

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nebivolol Edigen 5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5,45 mg de neбиволол hidrocлоруо (equivalente a 5 mg de neбиволол).

Excipientes con efecto conocido: 143,48 mg de lactosa y otros excipientes.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos a blanquecinos, redondos, biconvexos, con borde biselado y no recubiertos, con una línea de ruptura en cruz en una cara y lisas en la otra cara.

El comprimido puede dividirse en cuatro cuartos iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial.

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica, leve y moderada, además de los tratamientos estándar en pacientes ≥ 70 años.

4.2 Posología y forma de administración

Tipo de administración:

El comprimido debe deglutirse con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua), con o sin alimentos.

Hipertensión

Adultos

La dosis es de un comprimido (5 mg) diario, preferiblemente a la misma hora del día. Los comprimidos pueden tomarse con las comidas.

El efecto reductor de la presión arterial se hace evidente después de una a dos semanas de tratamiento. En ocasiones, el efecto óptimo se alcanza sólo después de cuatro semanas.

Asociación con otros antihipertensores

Los betabloqueantes pueden emplearse solos o concomitantemente con otros medicamentos antihipertensores. Hasta la fecha, se ha observado un efecto reductor adicional de la presión arterial sólo cuando Nebivolol Edigen 5 mg se asocia a de 12,5 a 25 mg de hidroclorotiazida.

Pacientes con insuficiencia renal:

En los pacientes con insuficiencia renal, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg diarios. Si es necesario, la dosis diaria puede aumentarse hasta 5 mg.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos en los pacientes con insuficiencia hepática o con una alteración de la función hepática son limitados. Por lo tanto, el uso de Nebivolol Edigen 5 mg en estos pacientes está contraindicado.

Personas de edad avanzada

En los pacientes mayores de 65 años, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg diarios. Si es necesario, la dosis diaria puede aumentarse hasta 5 mg. Sin embargo, en vista de la experiencia limitada en pacientes mayores de 75 años, debe tenerse precaución y se debe vigilar atentamente a estos pacientes.

Niños y adolescentes

Nebivolol Edigen 5 mg no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de / la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Insuficiencia cardiaca crónica (ICC)

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica debe iniciarse con una dosificación gradual ascendente hasta que se alcance la dosis de mantenimiento óptima para cada individuo.

Los pacientes deben tener una insuficiencia cardiaca crónica estable sin insuficiencia aguda en las seis semanas anteriores. Se recomienda que el médico a cargo del tratamiento tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica.

En el caso de aquellos pacientes que reciben tratamiento con medicamentos cardiovasculares, incluidos los diuréticos, digoxina, inhibidores de la ECA o antagonistas de la angiotensina II, la dosificación de estos fármacos deberá estabilizarse en las dos semanas anteriores al inicio del tratamiento con nebivolol.

La dosificación gradual ascendente deberá hacerse según los siguientes pasos, a intervalos de una a dos semanas, según la tolerabilidad del paciente:

1,25 mg de nebivolol, que se aumentará a 2,5 mg de nebivolol una vez al día; luego, a 5 mg una vez al día, y después, 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 deberán hacerse bajo la supervisión de un médico con experiencia, durante un periodo de por lo menos dos horas, a fin de garantizar que el estado clínico (especialmente en lo que respecta a la presión arterial, la frecuencia cardiaca, los trastornos de la conducción y los signos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca) permanezca estable.

La presentación de reacciones adversas puede impedir que todos los pacientes sean tratados con la dosis máxima recomendada. Si es necesario, la dosis alcanzada también puede reducirse paso a paso y reintroducirse según convenga.

Durante la fase de dosificación gradual ascendente, en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o de intolerancia, se recomienda, en primer lugar, reducir la dosis de nebivolol o interrumpir su administración si es necesario (en caso de hipotensión grave, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con edema pulmonar agudo, shock cardiógeno, bradicardia sintomática o bloqueo AV).

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica con nebivolol es generalmente un tratamiento durante un tiempo prolongado. No se recomienda interrumpir abruptamente el tratamiento con nebivolol, puesto que esto podría causar un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca. Si es necesario suspender el tratamiento, la dosis deberá reducirse gradualmente, a la mitad cada semana.

