FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nebivolol Apotex 5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de nebivolol (como hidrocloruro).

Excipiente: 136 mg lactosa monohidrato/comprimido.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos o crema pálido, redondos y biconvexos con la inscripción "APO" por encima de "N5" en una cara y una ranura en forma de cruz en la otra cara.

Los comprimidos pueden dividirse en 2 dosis iguales o en 4 dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión
Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Insuficiencia cardiaca crónica
Tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica estable leve a moderada asociado al tratamiento estándar en pacientes de 70 años en adelante.

4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración
Administración por vía oral

El comprimido o partes del mismo deben ingerirse con suficiente líquido (p. ej., un vaso con agua). El comprimido puede tomarse con o sin comida.

Hipertensión
Adultos
La dosis es de 5 mg nebivolol al día, preferentemente a la misma hora del día.
El efecto hipotensor arterial se manifiesta después de 1–2 semanas de tratamiento.
A veces, el efecto óptimo sólo se obtiene después de 4 semanas.

Combinación con otros antihipertensores

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los betabloqueantes pueden usarse solos o simultáneamente con otros antihipertensores. Hasta la fecha, se ha observado un efecto antihipertensor adicional cuando se combina Nebivolol con 12,5–25 mg de hidroclorotiazida.

Pacientes con insuficiencia renal
Para los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda una dosis inicial de 2,5 mg al día. Si fuera necesario, la dosis diaria puede aumentarse a 5 mg.

Pacientes con insuficiencia hepática
Los datos de pacientes con insuficiencia hepática o disfunción hepática son escasos. Por lo tanto, está contraindicada la administración de Nebivolol en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada
La dosis inicial recomendada para pacientes con más de 65 años es de 2,5 mg al día. Si fuera necesario, la dosis puede aumentarse a 5 mg. Sin embargo, dada la escasa experiencia con pacientes mayores de 75 años, hay que actuar con precaución y monitorizar atentamente a estos pacientes.

Población pediátrica
El uso de Nebivolol no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

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

Los pacientes deben tener insuficiencia cardiaca crónica estable sin episodios de insuficiencia aguda en las últimas seis semanas. Se recomienda que el médico encargado tenga experiencia en el tratamiento de insuficiencias cardiacas crónicas.

Para los pacientes que reciben tratamiento farmacológico cardiovascular, incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o inhibidor de la ECA y/o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos fármacos debe estabilizarse durante las dos semanas anteriores al inicio del tratamiento con Nebivolol.

El ajuste ascendente inicial debe hacerse de acuerdo a la siguiente pauta a intervalos de 1–2 semanas basándose en la tolerancia del paciente: 1,25 mg nebivolol, que se aumentará a 2,5 mg 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 todos los aumentos de dosis deben hacerse bajo la supervisión de un médico con experiencia durante un periodo de al menos dos horas para garantizar que el estado clínico (sobre todo en lo referente a presión arterial, frecuencia cardiaca, trastornos de la conducción, signos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca) permanece estable.

La aparición de reacciones adversas puede impedir que todos los pacientes sean tratados con la dosis máxima recomendada. Si fuera necesario, la dosis alcanzada puede reducirse 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 de intolerancia, se recomienda primeramente reducir la dosis de nebivolol o suspenderla inmediatamente si

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

fuera necesario (en caso de hipotensión grave, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con edema pulmonar agudo, choque cardiógeno, bradicardia sintomática o bloqueo auriculoventricular).

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con nebivolol es, normalmente, un tratamiento prolongado.

No se recomienda la retirada repentina del tratamiento con nebivolol ya que puede conllevar un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca. Si la suspensión del tratamiento es necesaria, debe reducirse la dosis gradualmente dividiéndola por la mitad semanalmente.

Pacientes con insuficiencia renal
En casos de insuficiencia renal de leve a moderada no es necesario el ajuste de la dosis ya que el ajuste ascendente hasta la dosis máxima tolerada se realizará individualmente. No se dispone de experimentos con pacientes de insuficiencia renal grave (creatinina sérica $\geq$ 250µmol/L).

