

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nebivolol STADA 5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene nebivolol hidrocloreuro equivalente a 5 mg de nebivolol.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 167,05 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4 y 6.1)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos blancos, redondos, ranurados en forma de cruz.

El comprimido se puede dividir en dosis 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 de edad avanzada de 70 años o más.

4.2. Posología y forma de administración

Cuando se utiliza para la indicación de hipertensión:

Adultos

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

El efecto de descenso de la presión arterial es evidente después de 1-2 semanas de tratamiento. En algunos casos, el efecto óptimo se alcanza solo tras 4 semanas de tratamiento.

Combinación con otros agentes antihipertensivos:

Los beta-bloqueantes pueden utilizarse solos o concomitantemente con otros agentes antihipertensivos. Hasta la fecha, ha sido observado un efecto antihipertensivo adicional sólo cuando se combina nebivolol 5 mg con hidroclorotiazida 12,5 - 25 mg.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada son limitados. Por ello, el uso de Nebivolol STADA 5 mg en estos pacientes está contraindicado (ver sección 4.3).

Personas de edad avanzada

En pacientes mayores de 65 años, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis diaria puede ser incrementada a 5 mg. Sin embargo, dada la limitada experiencia con pacientes mayores de 75 años, la administración se debe realizar con precaución y monitorizando de forma continuada.

Población pediátrica

No se han realizado estudios en niños y adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños y adolescentes.

Quando se utiliza para la indicación de Insuficiencia Cardíaca Crónica (ICC)

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

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

Aquellos pacientes que estén recibiendo tratamiento con medicamentos cardiovasculares incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o IECAs 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 de 1-2 semanas según la tolerabilidad del paciente: 1,25 mg de nebivolol, 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 presión sanguínea, frecuencia cardíaca, alteraciones de la conducción, signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) permanece 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 paso a paso y reintroducirse cuando se estime conveniente.

Durante la fase de ajuste, y en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca 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 cardíaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo auriculoventricular).

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca 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 cardíaca. Si la interrupción es necesaria, la dosis semanal debe disminuirse a la mitad gradualmente.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada, ya que el ajuste hasta la dosis máxima tolerada se realizará individualmente en cada paciente. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina sérica ≥ 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 STADA 5 mg en estos pacientes está contraindicado (ver sección 4.3).

Personas de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis, ya que el ajuste hasta la dosis máxima tolerada se realizará individualmente para cada paciente.

Población pediátrica

No se han realizado estudios en niños y en adolescentes. Por ello, no se recomienda el uso en niños y adolescentes.

Forma de administración:

El comprimido debe tragarse con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo un vaso de agua). El comprimido puede tomarse con o sin comida.

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

- enfermedad del seno, incluyendo bloqueo seno-atrial
- bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos)
- antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial
- feocromocitoma no tratado
- acidosis metabólica
- bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/minuto antes de iniciar la terapia)
- hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg)
- alteraciones graves de la circulación periférica

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ver también 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 el uso de ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica. El paciente puede ser protegido frente a reacciones vagales mediante administración intravenosa de atropina.

Cardiovascular

En general, los antagonistas beta-adrenérgicos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca 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, p. ej. en 1-2 semanas. Si es necesario, la terapia de sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina pectoris.

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 usarse con precaución:

- en pacientes con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estas alteraciones
- en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado, debido al efecto negativo de los betabloqueantes 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 antihipertensivos de acción central, generalmente no está recomendada, para más información consulte la sección 4.5.

Metabólico/Endocrino

Nebivolol no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. No obstante, 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 antecedentes de psoriasis deberán tomar antagonistas beta-adrenérgicos solamente después de un estudio detallado.

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 cardíaca crónica con nebivolol requiere una monitorización regular. Consulte la sección 4.2 para obtener información sobre la posología y el modo de administración. La interrupción del tratamiento no debe realizarse bruscamente a menos que esté claramente indicado. Para mayor información consulte la sección 4.2.

Excipientes

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.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 atrioventricular y 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 atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con beta-bloqueantes puede desencadenar una profunda hipotensión y un bloqueo atrioventricular (ver sección 4.4).

Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos 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 atrio-ventricular.

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 norma general, debe evitarse la interrupción repentina del tratamiento beta-bloqueante. Se debe informar al anestesiista si el paciente está tomando nebivolol.

Insulina y fármacos antidiabéticos orales: aunque nebivolol no afecta los niveles de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).