Los comprimidos pueden tomarse con las comidas.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en la insuficiencia renal leve a moderada, puesto que la dosificación ascendente hasta la dosis máxima tolerada se ajusta individualmente. No hay experiencia en los pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina sérica $\geq 2,83$ mg/dl). Por lo tanto, no está recomendado el uso de nebivolol en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Personas de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis, puesto que la dosificación ascendente hasta la dosis máxima tolerada se ajusta individualmente.

Niños y adolescentes

Nebivolol Edigen 5 mg no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de / la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática o alteración de la función hepática.
- Insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiógeno o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca, que requiera tratamiento inotrópico por vía intravenosa.
- Síndrome del seno enfermo, incluido el bloqueo sinoauricular.
- Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grados.
- Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- Bradicardia (frecuencia cardíaca < 60 latidos/minuto antes de iniciar el tratamiento).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mm Hg).
- Trastornos graves de la circulación periférica.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ver también la sección 4.8.

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican en general a los antagonistas adrenérgicos β en general.

Anestesia:

La continuación del bloqueo β reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación. Si el bloqueo β se interrumpe en la preparación para la intervención, el antagonista de los receptores adrenérgicos β deberá suspenderse por lo menos 24 horas antes. Deberá tenerse precaución con ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica, como el ciclopropano, el éter o el tricloroetileno. Se puede proteger al paciente contra las reacciones vagales mediante la administración intravenosa de atropina.

Cardiovascular:

En general, no deberán emplearse antagonistas de los receptores adrenérgicos β en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica no tratada, a menos que su estado se haya estabilizado.

En los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, el tratamiento con un antagonista de los receptores adrenérgicos β deberá suspenderse gradualmente, es decir, en el transcurso de una a dos semanas. Si fuera necesario, debe iniciarse un tratamiento de reemplazo al mismo tiempo, a fin de evitar la exacerbación de la angina de pecho.

Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β en pueden inducir bradicardia: si la frecuencia del pulso desciende a menos de 50 a 55 latidos por minuto en reposo y/o el paciente presenta síntomas que sugieren bradicardia, la dosificación deberá reducirse.

Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β deberán emplearse con precaución:

- En los pacientes con trastornos de la circulación periférica (enfermedad o síndrome de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estos trastornos.
- En los pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado, a causa del efecto negativo de los betabloqueantes en el tiempo de conducción.
- En los pacientes con angina de Prinzmetal, debido a vasoconstricción no contrarrestada y mediada por receptores α de las arterias coronarias: los antagonistas de los receptores adrenérgicos β pueden aumentar el número y la duración de los ataques de angina.

Metabólico / endocrinológico:

El nebivolol no afecta a las concentraciones de glucosa en los pacientes diabéticos. Sin embargo, deberá tenerse precaución, ya que el nebivolol puede enmascarar algunos síntomas de la hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones).

Los bloqueadores de los receptores adrenérgicos β pueden enmascarar los síntomas taquicárdicos en el hipertiroidismo. La retirada abrupta de la medicación puede intensificar los síntomas.

Respiratorio:

En los pacientes con trastornos pulmonares obstructivos, los antagonistas de los receptores adrenérgicos β deben emplearse con precaución, ya que la constricción de las vías respiratorias puede agravarse.

Otros:

Los pacientes con antecedentes de psoriasis deberán tomar antagonistas de los receptores adrenérgicos β sólo después de un estudio metódico.

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

El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con nebivolol precisa una vigilancia con regularidad. En cuanto a la posología y la forma de administración, véase el apartado 4.2. La suspensión del tratamiento no deberá hacerse de manera abrupta, a menos que esté claramente indicado. Puede consultarse más información en el apartado 4.2.

En general, no se recomienda la asociación de nebivolol con calcioantagonistas del tipo del verapamilo y del diltiazem, con antiarrítmicos de la clase I y con antihipertensores de acción central; pueden consultarse detalles en el apartado 4.5.

Lactosa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp-lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas:

Las siguientes interacciones se aplican en general a los antagonistas de los receptores adrenérgicos β en general.

Asociaciones no recomendadas:

Antiarrítmicos de la clase I, (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular puede potenciarse y puede aumentarse el efecto inotrópico negativo.

