

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Insucor 2,5 mg comprimidos
Insucor 5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Insucor 2,5 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 2,725 mg de nebivolol hidrocloreto, correspondientes a 2,5 mg de nebivolol.
Excipientes con efecto conocido: 72,5 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

Insucor 5 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 5,45 mg de nebivolol hidrocloreto, correspondientes a 5 mg de nebivolol.
Excipientes: 145,0 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Insucor 2,5 mg comprimidos:

Comprimidos biconvexos no recubiertos, con forma de cápsula y de color blanco, ranurados por un lado y lisos por el otro.

El comprimido se puede dividir en dos mitades iguales.

Insucor 5 mg comprimidos EFG:

Comprimidos biconvexos no recubiertos, de escasa profundidad, forma circular y color blanco, con la leyenda “N” y “L” grabada a sendos lados de la ranura y lisos por el otro.

El comprimido se puede dividir en dos mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Insuficiencia cardiaca crónica (ICC)

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable de leve a moderada, asociado a tratamiento estándar en pacientes ancianos de ≥ 70 .

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión

Adultos

Insucor 2,5 mg comprimidos: la dosis es 5 mg (dos comprimidos) al día, preferiblemente a la misma hora del día.

Insucor 5 mg comprimidos EFG: la dosis es 5 mg (un comprimido) al día, preferiblemente a la misma hora del día.

El efecto reductor de la presión arterial se hace evidente después de 1-2 semanas de tratamiento. Ocasionalmente, el efecto óptimo tarda 4 semanas en alcanzarse.

Combinación con otros agentes antihipertensivos

Los beta-bloqueantes pueden utilizarse solos o de forma concomitante con otros antihipertensivos. Hasta la fecha, sólo se ha observado un efecto antihipertensivo adicional cuando el nebivolol se asocia con hidroclorotiazida en dosis de 12,5-25 mg.

Pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal, la dosis de inicio recomendada es de 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis diaria puede aumentarse a 5 mg.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos disponibles en los pacientes con insuficiencia hepática o deterioro de la función hepática son limitados. Por lo tanto, el uso de los comprimidos de Insucor 2,5 mg o Insucor 5 mg en estos pacientes está contraindicado.

Ancianos

En los pacientes mayores de 65 años, la dosis de inicio recomendada es de 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis diaria puede aumentarse a 5 mg. No obstante, dada la limitada experiencia en los pacientes mayores de 75 años, en estos pacientes la administración se debe realizar con precaución y se deben monitorizar de forma continuada.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de Insucor 2,5 mg o Insucor 5 mg en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños y adolescentes.

Insuficiencia cardiaca crónica (ICC)

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

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

En los pacientes que reciben terapia farmacológica cardiovascular, incluidos los diuréticos, la digoxina, los IECA o los antagonistas de la angiotensina II, las pautas de dosificación de estos fármacos deben estabilizarse durante las dos semanas anteriores al inicio del tratamiento con Insucor 2,5 mg o Insucor 5 mg comprimidos.

El ajuste de la dosis inicial debe efectuarse a través de las siguientes etapas, en intervalos de una a dos semanas, en función de la tolerabilidad del paciente: 1,25 mg de nebivolol, que se aumentarán a 2,5 mg de nebivolol una vez al día; a continuación, a 5 mg una vez al día y, posteriormente, a 10 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es de 10 mg de nebivolol una vez al día.

El inicio del tratamiento y cada aumento de la dosis deben efectuarse bajo la supervisión de un médico experimentado, durante un periodo de al menos dos horas, con el fin de garantizar que el estado clínico del paciente (especialmente en lo que se refiere a la presión arterial, la frecuencia cardiaca, las alteraciones de la conducción y los signos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca) permanezca estable.

La aparición de acontecimientos adversos en los pacientes puede impedir que éstos reciban la dosis máxima recomendada. Si es necesario, la dosis alcanzada también puede disminuirse por etapas y reintroducirse, según convenga.

Durante la fase de titulación, en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o de intolerancia, se recomienda disminuir primero la dosis de nebivolol o, si es necesario, detener inmediatamente su administración (en caso de hipotensión grave, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con edema agudo de pulmón, *shock* cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo auriculoventricular).

