.

Os níveis plasmáticos em estado estacionário na maioria dos indivíduos (metabolizadores rápidos) são atingidos em 24 horas para o nebivolol e em alguns dias para os metabolitos hidroxilados.

As concentrações plasmáticas são proporcionais à dose entre 1 e 30 mg. A farmacocinética do nebivolol não é afetada pela idade.

No plasma, ambos os enantiómeros de nebivolol estão predominantemente ligados à albumina.

A ligação às proteínas plasmáticas é de 98,1% para SRRR-nebivolol e 97,9% para RSSS-nebivolol.

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

Indicação Terapêutica

Hipertensão

Tratamento da hipertensão essencial.

Insuficiência Cardíaca Crónica (ICC)

Tratamento de insuficiência cardíaca crónica ligeira e moderada estável, além das terapias padrão em doentes idosos > 70 anos.

Posologia

Hipertensão

Adultos

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

O efeito de redução da pressão arterial torna-se evidente após 1-2 semanas de tratamento.

Ocasionalmente, o efeito ideal é alcançado somente após 4 semanas.

Combinação com outros agentes anti-hipertensores

Os betabloqueadores podem ser utilizados isoladamente ou concomitantemente com outros agentes anti-hipertensores.

Até à data, um efeito anti-hipertensor adicional foi observado apenas quando Nyhart mg é combinado com 12,5-25 mg de hidroclorotiazida

Doentes com insuficiência renal

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

Doentes com insuficiência hepática

Os dados em doentes com insuficiência hepática ou função hepática prejudicada são limitados.

Portanto o uso de Nyhart nestes doentes está contraindicado.

Pessoas idosas

Nos doentes 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. No entanto, em vista da experiência limitada em doentes acima de 75 anos, deve-se ter cautela e estes doentes devem ser monitorizados de perto.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Nyhart em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Portanto, o uso em crianças e adolescentes não é recomendado.

Insuficiência Cardíaca Crónica (ICC)

O tratamento da insuficiência cardíaca crónica estável deve ser iniciado com aumento gradual da dose até que a dose de manutenção individual ideal seja alcançada.

Os doentes devem ter insuficiência cardíaca crónica estável sem insuficiência aguda durante as últimas seis semanas. Recomenda-se que o médico assistente tenha experiência no tratamento da insuficiência cardíaca crónica.

Para os doentes que recebem terapêutica medicamentosa cardiovascular, incluindo diuréticos e/ou digoxina e/ou inibidores da ECA e/ou antagonistas da angiotensina II, a dosagem destes medicamentos deve ser estabilizada durante as últimas duas semanas antes do início do tratamento.

A titulação inicial deve ser feita de acordo com as seguintes etapas em intervalos de 1-2 semanas com base na tolerabilidade do doente:

1,25 mg de nebivolol, a ser aumentado para 2,5 mg de nebivolol uma vez por dia, depois para 5 mg uma vez por dia e depois para 10 mg uma vez por dia.

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

O início da terapia e cada aumento de dose devem ser feitos sob a supervisão de um médico experiente por um período de pelo menos 2 horas para garantir que o estado clínico (especialmente no que diz respeito à pressão arterial, frequência cardíaca, distúrbios de condução, sinais de agravamento da insuficiência cardíaca) permanece estável.

A ocorrência de eventos adversos pode impedir que todos os doentes sejam tratados com a dose máxima recomendada. Se necessário, a dose alcançada também pode ser diminuída passo a passo e reintroduzida conforme apropriado.

Durante a fase de titulação, em caso de agravamento da insuficiência cardíaca ou intolerância, recomenda-se primeiro reduzir a dose de nebivolol, ou interromper imediatamente se necessário (em caso de hipotensão grave, agravamento da insuficiência cardíaca com edema pulmonar agudo, choque cardiogénico, bradicardia sintomática ou bloqueio AV).