Calcioantagonistas del tipo verapamilo o diltiazem: efecto negativo sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en los pacientes que reciben tratamiento con antagonistas de los receptores adrenérgicos β puede causar hipotensión profunda y bloqueo auriculoventricular.

Antihipertensores de acción central (clonidina, guanfacina, monoxidina, metil-dopa, rilmenidina): el empleo concomitante de antihipertensores de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca mediante una disminución del tono simpático central (descenso de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación).

La retirada abrupta del fármaco, sobre todo si se hace antes de la suspensión del antagonista de los receptores adrenérgicos β , puede aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote”.

Asociaciones que deben emplearse con precaución:

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

Anestésicos – volátiles halogenados: el empleo concomitante de antagonistas de los receptores adrenérgicos β y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipertensión (véase el apartado 4.4). Por norma general, debe evitarse la retirada súbita del tratamiento con betabloqueantes. Debe informarse al anestesiólogo cuando el paciente recibe neбиволol.

Insulina y antidiabéticos orales: aunque el neбиволol no afecta a la concentración de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar algunos síntomas de la hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).

Asociaciones que deberán tenerse en cuenta:

Glucósidos digitálicos: el uso concomitante puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular.

Los estudios clínicos con neбиволol no han mostrado ninguna prueba de interacciones.

El neбиволol no afecta las propiedades cinéticas de la digoxina.

Calcioantagonistas del tipo de la dihidropiridina (amlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino): el uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de un deterioro posterior de la función de la bomba ventricular en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Antipsicóticos, antidepresivos (tricíclicos, barbitúricos y fenotiazinas): el uso concomitante puede potenciar el efecto hipotensor de los betabloqueantes (efecto aditivo).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): ningún efecto sobre el efecto reductor de la presión arterial del neбиволol.

Simpaticomiméticos: el uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas de los receptores adrenérgicos β . Los adrenérgicos β pueden causar una actividad adrenérgica α no contrarrestada de los simpaticomiméticos con efectos adrenérgicos tanto β como α (riesgo de hipertensión, bradicardia grave y bloqueo cardiaco).

Interacciones farmacocinéticas:

Como el metabolismo del neбиволol afecta a la isoenzima CYP2D6, la coadministración con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente la paroxetina, la fluoxetina, la tioridazina y la quinidina, puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas del neбиволol asociado a un aumento del riesgo de bradicardia excesiva y reacciones adversas.

La coadministración de cimetidina aumentó las concentraciones plasmáticas de neбиволol, sin modificar el efecto clínico. La coadministración de ranitidina no afectó a las propiedades farmacocinéticas del neбиволol. Siempre que el neбиволol se tome con las comidas y se tome un antiácido entre las comidas, los dos tratamientos pueden recetarse simultáneamente.

La asociación de neбиволol con nicardipino aumentó ligeramente las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos, sin cambiar el efecto clínico. La coadministración de alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó a las propiedades farmacocinéticas del neбиволol. El neбиволol no afecta a las propiedades farmacocinéticas ni farmacodinámicas de la warfarina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El neбиволol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo o en el feto o el nonato. En general, los antagonistas de los receptores adrenérgicos β reducen la perfusión placentaria, lo cual se ha asociado a retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto precoz. Pueden producirse reacciones adversas (por ejemplo, hipoglucemia y bradicardia) en el feto y en el recién nacido. Si el tratamiento con antagonistas de los receptores adrenérgicos β es necesario, son preferibles los bloqueadores de los receptores adrenérgicos β_1 .

El neбиволol no deberá emplearse durante el embarazo, excepto si fuese claramente necesario. Si el tratamiento con neбиволol se considera necesario, deberán vigilarse la irrigación sanguínea uteroplacentaria y el crecimiento fetal. En caso de efectos perjudiciales sobre el embarazo o el feto, deberá plantearse un tratamiento alternativo. Se deberá vigilar atentamente al recién nacido. Por lo general, se esperan síntomas de hipoglucemia y bradicardia en los tres primeros días.