Por lo tanto, en estos pacientes no se recomienda el uso de nebivolol.

Pacientes con insuficiencia hepática
Los datos de pacientes con insuficiencia hepática son escasos. Por lo tanto, en estos pacientes está contraindicada la administración de Nebivolol.

Pacientes de edad avanzada
No es necesario el ajuste de la dosis ya que el ajuste ascendente hasta la dosis máxima tolerada se realiza individualmente.

Población pediátrica
El uso de Nebivolol no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática o disfunción hepática.
- Insuficiencia cardiaca aguda, shock cardiógeno o episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieren tratamiento intravenoso con cardiotónicos.
- Síndrome del seno enfermo, incluyendo el bloqueo sinoauricular.
- Bloqueo cardiaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos).
- Antecedentes de broncoespasmos y asma bronquial.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- Bradicardia (frecuencia cardiaca < 60 latidos/minuto antes de comenzar el tratamiento).
- Hipotensión (presión sanguínea sistólica < 90 mmHg).
- Trastornos circulatorios periféricos graves.
- Combinaciones con floctafenina y sultoprida (ver también la sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ver también la sección 4.8.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Anestesia
El bloqueo beta continuado reduce el riesgo de arritmias durante la inducción e intubación. Si en la preparación quirúrgica se suspenden los betabloqueantes, el antagonista betaadrenérgico debe suspenderse con al menos 24 horas de antelación.

Debe tenerse precaución con determinados anestésicos que pueden provocar depresión miocárdica. Se puede proteger al paciente contra reacciones vagales mediante la administración intravenosa de atropina.

Cardiovascular
En general, los antagonistas betaadrenérgicos no deben usarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva no tratada, salvo que se haya estabilizado la cardiopatía.
En pacientes con cardiopatía coronaria, el tratamiento con antagonistas betaadrenérgicos debe suspenderse gradualmente, e. d., a lo largo de 1–2 semanas. Si fuera necesario, debe iniciarse una terapia sustitutiva al mismo tiempo para impedir la reagudización de la angina de pecho.

Los antagonistas betaadrenérgicos pueden provocar bradicardia: si el pulso desciende por debajo de 50–55 latidos/minuto en reposo y/o el paciente tiene síntomas indicativos de bradicardia, debe reducirse la dosis.

Los antagonistas betaadrenérgicos deben usarse con precaución:
- En pacientes con trastornos circulatorios periféricos (enfermedad o síndrome de Raynaud, claudicación intermitente), ya que pueden agravarse dichos trastornos; en pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado, dado el efecto negativo de los betabloqueantes en el tiempo de conducción;
- En pacientes con angina de Prinzmetal debido a la vasoconstricción de la arteria coronaria por estímulo del receptor alfa sin oposición: los antagonistas betaadrenérgicos pueden aumentar el número y la duración de los ataques anginosos.

No se recomienda la combinación de nebivolol con antagonistas del canal del calcio del tipo verapamilo y diltiazem, con fármacos antiarrítmicos clase I y con fármacos antihipertensores de acción central; para más datos consultar la sección 4.5.

Metabólico/Endocrino
Nebivolol no altera los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. Sin embargo, hay que tomar precauciones con los diabéticos porque el nebivolol podría enmascarar determinados síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones).

En casos de hipertiroidismo los bloqueantes betaadrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia. La retirada repentina del fármaco podría intensificar los síntomas.

Respiratorio
En pacientes con trastornos pulmonares obstructivos crónicos, los antagonistas betaadrenérgicos deben usarse con precaución ya que la constricción de las vías respiratorias puede agravarse.

Otros
Los pacientes con antecedentes de psoriasis sólo deben tomar antagonistas betaadrenérgicos después de un examen minucioso.
Los antagonistas betaadrenérgicos pueden aumentar la sensibilidad a los alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.
Los betabloqueantes pueden disminuir la secreción de lágrimas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

El comienzo del tratamiento contra la insuficiencia cardiaca crónica con nebivolol requiere una monitorización regular. Para la posología y el método de administración, consultar la sección 4.2.