O tratamento da insuficiência cardíaca crónica estável com nebivolol é geralmente um tratamento de longo prazo.

O tratamento com nebivolol não é recomendado para ser interrompido abruptamente, pois tal pode levar a um agravamento transitório da insuficiência cardíaca. Se a descontinuação for necessária, a dose deve ser diminuída gradualmente, dividida em metades semanalmente.

Doentes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose na insuficiência renal ligeira a moderada, uma vez que a titulação até a dose máxima tolerada é ajustada individualmente. Não existe experiência em doentes com insuficiência renal grave (creatinina sérica $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Portanto, a utilização de nebivolol nestes doentes não é recomendada.

Doentes com insuficiência hepática

Os dados em doentes com insuficiência hepática são limitados. Portanto o uso de Nyhart nestes doentes está contraindicado.

Pessoas idosas

Não é necessário ajuste de dose uma vez que a titulação até a dose máxima tolerada é ajustada individualmente.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Nyhart em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Portanto, o uso em crianças e adolescentes não é recomendado.

Via de administração

Uso oral.

Os comprimidos podem ser tomados com as refeições.

Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes utilizados na formulação.

Advertências e precauções especiais

As seguintes advertências e precauções aplicam-se a antagonistas beta-adrenérgicos em geral.

Anestesia

A continuação do bloqueio beta reduz o risco de arritmias durante a indução e a intubação. Caso o bloqueio beta for interrompido em preparação para a cirurgia, o antagonista beta-adrenérgico deve ser descontinuado pelo menos 24 horas antes.

Deve-se ter cuidado com certos anestésicos que causam depressão miocardia. O doente pode ser protegido contra reações vagais pela administração intravenosa de atropina.

Cardiovascular

No geral, os antagonistas beta-adrenérgicos não devem ser utilizados em doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) não tratada, a menos que a condição tenha sido estabilizada.

Em doentes com doença cardíaca isquémica, o tratamento com um antagonista beta-adrenérgico deve ser interrompido gradualmente, ou seja, durante 1-2 semanas. Se

necessário, a terapia de reposição deve ser iniciada ao mesmo tempo, para evitar a exacerbação da angina de peito.

Os antagonistas beta-adrenérgicos podem induzir bradicardia: se a pulsação cair abaixo de 50-55 bpm em repouso e/ou o doente apresentar sintomas sugestivos de bradicardia, a dosagem deve ser reduzida.

Os antagonistas beta-adrenérgicos devem ser utilizados com cautela:

- em doentes com distúrbios circulatórios periféricos (doença ou síndrome de Raynaud, claudicação intermitente), pois pode ocorrer agravamento desses distúrbios;
- em doentes com bloqueio cardíaco de primeiro grau, pelo efeito negativo dos betabloqueadores no tempo de condução;
- em doentes com angina de Prinzmetal devido a vasoconstrição da artéria coronária mediada pelos recetores alfa sem oposição: os antagonistas beta-adrenérgicos podem aumentar o número e a duração dos ataques de angina.

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

Metabólico/Endocrinológico

Nyhart não afeta os níveis de glucose em doentes diabéticos. Entretanto, deve-se ter cuidado em doentes diabéticos, pois o nebivolol pode mascarar certos sintomas de hipoglicemia (taquicardia, palpitações).

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar sintomas taquicardíacos no hipertiróidismo. A retirada abrupta pode intensificar os sintomas.

Respiratório

Nos doentes com doenças pulmonares obstrutivas crônicas, os antagonistas beta-adrenérgicos devem ser utilizados com cautela, pois a constrição das vias aéreas pode ser agravada.

Outro

Os doentes com histórico de psoríase devem tomar antagonistas beta-adrenérgicos somente após consideração cuidadosa.

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 requer monitorização regular. A descontinuação do tratamento não deve ser feita abruptamente, a menos que seja claramente indicado.

