

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nebivolol Macleods 5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de nebivolol (como nebivolol hidrocloreto):

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido contiene 141,84 mg de lactosa monohidrato (ver secciones 4.4 y 6.1).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos o prácticamente blancos, redondos, biconvexos, sin película, grabados con “T 56” en una cara y con forma de cruz en la otra cara (diámetro aproximado de 9,0 mm).

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 ≥ 70 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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, sólo se ha observado un efecto antihipertensivo adicional cuando se combina Nebivolol 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 consiguiente, la administración de Nebivolol en estos pacientes está contraindicada (ver sección 4.3).

Pacientes 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 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 deben monitorizar cuidadosamente.

Niños y adolescentes

No se dispone de estudios en niños y adolescentes. Por consiguiente, 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 tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica.

En pacientes en 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 arterial, frecuencia cardiaca, alteraciones de la conducción, signos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca) 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 de la dosis, 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 grave, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo 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 durante las comidas.

Pacientes con insuficiencia renal

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

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.

Pacientes de edad avanzada

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

Niños y adolescentes

No se dispone de estudios en niños y adolescentes. Por consiguiente, no se recomienda el uso en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral.

El comprimido debe tragarse con una cantidad suficiente de líquido (p. ej. un vaso de agua) con o sin alimentos.

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 cardiaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieran tratamiento intravenoso con inotrópicos.

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

- Síndrome del nodo sinusal enfermo, incluyendo bloqueo sinoauricular.
- bloqueo cardiaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos).
- antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial.
- feocromocitoma no tratado.
- acidosis metabólica.

- bradicardia (frecuencia cardiaca < 60 latidos/minuto previo al inicio del tratamiento).
- 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 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 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, p. ej. durante 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 emplearse con precaución:

- en pacientes con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un empeoramiento de estas alteraciones;
- en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado, debido al efecto negativo de los beta-bloqueantes en el tiempo de conducción;
- en pacientes con angina de Prinzmetal debido a una vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor alfa: los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar el número y la duración de los episodios 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 se recomienda; para detalles remitirse a la sección 4.5.

Metabólico/Endocrino

Nebivolol no afecta 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 interrupción 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 empeorar la constricción de las vías aéreas.

Otros

Los pacientes con antecedentes de psoriasis deben 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. Para la posología y modo de administración por favor ver la sección 4.2. La interrupción del tratamiento no debe realizarse bruscamente a menos que esté claramente indicado. Para mayor información por favor ver la sección 4.2.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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 puede aumentar el efecto inotrópico negativo (ver sección 4.4).

Antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamil /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 interrupción 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. El anestesista debe ser informado cuando el paciente esté 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): el uso concomitante con antihipertensivos es probable que aumente la caída 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 atrio-ventricular. Los estudios clínicos con nebivolol no han mostrado ninguna evidencia clínica de interacción. Nebivolol no modifica 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 sistólica en pacientes con insuficiencia cardiaca.

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 cardiaco).

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 asocia a un riesgo aumentado de bradicardia excesiva 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 la farmacocinética de nebivolol. Dado que Nebivolol puede tomarse en las comidas, y un antiácido entre comidas, ambos tratamientos pueden co-prescribirse.

Combinando nebivolol con nicardipina se incrementaron ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico. La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética de nebivolol. Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Nebivolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales durante el embarazo y/o en el feto/recién nacido. En general, los bloqueantes beta-adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, que ha sido asociado al retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos adversos (p. ej. 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 de 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. En general, durante los 3 primeros días son esperables síntomas de hipoglicemia y bradicardia.

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. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante la administración de nebivolol.

Fertilidad

Se disponen de datos limitados sobre el efecto de nebivolol sobre la fertilidad en humanos. No se dispone de datos preclínicos.

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 utilizar máquinas. Los estudios farmacodinámicos han demostrado que Nebivolol no afecta la función psicomotora. Cuando se conduzca un vehículo o se maneje maquinaria, tenga en cuenta que ocasionalmente pueden causar mareos y fatiga.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se mencionan separadamente para la hipertensión y para la ICC (Insuficiencia Cardíaca Crónica) dada la distinta naturaleza de ambas enfermedades.

Hipertensión

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

Las siguientes reacciones adversas se han observado también con algunos antagonistas beta-adrenérgicos: alucinaciones, psicosis, confusión, extremidades frías/cianóticas, fenómeno de Raynaud, ojos secos y toxicidad óculo-mucocutánea de tipo practolol.