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con nebivolol es generalmente un tratamiento de larga duración.

No se recomienda suspender bruscamente el tratamiento con nebivolol, dado que esto podría llevar a un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca. Si es necesario interrumpir la terapia, la dosis debe disminuirse gradualmente a la mitad, en intervalos semanales.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, dado que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se efectúa de forma individualizada en cada paciente. No hay experiencia en los pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina sérica $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Por lo tanto, no se recomienda el uso del nebivolol en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Por lo tanto, el uso de los comprimidos de Insucor 2,5 mg o Insucor 5 mg en estos pacientes está contraindicado.

Ancianos

No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis, dado que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se efectúa de forma individualizada.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de Insucor 2,5 mg o Insucor 5 mg en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos pueden tomarse durante las comidas

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes mostrados en la lista en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática o deterioro de la función hepática.
- Insuficiencia cardiaca aguda, *shock* cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieran tratamiento intravenoso con inotrópicos.
Además, tal como ocurre con otros beta-bloqueantes, Nebivolol está contraindicado en:
 - Síndrome del seno enfermo, incluido bloqueo sino-auricular.
 - Bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos).
 - Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial.
 - Feocromocitoma no tratado.
 - Acidosis metabólica.
 - Bradicardia (ritmo cardiaco < 60 latidos/min antes de comenzar la terapia).
 - Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
 - Alteraciones graves de la circulación periférica.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ver también la sección 4.8.

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

Anestesia:

El bloqueo beta continuado disminuye el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación. Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación para la cirugía, el antagonista beta-adrenérgico debe suspenderse al menos con 24 horas de antelación.

Se debe tener precaución cuando se utilicen ciertos anestésicos que provocan depresión miocárdica. Puede protegerse al paciente frente a la aparición de reacciones vagales, mediante la administración de atropina por vía intravenosa.

Cardiovascular:

En general, los antagonistas beta-adrenérgicos no deben utilizarse en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su situación se haya estabilizado.

En los pacientes con cardiopatía coronaria, el tratamiento con un antagonista beta-adrenérgico debe suspenderse gradualmente, p. ej., en el transcurso de una a dos semanas. Si es necesario, la terapia de sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina de pecho. Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden inducir bradicardia: si el pulso desciende por debajo de 50-55 latidos/min en reposo y/o si el paciente presenta síntomas sugestivos de bradicardia, se debe reducir la dosis.

Los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución:

- En los pacientes con trastornos de la circulación periférica (enfermedad o síndrome de Raynaud, claudicación intermitente), dado que puede producirse un agravamiento de estos trastornos.
- En los pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado, debido al efecto negativo de los beta-bloqueantes sobre el tiempo de conducción.
- En los pacientes con angina de Prinzmetal, debido a la vasoconstricción arterial coronaria mediada por los receptores α sin oposición: los antagonistas beta-adrenérgicos pueden aumentar el número y la duración de los episodios de angina.

No se recomienda en general la asociación del nebivolol con los antagonistas de los canales del calcio de tipo verapamilo y diltiazem, con los antiarrítmicos de clase I y con los antihipertensivos de acción central; para más detalles, ver sección 4.5.

Metabólico/endocrino:

El nebivolol no afecta a las concentraciones de glucosa en los pacientes con diabetes. No obstante, es preciso obrar con cautela en dichos pacientes, ya que el nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones).

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia del hipertiroidismo. Su retirada brusca puede intensificar los síntomas.

Respiratorio:

En los pacientes con trastornos pulmonares obstructivos crónicos, los antagonistas adrenérgicos β deben usarse con precaución, dado que puede producirse un agravamiento de la constricción de las vías respiratorias.

Otros:

Los pacientes con antecedentes de psoriasis sólo deben tomar antagonistas beta-adrenérgicos tras una valoración minuciosa.

Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden aumentar la sensibilidad a los alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.

El inicio del tratamiento con nebivolol en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica precisa una vigilancia periódica. Para la posología y la forma de administración, ver sección 4.2. La suspensión del tratamiento no debe realizarse bruscamente, a menos que exista una indicación clara para ello. Para más información, ver sección 4.2.

