

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nebivolol Kern Pharma 5 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de nebivolol equivalente a 5,45 mg de nebivolol clorhidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido biconvexo, redondo, de color blanco a blanquecino, con una ranura profunda en forma de cruz en un lado y una ranura plana en forma de cruz en el otro.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

El comprimido se puede dividir en cuatro partes 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 o más años.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

##### Hipertensión

##### *Adultos*

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

El efecto reductor de la tensión arterial es evidente después de 1-2 semanas de tratamiento.

En algunos casos, el efecto óptimo se alcanza después de 4 semanas.

##### *Combinación con otros antihipertensores*

Los beta-bloqueantes se pueden utilizar solos o de forma concomitante con otros antihipertensivos. Hasta la fecha, se ha observado un efecto antihipertensor adicional sólo cuando se combina nebivolol con hidroclorotiazida 12,5-25 mg.

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada son limitados. Por consiguiente, la administración de nebivolol en estos pacientes está contraindicada (ver sección 4.3).

### *Ancianos*

En pacientes mayores de 65 años, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis diaria puede incrementarse a 5 mg. Sin embargo, dada la limitada experiencia con pacientes mayores de 75 años, en estos pacientes la administración se debe realizar con precaución y se les debe supervisar de forma continua.

### *Población pediátrica*

No se dispone de datos. 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 tener una insuficiencia cardiaca crónica estable sin insuficiencia aguda durante las últimas 6 semanas. Se recomienda que el médico al cargo tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica.

En pacientes que reciben tratamiento con medicamentos cardiovasculares incluidos diuréticos y/o digoxina y/o inhibidores de la ECA y/o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida durante las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con nebivolol.

El ajuste de la dosis inicial debe realizarse de acuerdo a la siguiente pauta a intervalos semanales o bisemanales según la tolerabilidad del paciente:

1,25 mg de nebivolol una vez al día, incrementado a 2,5 mg de nebivolol una vez al día, seguido de 5 mg una vez al día y finalmente 10 mg una vez al día.

La dosis máxima recomendada es de 10 mg de nebivolol una vez al día.

El inicio del tratamiento y cada aumento de dosis se debe realizar bajo la supervisión de un médico experimentado durante un periodo de al menos 2 horas, para asegurar que el estado clínico (especialmente con respecto a la tensión arterial, frecuencia cardiaca, alteraciones de la conducción, signos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca) permanece estable.

La aparición de acontecimientos adversos puede impedir que los pacientes reciban tratamiento con la dosis máxima recomendada. Si es necesario, la dosis alcanzada también puede disminuirse paso a paso y reintroducirse cuando se estime conveniente.

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

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con nebivolol es generalmente un tratamiento de larga duración. No se recomienda interrumpir bruscamente el tratamiento con nebivolol, ya que esto podría llevar a un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca. Si la interrupción es necesaria, la dosis semanal debe disminuirse gradualmente a la mitad.

Los comprimidos pueden tomarse con las comidas.

### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada, ya que el aumento de la dosis hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina sérica  $\geq 250$   $\mu\text{mol/L}$ ). Por lo tanto, el uso de nebivolol en estos pacientes no está recomendado.

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

### *Ancianos*

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

### *Población pediátrica*

No se han llevado a cabo estudios del uso de nebivolol en niños y adolescentes. Por lo tanto no se recomienda el uso de este medicamento en niños y adolescentes.

### Forma de administración

El comprimido se debe ingerir con una cantidad suficiente de líquido (por ej.: un vaso de agua). El comprimido puede tomarse con o sin alimentos.

Si necesita tomar un cuarto de comprimido:

Ponga los comprimidos sobre una superficie plana y dura, con la ranura profunda en forma de cruz mirando hacia arriba y la ranura plana en forma de cruz mirando hacia abajo. Para partir el comprimido en cuartos, rompa el comprimido presionando con la yema del dedo pulgar desde arriba.