Lactancia

Los estudios en animales han demostrado que el neбиволол se excreta por la leche materna. Se desconoce si este medicamento se excreta por la leche humana. La mayoría de los betabloqueantes, especialmente los compuestos lipofílicos como el neбиволол y sus metabolitos activos, pasan a la leche materna aunque en grado variable. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante la administración de neбиволол.

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 demostrado que el neбиволол no afecta a la función psicomotriz. Al conducir vehículos o utilizar máquinas deberá tenerse en cuenta que, en ocasiones, pueden producirse mareos y fatiga.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran por separado en el caso de la hipertensión y la insuficiencia cardiaca congestiva a causa de las diferencias en las enfermedades de fondo.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define con las siguientes convenciones:

CLASE DE SISTEMAS DE ÓRGANOS	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):	Muy raros ($< 1/10.000$), incl. notificaciones aisladas
Trastornos psiquiátricos			Pesadillas; depresión	Alucinaciones, psicosis, confusión
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos, parestesia		Síncope
Trastornos oculares			Alteración de la visión, sequedad de ojos	
Trastornos cardiacos	Bradicardia ¹	Agravamiento de la insuficiencia cardiaca ¹ , bloqueo auriculoventricular de primer grado ¹	Bradicardia, insuficiencia cardiaca, retraso de la conducción AV/bloqueo AV	
Trastornos vasculares		Hipotensión postural ¹	Hipotensión, (aumento de la) claudicación intermitente	Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo	
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento, náuseas, diarrea	Dispepsia, flatulencia, vómitos	
Trastornos de la		Edema ¹	Prurito,	Edema

piel y del tejido subcutáneo			erupción eritematosa	angineurótico. psoriasis agravada, toxicidad oculomucocutánea del tipo de practolol
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Impotencia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Mareos ¹	Cansancio, edema, intolerancia al fármaco ¹		Extremidades frías o cianóticas

¹ Insuficiencia cardiaca crónica

Se dispone de datos sobre las reacciones adversas en los pacientes con ICC a partir de un ensayo clínico, controlado con placebo, con 1.067 pacientes que tomaron nebivolol y 1.061 pacientes que tomaron placebo. En este estudio, un total de 449 pacientes tratados con nebivolol (42,1%) manifestaron reacciones adversas por lo menos posiblemente relacionadas causalmente, en comparación con 334 pacientes que recibieron placebo (31,5%).

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, web: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos sobre la sobredosis con nebivolol.

Síntomas

Los signos de sobredosis con los betabloqueantes consisten en: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardiaca aguda.

Tratamiento

En caso de sobredosis o hipersensibilidad, deberá mantenerse al paciente bajo supervisión estrecha y debe ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Deberá comprobarse la glucemia. La absorción de cualquier residuo del fármaco que continúe presente en el tubo digestivo puede evitarse mediante lavado gástrico, y la administración de carbono activado y un laxante. Puede precisarse la respiración artificial. La bradicardia o las reacciones vagales extensas deberán tratarse mediante la administración de atropina o metilatropina. La hipotensión y el shock deberán tratarse con plasma o con sustitutos del plasma y, si es necesario, con catecolaminas. El efecto betabloqueante puede contrarrestarse mediante la administración lenta, por vía intravenosa, de clorhidrato de isoprenalina, comenzando con una dosis de aproximadamente 5 µg/minuto, o dobutamina, comenzando con una dosis de 2,5 µg/minuto, hasta que se haya obtenido el efecto requerido. En casos refractarios, la isoprenalina puede asociarse a dopamina. Si esto tampoco produce el efecto deseado, puede plantearse la administración intravenosa de 50 a 100 µg/kg de glucagón por vía intravenosa. Si es necesario, la inyección deberá repetirse en el plazo de una hora, y después (si es necesario), una perfusión intravenosa de 70 µg/kg por hora de glucagón. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede colocarse un marcapasos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Betabloqueantes, selectivos, código ATC: C07 AB 12.

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

- Es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores β : 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 cardiaca y la presión arterial en reposo y durante el esfuerzo, tanto en los pacientes normotensos como en los hipertensos. El efecto antihipertensor se mantiene durante el tratamiento crónico.

A dosis terapéuticas, el nebivolol está desprovisto de antagonismo adrenérgico α .