Baclofeno (medicamento antiespástico), amifostina (medicamento antineoplásico): es probable que el uso concomitante con antihipertensivos aumente el descenso de la presión arterial, por lo que la dosis del medicamento antihipertensivo se debe ajustar adecuadamente.

Combinaciones a tener en cuenta:

Glucósidos digitálicos: el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción atrioventricular. Los ensayos clínicos con nebivolol no han mostrado ninguna evidencia clínica de interacción. Nebivolol no modifica la cinética de la digoxina.

Antagonistas del calcio de tipo dihidropiridina (amlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino): el uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede descartarse un aumento del riesgo de deterioro de la función ventricular sistólica posterior en pacientes con insuficiencia cardíaca.

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

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES): no afectan al efecto reductor de la presión sanguínea del nebivolol.

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 ciertos agentes simpaticomiméticos con ambos 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 nebivolol, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina y

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

La administración conjunta de cimetidina incrementó los niveles plasmáticos de nebivolol, sin modificar el efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó a la farmacocinética de nebivolol. Puesto que Nebivolol STADA 5 mg se toma con las comidas, y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden prescribirse conjuntamente.

La combinación de nebivolol con nicardipino aumentó ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico. La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó a la farmacocinética de nebivolol. Nebivolol afecta a la farmacocinética y farmacodinamia de la warfarina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Nebivolol tiene efectos farmacológicos que pueden producir efectos perjudiciales durante el embarazo y/o en el feto/recién nacido. En general, los bloqueantes beta-adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, lo cual ha sido 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 un bloqueante adrenérgico beta₁-selectivo.

Nebivolol no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si el tratamiento con nebivolol se considera necesario, se debe monitorizar el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento del feto. En caso que se produzcan efectos perjudiciales durante 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 hipoglicemia y bradicardia.

Lactancia

Estudios en animales han mostrado 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 un grado variable. 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 de conducir y el uso de maquinaria. Los estudios farmacodinámicos han mostrado que nebivolol no afecta a la función psicomotora. Cuando se conduzcan vehículos o se maneje maquinaria, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden producirse mareos y fatiga.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por separado para la hipertensión y para la insuficiencia cardiaca crónica debido a la distinta naturaleza de ambas enfermedades.

Hipertensión

Las reacciones adversas notificadas, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderada, se listan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y ordenadas por frecuencia:

	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	No conocida (no
--	-------------------	------------------------	------------------	----------------------------

<i>Sistema</i>	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$)	($< 1/10.000$)	puede estimarse a partir de los datos actuales)
Trastornos del sistema inmunitario				edema angioneurótico e hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		pesadillas, depresión		
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, vértigo, parestesia		síncope	
Trastornos oculares		alteraciones de la visión		
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 sistema reproductor y de la mama		impotencia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	cansancio, edema			

Las siguientes reacciones adversas se han observado también 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

Los datos de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica se han obtenido a partir de un ensayo clínico controlado con 1067 pacientes que fueron tratados con nebivolol y 1061 pacientes tratados con placebo. En este estudio, se registraron reacciones adversas en un total de 449 pacientes tratados con nebivolol (42.1 %), posiblemente relacionadas con la medicación, en comparación con 334 pacientes con placebo (31.5 %). Las reacciones adversas más frecuentes con nebivolol fueron bradicardia y mareo, ambas observadas, aproximadamente, en el 11% de los pacientes. Las frecuencias correspondientes en los pacientes del grupo placebo fueron, aproximadamente, el 2% y el 7%, respectivamente.

Se registraron las siguientes incidencias de reacciones adversas (posiblemente relacionadas con el medicamento) consideradas específicamente relevantes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica:

- el empeoramiento de la insuficiencia cardiaca ocurrió en el 5,8% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con el 5,2% de los pacientes tratados con placebo.
- la hipotensión postural fue descrita en un 2,1% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con el 1,0% de los pacientes tratados con placebo.
- la intolerancia al medicamento ocurrió en un 1,6% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con el 0,8% de los pacientes tratados con placebo.
- el bloqueo atrioventricular de primer grado se observó en un 1,4% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con el 0,9% de los pacientes tratados con placebo.
- el edema de las extremidades inferiores fue descrito en un 1,0% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con un 0,2% de los pacientes 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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://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 cardiaca aguda.