Si necesita tomar medio comprimido:

Ponga los comprimidos sobre una superficie plana y dura, con la ranura profunda en forma de cruz mirando hacia arriba y la ranura plana en forma de cruz mirando hacia abajo. Para partir el comprimido por la mitad, rompa el comprimido presionándolo con las yemas de ambos dedos índice sobre una de las ranuras.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática o función hepática alterada.
- Insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento intravenoso con inotrópicos.

Además, como con otros agentes beta-bloqueantes, nebivolol está contraindicado en:

- Enfermedad del seno, incluyendo bloqueo seno-auricular.
- Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos).
- Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- Bradicardia (frecuencia cardíaca < 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia).
- Hipotensión (tensión arterial sistólica < 90 mmHg).
- 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 son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.

### *Anestesia*

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

Se debe tener precaución con ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica.

Se puede proteger al paciente contra reacciones vagues mediante la administración intravenosa de atropina.

### *Cardiovascular*

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

En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos debe ser discontinuado gradualmente, es decir, en 1-2 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/minuto en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, se debe reducir la dosis.

Los antagonistas beta-adrenérgicos deben emplearse con precaución:

En pacientes con trastornos de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estos trastornos.

En pacientes con bloqueo atrioventricular de primer grado, debido al efecto negativo de los beta-bloqueantes en el tiempo de conducción.

En pacientes con angina de Prinzmetal debido a vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor alfa: los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina.

La combinación de nebivolol con antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo y diltiazem, con medicamentos antiarrítmicos de clase I, y con medicamentos antihipertensores de acción central, por lo general no está recomendada. Para más información, ver la sección 4.5.

#### *Metabólico/Endocrino*

Nebivolol no afecta a los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. De todos modos, se debe tener precaución en pacientes diabéticos, ya que nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones).

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertiroidismo. Una supresión brusca de la medicación puede intensificar los síntomas.

#### *Respiratorio*

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución ya que se puede agravar la broncoconstricción.

#### *Otros*

Los pacientes con historia de psoriasis deberán tomar antagonistas beta-adrenérgicos solamente después de considerarlo cuidadosamente.

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

El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica con nebivolol requiere un control periódico. Para la posología y forma de administración, ver por favor la sección 4.2.

La interrupción del tratamiento no debe realizarse bruscamente a menos que esté claramente indicado. Para más información, ver por favor la sección 4.2.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### **Interacciones farmacodinámicas:**

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

#### **Combinaciones no recomendadas:**

*Antiarrítmicos de clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona):*

Puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular y puede aumentar el efecto inotrópico negativo (ver sección 4.4).

*Antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo / diltiazem:*

Influencia negativa sobre la contractibilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con beta-bloqueantes puede desencadenar una profunda hipotensión y un bloqueo auriculoventricular (ver sección 4.4).

*Antihipertensores de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina):*

El uso concomitante de medicamentos antihipertensores de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca por un descenso del tono simpático a nivel central (reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación) (ver sección 4.4). Una interrupción brusca, particularmente si es previa a la discontinuación de un beta-bloqueante, puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote".

#### Combinaciones que deben usarse con precaución

*Medicamentos antiarrítmicos de clase III (Amiodarona):*

Puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular.

*Anestésicos –líquidos volátiles halogenados:*

El uso concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión (ver sección 4.4). Como regla general, evitar la interrupción repentina del tratamiento beta-bloqueante. Se debe informar al anestesista cuando el paciente esté tomando neбиволол.

*Insulina y antidiabéticos orales:*

Aunque neбиволол no afecta a los niveles de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).

*Baclofeno (agente antiespástico), amifostina (antineoplásico adyuvante):*

El uso concomitante con antihipertensivos es probable que aumente el descenso de la presión sanguínea; por lo tanto la dosis de hipertensivo deberá ajustarse convenientemente.