Durante el tratamiento agudo o crónico con nebivolol en pacientes hipertensos, la resistencia vascular sistémica está disminuida. A pesar del descenso de la frecuencia cardiaca, la disminución del gasto cardiaco en reposo y en esfuerzo puede limitarse debido a un aumento del volumen de latido. No se ha establecido la importancia clínica de estas diferencias hemodinámicas, en comparación con otros antagonistas de los receptores β_1 .

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

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

En un ensayo clínico controlado con placebo, de mortalidad y morbilidad, realizado en 2.128 pacientes de edad igual o superior a 70 años (mediana de edad, 75,2 años), con insuficiencia cardiaca crónica estable, con o sin alteración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (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), seguidos durante un tiempo medio de 20 meses, el nebivolol, por encima del tratamiento estándar, prolongó de manera significativa el tiempo hasta la presentación de muertes u hospitalizaciones por razones cardiovasculares (criterio principal de valoración de la eficacia), con una reducción del riesgo relativo del 14% (reducción absoluta: 4,2%). Esta reducción del riesgo se desarrolló después de seis meses de tratamiento y se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento (mediana de la duración: 18 meses). El efecto del nebivolol fue independiente de la edad, el sexo o de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de la población en estudio. El beneficio sobre la mortalidad por todas las causas no alcanzó la significación estadística en comparación con el placebo (reducción absoluta: 2,3%).

Se observó una disminución de la muerte súbita en los pacientes tratados con nebivolol (4,1% en comparación con 6,6%; reducción relativa del 38%).

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

En voluntarios sanos, el nebivolol no tiene ningún efecto significativo sobre la capacidad máxima de esfuerzo ni sobre la resistencia.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ambos enantiómeros del nebivolol se absorben rápidamente después de la administración por vía oral. La absorción del nebivolol no se ve afectada por los alimentos; el nebivolol puede administrarse con o sin comidas.

Distribución

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 CYP2D6.

Metabolismo o Biotransformación

La biodisponibilidad oral del nebivolol es, en promedio, el 12 % en los metabolizadores rápidos, y es prácticamente completo en los metabolizadores lentos. En el estado de equilibrio y al mismo nivel de dosis, la concentración plasmática máxima del nebivolol no modificado es aproximadamente 23 veces más alta en los metabolizadores deficientes que en los metabolizadores extensos. Cuando se tienen en cuenta el fármaco no modificado y los metabolitos activos, la diferencia en las concentraciones máximas en el plasma es de 1,3 a 1,4 veces. A causa de la variación en las tasas de metabolismo, la dosis de nebivolol siempre deberá ajustarse a las necesidades individuales del paciente: por lo tanto, los metabolizadores deficientes pueden necesitar dosis más bajas.

En los metabolizadores rápidos, las semividas de eliminación de los enantiómeros del nebivolol son, en promedio, de 10 horas. En los metabolizadores lentos, son de tres a cinco veces más prolongadas. En los metabolizadores rápidos, las concentraciones plasmáticas del enantiómero RSSS son ligeramente más altas que las del enantiómero SRRR. En los metabolizadores lentos, esta diferencia es más amplia. En los metabolizadores rápidos, las semividas de eliminación de los hidroximetabolitos de ambos enantiómeros son, en promedio, de 24 horas, y son aproximadamente el doble de prolongadas en los metabolizadores lentos.

Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio en la mayoría de las personas (metabolizadores rápidos) se alcanzan al cabo de 24 horas en el caso del nebivolol, y al cabo de pocos días en el caso de los metabolitos hidroxil.

Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis, entre 1 y 30 mg. Las propiedades farmacocinéticas del nebivolol no son afectadas por la edad.

En el plasma, ambos enantiómeros del nebivolol se fijan predominantemente a la albúmina.

Eliminación

La fijación a las 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 no modificado es inferior al 0,5% de la dosis.

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 y potencial carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Monohidrato de lactosa
Almidón de maíz
Croscarmelosa sódica
Hipromelosa
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/aluminio.

Tamaños de envases: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 100 y 500 comprimidos.
Envases de muestra: 30 comprimidos (sólo para Alemania).
Envases clínicos: 500 (10 x 50) comprimidos (sólo para Alemania).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz
Madrid. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.564

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

Mayo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2010