Gravidez e lactação

Gravidez

Nebivolol tem efeitos farmacológicos que podem causar efeitos nocivos na gravidez e/ou no feto/recém-nascido. No geral, os bloqueadores beta-adrenérgicos reduzem a perfusão placentária, que tem sido associada a atraso de crescimento, morte intrauterina, aborto ou trabalho de parto prematuro. Podem ocorrer efeitos adversos (p.e., hipoglicemia e bradicardia) no feto e no recém-nascido. Se for necessário tratamento com bloqueadores dos recetores beta-adrenérgicos, os bloqueadores seletivos dos recetores adrenérgicos beta-1 são preferíveis.

Nebivolol não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário. Se o tratamento com nebivolol for considerado necessário, o fluxo sanguíneo uteroplacentário e o crescimento fetal devem ser monitorizados. Em caso de efeitos nocivos na gravidez ou no feto, deve ser considerado um tratamento alternativo. O recém-nascido deve ser monitorizado de perto. Os sintomas de hipoglicemia e bradicardia são geralmente esperados nos primeiros 3 dias.

Amamentação

A maioria dos betabloqueadores, particularmente compostos lipofílicos como o nebivolol e seus metabolitos ativos, passam para o leite materno, embora em extensão variável. Um risco para os recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído.

Portanto, as mães que recebem nebivolol não devem amamentar.

Interação

Interações farmacodinâmicas:

As seguintes interações aplicam-se a antagonistas beta-adrenérgicos em geral.

Combinações não recomendadas:

Antiarrítmicos de Classe I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): o efeito no tempo de condução auriculo-ventricular pode ser potencializado e o efeito inotrópico negativo aumentado.

Antagonistas dos canais de cálcio do tipo verapamil/diltiazem: influência negativa na contratilidade e na condução auriculo-ventricular. A administração intravenosa de verapamil em doentes em tratamento com β -bloqueadores pode levar a hipotensão profunda e bloqueio auriculo-ventricular.

Anti-hipertensores de ação central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): o uso concomitante de medicamentos anti-hipertensores de ação central pode piorar a insuficiência cardíaca por uma diminuição do tônus simpático central (redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco, vasodilatação). A retirada abrupta, particularmente se antes da descontinuação do betabloqueador, pode aumentar o risco de “hipertensão reativa”.

Combinações a serem utilizadas com cautela

Medicamentos antiarrítmicos de Classe III (Amiodarona): efeito no tempo de condução auriculo-ventricular pode ser potenciado

Anestésicos-halogenados voláteis: o uso concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos e de anestésicos pode atenuar a taquicardia reflexa e aumentar o risco de hipotensão. Como regra geral, evitar a retirada repentina do tratamento com betabloqueador. O anestesiológico deve ser informado quando o doente estiver a receber Nyhart.

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

Baclofeno (agente antiespástico), amifostina (adjuvante antineoplásico): o uso concomitante com anti-hipertensores provavelmente irá aumentar a queda da pressão arterial, portanto, a dosagem do medicamento anti-hipertensivo deve ser ajustada de acordo.

Combinações a considerar

Glicosídeos digitálicos: o uso concomitante pode aumentar o tempo de condução auriculo-ventricular.

Os ensaios clínicos com nebivolol não mostraram qualquer 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 deterioração adicional da função da bomba ventricular em doentes com insuficiência cardíaca.

Antipsicóticos, antidepressivos (tricíclicos, barbitúricos e fenotiazinas): o uso concomitante pode potencializar o efeito hipotensor dos betabloqueadores (efeito aditivo).

Anti-inflamatórios não esteroides (AINE): sem efeito sobre o efeito de redução da pressão arterial de nebivolol.

Agentes simpaticomiméticos: o uso concomitante pode neutralizar o efeito dos antagonistas beta-adrenérgicos. Os agentes beta-adrenérgicos podem levar à atividade alfa-adrenérgica sem oposição de agentes simpaticomiméticos com efeitos alfa e beta-adrenérgicos (risco de hipertensão, bradicardia grave e bloqueio cardíaco).