Este medicamento contiene lactosa:

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Asociaciones no recomendadas:

Antiarrítmicos de clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular e incrementarse el efecto inotrópico negativo (ver sección 4.4).

Antagonistas de los canales del calcio de tipo verapamilo/diltiazem: influencia negativa sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en los pacientes con tratamiento beta-bloqueante puede causar una hipotensión profunda y bloqueo auriculoventricular (ver sección 4.4).

Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): el uso concomitante de antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardiaca a través de un descenso del tono simpático central (disminución de la frecuencia y el gasto cardíacos, vasodilatación) (ver sección 4.4). La suspensión brusca, especialmente si se realiza antes de la interrupción del beta-bloqueante, puede aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote”.

Asociaciones que deben usarse con precaución:

Antiarrítmicos de clase III (amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular.

Anestésicos volátiles halogenados: el uso concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión (ver sección 4.4). Como norma general, debe evitarse la retirada súbita del tratamiento beta-bloqueante. Es preciso informar al anestesista si el paciente está tomando Insucor 2,5 mg o Insucor 5 mg comprimidos.

Insulina y antidiabéticos orales: aunque el nebivolol no afecta a las concentraciones de glucosa, su uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).

Baclofeno (antiespástico), amifostina (adyuvante antineoplásico): es probable que su uso concomitante con antihipertensivos aumente el descenso de la presión arterial, por lo que la pauta de dosificación de los antihipertensivos debe ajustarse tal como corresponda.

Mefloquina (antimalárico): en teoría, su administración concomitante con bloqueantes beta-adrenérgicos podría contribuir a una prolongación del intervalo QTc.

Asociaciones que es preciso valorar:

Glucósidos digitálicos: su uso concomitante puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular. Los ensayos clínicos con nebivolol no han revelado datos clínicos indicativos de la existencia de interacciones. El nebivolol no influye sobre las características cinéticas de la digoxina.

Antagonistas del calcio de tipo dihidropiridina (amlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino): su uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión y no es posible excluir un aumento del riesgo de un mayor deterioro de la función de bomba del ventrículo en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

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

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): no afectan al efecto reductor de la presión arterial del nebivolol.

Simpaticomiméticos: su uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas beta-adrenérgicos. Los fármacos adrenérgicos β pueden causar una actividad adrenérgica α carente de oposición por parte de los simpaticomiméticos con efectos tanto adrenérgicos α como β (riesgo de hipertensión, bradicardia grave y bloqueo cardiaco).

Interacciones farmacocinéticas

Dado que en el metabolismo del nebivolol interviene la isoenzima CYP2D6, la administración concomitante de sustancias inhibitoras de esta enzima, especialmente la paroxetina, la fluoxetina, la tioridazina y la quinidina, puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de nebivolol, que se asocia con un aumento del riesgo de bradicardia excesiva y de reacciones adversas.

La administración concomitante de cimetidina aumentó las concentraciones plasmáticas de nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración concomitante de ranitidina no afectó a las propiedades farmacocinéticas del nebivolol. Ambos tratamientos pueden co-prescribirse, siempre que Insucor 2,5 mg o Insucor 5 mg se tome con una de las comidas, y el antiácido entre las mismas.

La asociación de nebivolol con nicardipino generó un ligero aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos, sin modificar su efecto clínico. La administración concomitante de alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó a las propiedades farmacocinéticas del nebivolol. El nebivolol no afecta a las propiedades farmacocinéticas ni farmacodinámicas de la warfarina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Nebivolol tiene efectos farmacológicos dañinos en el embarazo y/o el feto/recién nacido. En general, los bloqueantes de los receptores adrenérgicos β reducen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado con un retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto precoz. Pueden producirse efectos adversos (p. ej., hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos es necesario, son preferibles aquellos que bloquean selectivamente los receptores β_1 .

Nebivolol no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si el tratamiento con nebivolol se considera necesario, es preciso vigilar el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento fetal. En caso de efectos nocivos sobre el embarazo o el feto, debe considerarse un tratamiento alternativo. Es preciso realizar una vigilancia estrecha del recién nacido. En general, es de esperar que se produzcan síntomas de hipoglucemia y bradicardia en el transcurso de los tres primeros días.