#### Combinaciones a tener en cuenta

*Glucósidos digitálicos:*

El uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción atrioventricular.

Los estudios clínicos con neбиволол no han mostrado ninguna evidencia clínica de interacción.

Nebivolol no influye en la cinética de la digoxina.

*Antagonistas del calcio del tipo de las dihidropiridinas (amlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino):*

El uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro subsiguiente de la función ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

*Antipsicóticos, antidepresivos (tricíclicos, barbitúricos y fenotiazinas), nitratos orgánicos así como otros agentes antihipertensores:*

El uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los beta-bloqueantes (efecto aditivo).

*Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):*

No afectan al efecto reductor de la tensión arterial del neбиволол.

*Agentes simpaticomiméticos:*

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

#### Interacciones farmacocinéticas:

Dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo del neбиволол, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina y

quinidina puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol, lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia intensa y reacciones adversas.

La administración conjunta de cimetidina incrementó los niveles plasmáticos de nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó a la farmacocinética de nebivolol. Dado que nebivolol puede tomarse con las comidas, y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden co-prescribirse.

Combinando nebivolol con nicardipino se incrementaron ligeramente los niveles en plasma de ambos medicamentos, sin modificar el efecto clínico. La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó a la farmacocinética de nebivolol. Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinámica 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 beta-adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, lo cual se ha asociado a retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos adversos (por ejemplo hipoglucemia y bradicardia) en el feto y en el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos es necesario, es preferible administrar bloqueantes adrenérgicos beta<sub>1</sub>-selectivo.

Nebivolol no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si el tratamiento con nebivolol se considera necesario, se deben controlar el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento del feto. En caso de efectos dañinos en el embarazo o en el feto, se debe considerar la administración de un tratamiento alternativo. El recién nacido debe ser estrictamente monitorizado. Durante los 3 primeros días, son esperables síntomas de hipoglucemia y bradicardia..

##### Lactancia

Estudios en animales han demostrado que nebivolol se excreta por la leche materna. Se desconoce si este medicamento se excreta por la leche materna humana. La mayoría de los beta-bloqueantes, particularmente los compuestos lipofílicos como el nebivolol y sus metabolitos activos, pasan a la leche materna en diferente medida. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante la administración de nebivolol.

#### **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 nebivolol no afecta a la función psicomotora. Cuando se conduzca o se utilicen máquinas, los pacientes deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden aparecer mareos y fatiga.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de la siguiente manera:

|                  |  |
|------------------|--|
| Muy frecuentes:  | ( $\geq 1/10$ )  |
| Frecuentes:      | ( $\geq 1/100, < 1/10$ )                               |
| Poco frecuentes: | ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )                            |
| Raras:           | ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )                         |
| Muy raras:       | ( $< 1/10.000$ )                                       |
| No conocidas     | (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas se enumeran de forma separada para la hipertensión y para la insuficiencia cardiaca crónica debido a las diferencias en la naturaleza de ambas enfermedades.

### Hipertensión

Las reacciones adversas notificadas, que son en la mayoría de los casos de intensidad de leves a moderadas, se tabulan a continuación, clasificadas por órganos del sistemas y según su frecuencia:

| CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS DEL SISTEMA                              | Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ) | Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )                                      | Muy raras ( $\leq 1/10.000$ ) | Frecuencia no conocida                  |
|---|--|---|-------------------------------|---|
| Trastornos del sistema inmune                                     |  |   |                               | edema angioneurótico, hipersensibilidad |
| Trastornos psiquiátricos  |  | pesadillas, depresión   |                               |   |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | cefalea, mareos, parestesia            |   | síncope                       |   |
| Trastornos oculares   |  | visión alterada   |                               |   |
| Trastornos cardiacos  |  | bradicardia, insuficiencia cardiaca, enlentecimiento de la conducción AV/bloqueo AV |                               |   |
| Trastornos vasculares   |  | hipotensión, (aumento de) 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 observado con algunos antagonistas beta-adrenérgicos: alucinaciones, psicosis, confusión, extremidades frías/cianóticas, fenómeno de Raynaud, sequedad de ojos y toxicidad óculo-mucocutánea de tipo practolol.