Tratamiento

En el caso de sobredosificación o hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estricta supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Los niveles de glucosa en sangre deben comprobarse. Se puede prevenir la absorción de cualquier residuo del fármaco presente en el tracto gastrointestinal mediante lavado gástrico, administración de carbón activado y un laxante. Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o reacciones vagas importantes deben tratarse administrando atropina o metilatropina. La hipotensión y el shock deben tratarse con plasma/substitutos del plasma y, si es necesario, con catecolaminas. El efecto betabloqueante puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de hidrocloreuro de isoprenalina, 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 no produce el efecto deseado, puede considerarse la administración intravenosa de 50 - 100 µg/kg de glucagón. Si es necesario, la inyección puede repetirse pasada una hora, para continuar -si es necesario- con una perfusión i.v. 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.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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

- nebivolol es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores beta: este efecto se atribuye al enantiómero SRRR (*d*-enantiómero)
- tiene una ligera acción vasodilatadora, debido a una interacción con la vía de L-arginina/óxido nítrico.

Dosis únicas y repetidas de nebivolol reducen el ritmo cardíaco y la presión sanguínea en reposo y durante el ejercicio, tanto en individuos normotensos como en pacientes hipertensos. El efecto antihipertensivo 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 cardíaca, la reducción del gasto cardíaco, en reposo y 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 acetilcolina (ACh) mediada por óxido nítrico (NO), que está disminuida en pacientes con disfunción endotelial.

Eficacia clínica y seguridad

En un estudio realizado de morbilidad-mortalidad, controlado con placebo, que incluyó a 2128 pacientes ≥ de 70 años (mediana de edad de 75.2 años) con insuficiencia cardíaca crónica estable, con o sin deterioro de la fracción de eyección ventricular izquierda (media FEVI: 36 ± 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, añadido al tratamiento estándar del paciente, prolongó de forma significativa el tiempo hasta la aparición de muerte o de hospitalización por causas cardiovasculares (criterio de valoración de la eficacia), con una reducción del riesgo relativo 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 de todo el tratamiento (mediana de duración: 18 meses).

El efecto de nebivolol fue independiente de la edad, el género o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de la población en estudio. El beneficio sobre la mortalidad de cualquier origen no mostró significación estadística frente a placebo (reducción absoluta: 2,3%).

En los pacientes tratados con nebivolol se observó una reducción de la muerte súbita (4.1 % vs 6.6%, reducción relativa del 38%).

Los estudios *in vitro* e *in vivo* en animales mostraron que nebivolol no tiene actividad simpaticomimética intrínseca. Los estudios *in vitro* e *in vivo* en animales mostraron que, a dosis farmacológicas, nebivolol no tiene acción estabilizadora de membrana.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ambos enantiómeros de nebivolol son absorbidos rápidamente tras la administración oral. La absorción de nebivolol no se ve afectada por los alimentos; nebivolol se puede administrar con o sin comida.

Distribución

En plasma, ambos enantiómeros de nebivolol se unen principalmente a la albúmina. La unión a proteínas plasmáticas es del 98.1 % para SRRR-nebivolol y del 97.9 % para RSSS-nebivolol.

Biotransformación

Nebivolol se metaboliza ampliamente, en parte a hidroximetabolitos activos. Nebivolol se metaboliza vía hidroxilación alicíclica y aromática, N-desalquilación y glucuronidación; además, se forman glucurónidos de los hidroximetabolitos. El metabolismo de nebivolol mediante hidroxilación aromática está supeditado 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 de estacionario y para las mismas dosis, el máximo de concentración plasmática para nebivolol inalterado es unas 23 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores rápidos. Cuando se considera el fármaco inalterado más los metabolitos activos, la diferencia en el máximo de concentraciones plasmáticas es de 1,3 a 1,4 veces.

Debido a la variación del metabolismo, la dosis de nebivolol siempre debe ajustarse de forma individual a los requerimientos del paciente: los metabolizadores lentos pueden requerir dosis inferiores.

En los metabolizadores rápidos, las semividas de eliminación de los enantiómeros de nebivolol tienen una media de 10 horas. En 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 hidroximetabolitos de ambos enantiómeros son de una media de 24 horas, y unas dos veces más en los metabolizadores lentos.

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

Eliminación

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 inalterado es inferior al 0,5% de la dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Povidona K30
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz, pregelatinizado
Croscarmelosa de sodio
Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio
Crospovidona

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior de 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se presentan en envase blister (blister PVC/aluminio).
Formatos de 28 y 30 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77.650

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

Junio 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2020