Lactancia

Estudios en animales han demostrado que nebivolol se excreta por la leche materna. Se desconoce si este principio activo se excreta por la leche humana. La mayoría de beta-bloqueantes, particularmente los compuestos lipofílicos como nebivolol y sus metabolitos activos, pasan a la leche materna en grado

variable. No puede excluirse un riesgo en el feto/recién nacido. Por lo tanto, las madres que estén recibiendo nebivolol no deben dar el pecho.

Fertilidad

Nebivolol no tuvo efectos en la fertilidad en ratas excepto a dosis varias veces más altas que la dosis máxima recomendada en humanos cuando se observaron los efectos adversos en los órganos reproductores masculinos y femeninos de ratas y ratones. El efecto de nebivolol en la fertilidad humana se desconoce.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los estudios farmacodinámicos han mostrado que el nebivolol no afecta al funcionamiento psicomotor. Al conducir vehículos u operar maquinaria debe tenerse en cuenta que a veces pueden producirse mareos y fatiga.

4.8. Reacciones adversas

Se han empleado los siguientes términos para clasificar la frecuencia de aparición de las reacciones adversas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($\leq 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Los acontecimientos adversos se indican por separado para la hipertensión y la insuficiencia cardíaca crónica, dada la distinta naturaleza de ambas enfermedades.

Hipertensión

Las reacciones adversas notificadas, que en la mayoría de los casos son de intensidad leve a moderada, figuran en la siguiente tabla, clasificadas por órganos y sistemas, y por orden de frecuencia:

CLASE DE ÓRGANOS Y SISTEMAS	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunitario				Edema angioneurótico, hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		Pesadillas, depresión		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo, parestesias		Síncope	
Trastornos oculares		Visión alterada		
Trastornos cardíacos		Bradicardia, insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la		

		conducción AV / bloqueo AV		
Trastornos vasculares		Hipotensión, (aumento de la) claudicación intermitente		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, náuseas, diarrea	Dispepsia, flatulencia, vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, rash eritematoso	Agravamiento de la psoriasis	urticaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Impotencia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio, edema			

Las siguientes reacciones adversas también se han notificado con algunos antagonistas beta-adrenérgicos: alucinaciones, psicosis, confusión, extremidades frías o cianóticas, fenómeno de Raynaud, sequedad ocular y toxicidad oculomucocutánea de tipo practolol.

Insuficiencia cardiaca crónica

Los datos de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica se han obtenido de un ensayo clínico controlado con placebo, en el que participaron 1067 pacientes tratados con nebivolol y 1061 tratados con placebo. En este estudio, un total de 449 pacientes tratados con nebivolol (el 42,1%) notificaron reacciones adversas con una relación causal al menos posible con el fármaco, frente a 334 pacientes tratados con placebo (el 31,5%). Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los pacientes tratados con nebivolol fueron bradicardia y mareo, ambas observadas en aproximadamente el 11% de los pacientes. Las frecuencias correspondientes en los pacientes tratados con placebo fueron aproximadamente el 2% y el 7%, respectivamente.

En cuanto a las reacciones adversas (al menos posiblemente relacionadas con el fármaco) que se consideran específicamente relevantes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica, se notificaron las siguientes incidencias:

- Se produjo un agravamiento de la insuficiencia cardiaca en el 5,8% de los pacientes tratados con nebivolol, frente al 5,2% de los tratados con placebo.
- Se notificó hipotensión postural en el 2,1% de los pacientes tratados con nebivolol, frente al 1,0% de los tratados con placebo.
- Se produjo intolerancia al medicamento en el 1,6% de los pacientes tratados con nebivolol, frente al 0,8% de los tratados con placebo.
- Se produjo un bloqueo auriculoventricular de primer grado en el 1,4% de los pacientes tratados con nebivolol, frente al 0,9% de los tratados con placebo.
- Se notificó edema en las extremidades inferiores en el 1,0% de los pacientes tratados con nebivolol, frente al 0,2% de los tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No hay datos disponibles acerca de la sobredosificación con nebivolol.