### Insuficiencia cardiaca crónica

Se han obtenido datos de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica a partir de un ensayo clínico controlado con placebo, en el que participaron 1067 pacientes que recibieron tratamiento con nebivolol y 1061 pacientes que recibieron tratamiento con placebo. En este estudio, un total de 449 pacientes tratados con nebivolol (42,1%) presentaron reacciones adversas que fueron consideradas al menos como posiblemente relacionadas con la medicación en comparación con 334 pacientes tratados con placebo (31,5%). Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con nebivolol fueron bradicardia y mareos, que se produjeron en aproximadamente el 11% de los pacientes. Las frecuencias correspondientes en los pacientes que recibieron placebo fueron aproximadamente del 2% y del 7%, respectivamente.

Se registraron las siguientes incidencias de reacciones adversas (al menos como posiblemente relacionadas con el medicamento) que se consideran específicamente relevantes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica:

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## **4.9 Sobredosis**

No hay datos disponibles acerca de la sobredosis con nebivolol.

### *Síntomas*

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

### *Tratamiento*

En el caso de sobredosis o de hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estricta supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Deben comprobarse los niveles de glucosa en sangre. La absorción de cualquier residuo del fármaco todavía presente en el tracto gastrointestinal debe evitarse mediante lavado gástrico y la administración de carbón activado y un laxante.

Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o reacciones vagales importantes deben tratarse mediante la administración de atropina o metilatropina. La hipotensión y el shock deben tratarse con plasma/sustitutos del plasma, y si es necesario, con catecolaminas. El efecto beta-bloqueante puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de isoprenalina clorhidrato, empezando con una dosis de aproximadamente 5 µg/minuto, o dobutamina, empezando con una dosis de 2,5 µg/minuto, hasta que se haya obtenido el efecto requerido. En casos refractarios, puede combinarse isoprenalina con dopamina. Si esto tampoco produce el efecto deseado, puede considerarse la administración intravenosa de 50-100 µg/kg de glucagón IV. Si es necesario, la inyección puede repetirse en una hora, para continuar, si



es necesario, con una perfusión IV de glucagón 70 µg/kg/h. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede implantarse un marcapasos.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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 beta: este efecto se atribuye al enantiómero SRRR (d-enantiómero).
- Tiene unas propiedades vasodilatadoras ligeras, debido a una interacción con la vía de L-arginina/óxido nítrico.

Dosis únicas y repetidas de nebivolol reducen la frecuencia cardiaca y la tensión arterial en reposo y durante el ejercicio, tanto en sujetos normotensos como en pacientes hipertensos. El efecto antihipertensor se mantiene durante el tratamiento crónico.

A dosis terapéuticas, nebivolol carece de antagonismo alfa-adrenérgico.

Durante el tratamiento agudo y crónico con nebivolol en pacientes hipertensos, la resistencia vascular sistémica disminuye. A pesar de la reducción de la frecuencia cardiaca, la reducción del gasto cardíaco, tanto en reposo como durante el ejercicio, puede verse limitada debido a un aumento del volumen sistólico. La relevancia clínica de estas diferencias hemodinámicas, en comparación con otros antagonistas de los receptores beta1 no está completamente establecida.