Interações farmacocinéticas:

Como o metabolismo do nebivolol envolve a isoenzima CYP2D6, a coadministração com substâncias que inibem esta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina e quinidina, pode levar a níveis plasmáticos aumentados de nebivolol associado a um risco aumentado de bradicardia excessiva e eventos 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. Dado que Nyhart é tomado com a refeição e um antiácido entre as refeições, os dois tratamentos podem ser prescritos em conjunto.

A combinação 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 afetou a farmacocinética do nebivolol. Nebivolol não afeta a farmacocinética e farmacodinâmica da varfarina.

Efeitos adversos

Os eventos adversos são apresentados separadamente para hipertensão e ICC devido a diferenças nas doenças de base.

Hipertensão

As reações adversas notificadas, que na maioria dos casos são de intensidade ligeira a moderada, são mencionadas abaixo, classificadas por classe de sistema de órgãos e ordenadas por frequência:

Doenças do sistema imunitário:

Desconhecido: edema angioneurótico, hipersensibilidade

Perturbações do foro psiquiátrico:

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$): pesadelos; depressão

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): dor de cabeça, tontura, parestesia

Muito raros ($\leq 1/10.000$): síncope

Afeções oculares:

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$): visão prejudicada

Cardiopatias:

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$): bradicardia, insuficiência cardíaca, condução AV lenta/bloqueio AV

Vasculopatias:

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$): hipotensão, (aumento de) claudicação intermitente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): dispneia

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$): broncospasmo

Doenças gastrointestinais:

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): obstipação, náuseas, diarreia

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$): dispepsia, flatulência, vômitos

Afeções cutâneas e dos tecidos subcutâneos:

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$): prurido, erupção cutânea eritematosa

Muito raros ($\leq 1/10.000$): agravamento da psoríase

Desconhecido: urticária

Afeções do sistema reprodutor e da mama:

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$): impotência

Afeções gerais e condições do local de administração:

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): cansaço, edema

Sobredosagem:

Não existem dados disponíveis sobre a sobredosagem com Nyhart.

Sintomas

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

Tratamento

No caso de sobredosagem ou hipersensibilidade, o doente deve ser mantido sob supervisão e ser tratado numa unidade de cuidados intensivos. Os níveis de glucose no sangue devem ser verificados. A absorção de quaisquer resíduos de fármacos ainda presentes no trato gastrointestinal pode ser evitada por lavagem gástrica e administração de carvão ativado e um laxante. Pode ser necessária a respiração artificial. A bradicardia ou as reações vagas extensas devem ser tratadas com a administração de atropina ou metilatropina. A hipotensão e o choque devem ser tratados com plasma/substitutos do plasma e, se necessário, catecolaminas. O efeito betabloqueador pode ser neutralizado pela administração intravenosa lenta de cloridrato de isoprenalina, começando com uma dose de aproximadamente 5 µg/minuto, ou dobutamina, começando com uma dose de 2,5 µg/minuto, até que o efeito desejado seja obtido. Nos casos refratários, a isoprenalina pode ser combinada com a dopamina. Se tal também não produzir o efeito desejado, pode ser considerada a administração intravenosa de glucagon 50-100 µg/kg IV. Se necessário, a injeção deve ser repetida dentro de uma hora, seguida, se necessário, de uma infusão intravenosa de 70 µg/kg/h de glucagon. Nos casos extremos de bradicardia resistente ao tratamento, pode ser inserido um “pacemaker”.

Conservação:

Não armazene acima de 25°C.

Manter fora do alcance das crianças.

Medicamento de prescrição médica apenas.

Data de Publicação / Revisão: 10/2025.

Se tem alguma dúvida sobre este medicamento ou se gostaria de notificar uma reação adversa contacte-nos através da linha de Informação ao Paciente / O email : +18888306075 / drug.safety@blissgvs.com .