Síntomas:

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

Tratamiento:

En caso de sobredosificación o en caso de hipersensibilidad, el paciente debe permanecer bajo estricta supervisión y recibir tratamiento en una unidad de cuidados intensivos. Deben comprobarse las concentraciones sanguíneas de glucosa. La absorción de cualquier residuo farmacológico que pudiera estar aún presente en el tubo digestivo puede evitarse mediante un lavado gástrico, y la administración de carbón vegetal activado y un laxante. Puede ser necesaria la respiración asistida. La bradicardia y las reacciones vagales intensas deben tratarse mediante la administración de atropina o metilatropina y la hipotensión y el *shock* mediante plasma o sustitutos del plasma y, si es necesario, catecolaminas. El efecto beta-bloqueante puede contrarrestarse por medio de la administración intravenosa lenta de clorhidrato de isoprenalina, con una dosis de inicio de aproximadamente 5 µg/minuto, o dobutamina, con una dosis de inicio de 2,5 µg/minuto, hasta obtener el efecto deseado. En los casos resistentes al tratamiento, la isoprenalina puede asociarse con dopamina. Si con esto tampoco se logra el efecto deseado, puede plantearse la administración intravenosa de glucagón, en dosis de 50 a 100 µg/kg. En caso necesario, la inyección debe repetirse en el plazo de una hora y seguirse, si es preciso, de una perfusión intravenosa de glucagón en dosis de 70 µg/kg por hora. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede colocarse un marcapasos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente beta-bloqueante selectivo. Código ATC: C07AB12.

El nebivolol es un racemato de dos enantiómeros, el SRRR-nebivolol (o d-nebivolol) y el RSSS-nebivolol (o l-nebivolol). Combina dos actividades farmacológicas:

- Es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores beta: este efecto se atribuye al enantiómero SRRR (enantiómero d).
- Tiene propiedades vasodilatadoras ligeras debido a una interacción con la vía de la L-arginina/óxido nítrico.

Las dosis únicas y repetidas de nebivolol reducen la frecuencia cardíaca y la presión arterial en reposo y durante el ejercicio, tanto en los sujetos normotensos como en los hipertensos. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento crónico.

En dosis terapéuticas, el nebivolol carece de antagonismo adrenérgico α .

Durante el tratamiento agudo y crónico con nebivolol en los pacientes hipertensos, se produce una disminución de la resistencia vascular sistémica. A pesar de la disminución de la frecuencia cardíaca, la disminución del gasto cardíaco durante el reposo y el ejercicio puede limitarse gracias a un aumento del volumen sistólico de eyección. No se ha establecido completamente la importancia clínica de estas diferencias hemodinámicas en comparación con las de otros antagonistas de los receptores β_1 .

En los pacientes hipertensos, el nebivolol aumenta la respuesta vascular mediada por NO a la acetilcolina (Ach), que está disminuida en los pacientes con disfunción endotelial.

En un ensayo de morbimortalidad controlado con placebo en el que participaron 2128 pacientes de edad \geq 70 años (mediana de la edad: 75,2 años) con insuficiencia cardíaca crónica estable, con o sin disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI media: $36 \pm 12,3\%$, con la siguiente distribución: FEVI inferior al 35% en el 56% de los pacientes; FEVI entre el 35% y el 45% en el 25% de los pacientes, y FEVI superior al 45% en el 19% de los pacientes) y con un seguimiento medio de 20 meses, el nebivolol, añadido al tratamiento habitual, prolongó significativamente el tiempo transcurrido hasta la aparición de muertes u hospitalizaciones por causas cardiovasculares (criterio principal de valoración de la eficacia), con una disminución del riesgo relativo del 14% (disminución absoluta: 4,2%). Esta disminución del riesgo se produjo después de seis meses de tratamiento y se mantuvo durante todo el transcurso del mismo (mediana de la duración: 18 meses). El efecto del nebivolol fue independiente de la edad, el sexo y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de la población estudiada. El beneficio sobre la mortalidad por todas las causas no alcanzó la significación estadística en comparación con el placebo (disminución absoluta: 2,3%). Se observó un descenso de la muerte súbita en los pacientes tratados con nebivolol (el 4,1% frente al 6,6%; disminución relativa del 38%).