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

En un estudio de morbimortalidad, controlado con placebo, realizado con 2128 pacientes > 70 años (mediana de edad de 75,2 años) con insuficiencia cardiaca crónica estable, con o sin deterioro de la fracción de eyección ventricular izquierda (media FEVI:  $36 \pm 12,3\%$ , con la siguiente distribución: FEVI menor de 35% en el 56% de los pacientes, FEVI entre 35 y 45% en el 25% de los pacientes y FEVI mayor de 45% en el 19% de los pacientes) seguidos durante una media de tiempo de 20 meses, la administración de nebivolol como tratamiento añadido a la terapia estándar del paciente, prolongó de forma significativa el tiempo de aparición de muerte o de hospitalización por causas cardiovasculares (criterio principal de eficacia), con una reducción relativa del riesgo del 14% (reducción absoluta: 4,2%). Esta reducción del riesgo se puso de manifiesto tras 6 meses de tratamiento y se mantuvo a lo largo del tratamiento (mediana de duración: 18 meses). La eficacia de nebivolol se mostró independiente de la edad, del sexo, o de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de la población del estudio. El beneficio sobre la mortalidad de cualquier origen no alcanzó significación estadística en comparación con el placebo (reducción absoluta: 2,3%). En los pacientes tratados con nebivolol se observó una reducción de la muerte súbita (4,1 % frente a 6,6%, reducción relativa del 38%).

Estudios *in vitro* e *in vivo* en animales han demostrado que nebivolol no tiene una actividad simpaticomimética intrínseca.

Estudios *in vitro* e *in vivo* en animales han demostrado que, a dosis farmacológicas, nebivolol no tiene una acción estabilizadora de membrana.

En voluntarios sanos, nebivolol no tiene un efecto significativo sobre la capacidad máxima de ejercicio ni la resistencia.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Ambos enantiómeros de nebivolol se absorben rápidamente después de su administración oral. La absorción de nebivolol no se ve afectada por la comida; nebivolol se puede administrar con o sin comida.

### Distribución

Los niveles plasmáticos en estado estacionario en la mayoría de los sujetos (metabolizadores rápidos) se alcanzan en 24 horas para nebivolol y en pocos días para los metabolitos hidroxilados. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis entre 1 y 30 mg. La farmacocinética de nebivolol no se ve afectada por la edad.

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

### Metabolismo o Biotransformación

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

La biodisponibilidad oral de nebivolol como promedio es del 12% en metabolizadores rápidos y es virtualmente completa en metabolizadores lentos. En el estado estacionario y para iguales niveles de dosis, la concentración plasmática máxima para nebivolol inalterado es unas 23 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores extensivos. Cuando se consideran fármaco inalterado más metabolitos, la diferencia en las concentraciones plasmáticas máximas es de 1,3 a 1,4 veces. Debido a la variación en las velocidades de metabolismo, la dosis de nebivolol siempre debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente: los metabolizadores lentos pueden por lo tanto requerir dosis inferiores.

En los metabolizadores rápidos, las semividas de eliminación de los enantiómeros de nebivolol son de una media de 10 horas. En los metabolizadores lentos, son de 3 a 5 veces más largas. En los metabolizadores rápidos, los niveles plasmáticos del enantiómero RSSS son ligeramente superiores a los del enantiómero SRRR. En los metabolizadores lentos, esta diferencia es mayor. En los metabolizadores rápidos las semividas de eliminación de los metabolitos hidroxilados de ambos enantiómeros son de una media de 24 horas, y unas dos veces más en los metabolizadores lentos.

### Excreción:

Una semana después de la administración, el 38% de la dosis es excretada en la orina y el 48% en las heces. La excreción urinaria de nebivolol sin alterar es de menos del 0,5% de la dosis.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos obtenidos de estudios convencionales de genotoxicidad y potencial carcinogénico, no muestran un riesgo especial para los humanos.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Macrogol 6000  
Celulosa microcristalina  
Sílice coloidal anhidra  
Crospovidona tipo A  
Estearato de magnesio

## **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

## **6.3 Periodo de validez**

2 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos se presentan en blísters (blíster de PVC/PVDC/aluminio).  
Tamaños de los envases: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 100, 500 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Kern Pharma, S.L.  
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II  
08228 Terrassa - Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

74.239

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

Fecha de la primera autorización Abril 2012  
Fecha de la última renovación Septiembre 2014

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre 2014