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a ≤ 1/100)	Muy raras (≤ 1/10.000)	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				edema angioneurótico, hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		pesadillas, depresión		

Trastornos del sistema nervioso	cefalea, vértigo, parestesia		síncope	
Trastornos oculares		Deterioro de la visión		
Trastornos cardiacos		bradicardia, fallo cardiaco, conducción AV más lenta/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, erupción eritematosa	empeoramiento de la psoriasis	urticaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		impotencia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	cansancio, edema			

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 se incluyeron 1067 pacientes que fueron tratados con nebivolol y 1061 pacientes tratados con placebo. En este estudio, se registraron reacciones adversas que fueron consideradas, como mínimo, posiblemente relacionadas con la medicación en 449 pacientes tratados con nebivolol (42,1%) y en 334 pacientes tratados con placebo (31,5%). Las reacciones adversas más frecuentes con nebivolol fueron bradicardia y mareo, ambas observadas en aproximadamente el 11% de los pacientes. Las frecuencias correspondientes en el grupo placebo fueron aproximadamente el 2% y el 7%, respectivamente.

Se notificaron las siguientes incidencias de reacciones adversas (como mínimo 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 del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://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 cardiaca aguda.

Tratamiento

En el caso de sobredosificación o en caso de 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. La absorción de cualquier residuo del fármaco todavía presente en el tracto gastrointestinal debe evitarse mediante lavado gástrico, administración de carbón activado y un laxante. Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o reacciones vagales importantes deben tratarse por administración de atropina o metilatropina. La hipotensión y el shock deben tratarse con plasma/substitutos del plasma, y si es necesario, con catecolaminas. El efecto beta-bloqueante puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de hidrocloreuro de isoprenalina, empezando con una dosis de aproximadamente 5 µg/min., o dobutamina, empezando con una dosis de 2,5 µg/min, 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 intravenosa 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). Se combinan dos actividades farmacológicas:

- 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.

Las dosis únicas y repetidas de nebivolol reducen el ritmo cardíaco y la presión arterial 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, 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 acetilcolina (ACh) mediada por óxido nítrico (NO), la cual está disminuida en pacientes con disfunción endotelial.

En un estudio realizado de mortalidad-morbilidad, controlado con placebo, que incluyó a 2128 pacientes ≥ 70 años de edad (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: $36 \pm 12,3\%$, 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 medicación estándar del paciente prolongó de forma significativa el tiempo de aparición de muerte o de hospitalización por causas cardiovasculares (objetivo principal de 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 del tratamiento (mediana de duración: 18 meses). La eficacia de nebivolol se mostró independiente de la edad, el sexo, 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%).

Estudios in vitro e in vivo en animales han demostrado que Nebivolol no tiene actividad simpaticomimética intrínseca. Estudios in vitro e in vivo en animales demuestran que, a dosis farmacológicas, nebivolol no tiene acción estabilizadora de membrana. En voluntarios sanos, nebivolol no tiene efecto significativo sobre la capacidad máxima de ejercicio ni la resistencia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Ambos enantiómeros de nebivolol son rápidamente absorbidos después de su administración oral. La absorción de nebivolol no se afecta por la comida; nebivolol se puede administrar con o sin comida.

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 equilibrio y para iguales niveles de dosis, el máximo de concentración plasmática para nebivolol inalterado es unas 23 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores extensivos. Cuando se considera fármaco inalterado más metabolitos, la diferencia en el máximo de concentraciones plasmáticas es de 1,3 a 1,4 veces. A causa de la variación debida al 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 son de 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 de equilibrio 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 afecta por la edad.

En plasma, ambos enantiómeros de nebivolol están predominantemente ligados a albúmina.

La unión a proteínas plasmáticas de SRRR-nebivolol es del 98,1%, y del 97,9% para el RSSS-nebivolol.

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 no modificado es de menos del 0,5% de la dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos 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

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Croscarmelosa de sodio (E-468)
Hipromelosa (E-464)
Polisorbato 80 (E-433)
Celulosa microcristalina (E-460)
Sílice coloidal anhidra (E 551)
Estearato de magnesio (E-572)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se presentan en blísteres (blíster de Aluminio PVC/PVDC 250 µ/ 60 gsm -25µ y blíster de Aluminio 25µ OPA/ 45µ Aluminio/ 60µ PVC - 25µ).

Envases de 28, 30 y 100 comprimidos.

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

Macleods Pharma España S.L.U.
Avenida Diagonal, 468, 6º, puerta A
08006 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82817

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

Enero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)