Los experimentos *in vitro* e *in vivo* con animales mostraron que el nebivolol no posee actividad simpaticomimética intrínseca.

Los experimentos *in vitro* e *in vivo* con animales mostraron que, en dosis farmacológicas, el nebivolol no tiene acción estabilizante de la membrana.

En los voluntarios sanos, el nebivolol no produce efectos significativos sobre la resistencia o la capacidad máxima de ejercicio.

La evidencia preclínica y clínica disponible en pacientes hipertensos no ha demostrado que nebivolol tenga un efecto perjudicial sobre la función eréctil.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los dos enantiómeros del nebivolol se absorben rápidamente tras su administración oral. La absorción del nebivolol no resulta afectada por los alimentos; el nebivolol puede administrarse con las comidas o fuera de éstas.

Distribución

En el plasma, ambos enantiómeros del nebivolol se unen predominantemente a la albúmina. La unión a proteínas plasmáticas es del 98,1% en el caso del SRRR-nebivolol, y del 97,9% en el caso del RSSS-nebivolol. Una semana después de la administración, el 38% de la dosis se excreta por la orina y el 48% por las heces. La excreción urinaria del nebivolol sin metabolizar representa menos del 0,5% de la dosis.

Metabolismo o Biotransformación

El nebivolol se metaboliza extensamente, en parte a metabolitos hidroxil activos. El nebivolol se metaboliza mediante hidroxilación alicíclica y aromática, N-desalquilación y glucuronidación; además, se forman glucurónidos de los metabolitos hidroxil. El metabolismo del nebivolol mediante hidroxilación aromática está sujeto al polimorfismo oxidativo genético dependiente de la isoenzima CYP2D6. La biodisponibilidad oral del nebivolol es de un promedio del 12% en los metabolizadores rápidos y prácticamente completa en los metabolizadores lentos. En el estado estable y con el mismo nivel de dosis, las concentraciones plasmáticas máximas del nebivolol sin metabolizar son aproximadamente 23 veces más altas en las personas que metabolizan mal el fármaco que en las que lo hacen de forma amplia. Cuando se consideran el fármaco sin metabolizar más los metabolitos activos, la diferencia en las concentraciones plasmáticas máxima es 1,3 a 1,4 veces mayor. Debido a la variación en las tasas de metabolización, la dosis de Insucor 2,5 mg o Insucor 5 mg comprimidos debe ajustarse siempre según las necesidades individuales de cada paciente: las personas que lo metabolizan mal pueden precisar dosis más bajas. En los metabolizadores

rápidos, las semividas de eliminación de los enantiómeros del neбиволol son de un promedio de 10 horas. En los metabolizadores lentos, son tres a cinco veces más prolongadas.

En los metabolizadores rápidos, las concentraciones plasmáticas del enantiómero RSSS son ligeramente mayores que las del enantiómero SRRR. En los metabolizadores lentos, esta diferencia es mayor. En los metabolizadores rápidos, las semividas de eliminación de los metabolitos hidroxilados de ambos enantiómeros son de un promedio de 24 horas; en los metabolizadores lentos, son aproximadamente el doble de prolongadas.

En la mayoría de los sujetos (metabolizadores rápidos), las concentraciones plasmáticas del estado estable se alcanzan en un plazo de 24 horas en el caso del neбиволol y de unos pocos días en el de los metabolitos hidroxilados.

Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis en el intervalo comprendido entre 1 y 30 mg. Las propiedades farmacocinéticas del neбиволol no resultan afectadas por la edad. .

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo y potencial carcinogénico.

Únicamente se observaron reacciones adversas en la función reproductiva a dosis altas, excediendo varias veces la dosis máxima recomendada en humanos (ver sección 4.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Croscarmelosa sódica
Hipromelosa
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidro
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVC/PVdC/aluminio
Tamaños de envases: 14, 28, 30, 50, 90, 98, 100

Blísters de aluminio/aluminio
Tamaños de envases: 14, 28, 30, 50, 90, 98, 100

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para la eliminación.

Cualquier medicamento o material residual no utilizado debe ser eliminado de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Insucor 2,5 mg comprimidos: 71283
Insucor 5 mg comprimidos EFG: 71284

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

04/02/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2022