La retirada del tratamiento no debe hacerse repentinamente, salvo que esté claramente indicada. Para más información, consultar 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 contraindicadas:

Floctafenina (AINE): los betabloqueantes pueden impedir las reacciones cardiovasculares compensatorias relacionadas con la hipotensión o el choque que puede provocar la floctafenina.

Sultoprida (antipsicótico): el bisoprolol y la sultoprida no deben administrarse conjuntamente ya que existe un aumento del riesgo de arritmia ventricular.

Combinaciones no recomendadas:

Fármacos antiarrítmicos de clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): puede verse potenciado el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular e incrementarse el efecto inótropo negativo (ver sección 4.4).

Calcioantagonistas del tipo verapamilo/diltiazem: influencia negativa sobre la contractibilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con betabloqueantes puede provocar hipotensión profunda y bloqueo auriculoventricular (ver sección 4.4).

Antihipertensores de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): la administración conjunta de fármacos antihipertensores de acción central puede empeorar la insuficiencia cardiaca al disminuir el tono simpático central (disminución de la frecuencia cardiaca y del gasto cardiaco, vasodilatación) (ver sección 4.4). La retirada repentina del fármaco, sobre todo si es antes de la suspensión de los betabloqueantes, puede aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote”.

Combinaciones que deben usarse con precaución:
Fármacos antiarrítmicos de clase III (Amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de la conducción auriculoventricular.

Anestésicos – líquidos volátiles halogenados: la administración conjunta de betaadrenérgicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión (ver sección 4.4). Por norma general, debe evitarse la suspensión repentina del tratamiento con betabloqueantes. Si se administra Nebivolol al paciente, el anestesista debe estar informado.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Insulina y fármacos antidiabéticos orales: aunque el nebivolol no altera los niveles de glucosa, la administración conjunta puede enmascarar determinados síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).

Baclofén (antiespástico), amifostina (antineoplásico complementario): es probable que la administración conjunta con antihipertensores aumente la caída de la presión arterial, por lo tanto debe ajustarse proporcionalmente la dosis de la medicación antihipertensora.

Mefloquina (fármaco antimalárico): En teoría, la administración conjunta con bloqueantes betaadrenérgicos podría contribuir a la prolongación del intervalo QTc.

Combinaciones a tener en cuenta:
Glucósidos digitálicos: la administración conjunta puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular.

Los estudios clínicos con nebivolol no han aportado prueba clínica alguna de interacción.

Nebivolol no influye en la farmacocinética de la digoxina.

Calcioantagonistas del tipo dihidropiridino (amlodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino): la administración conjunta puede aumentar el riesgo de hipotensión, y no puede descartarse el aumento del riesgo de una mayor deterioración de la función ventricular sistólica en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Antipsicóticos, antidepresivos (triciclicos, barbitúricos y fenotiacinas), nitratos orgánicos así como otros antihipertensores: la administración conjunta puede acentuar el efecto hipotensor de los betabloqueantes (efecto aditivo).

Fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE): no altera el efecto hipotensor de nebivolol. Nótese que se pueden administrar sin peligro dosis bajas diarias de antitrombóticos de ácido acetilsalicílico (p. ej., 50 ó 100 mg) con Nebivolol.

Simpaticomiméticos: la administración conjunta puede contrarrestar el efecto de los antagonistas betaadrenérgicos. Los betaadrenérgicos pueden conllevar una actividad alfaadrenérgica sin oposición de los simpaticomiméticos con efectos tanto alfaadrenérgicos como betaadrenérgicos (riesgo de hipertensión, bradicardia grave y bloqueo cardiaco).

Interacciones farmacocinéticas
Dado que en el metabolismo de nebivolol participa la isoenzima CYP2D6, la administración conjunta con fármacos que inhiben a esta enzima, particularmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina, quinidina, terbinafina, bupropión, cloroquina y levomepromazina, pueden conllevar un aumento de la concentración plasmática de nebivolol relacionados con un aumento del riesgo de bradicardia intensa y reacciones adversas.

La administración conjunta con cimetidina aumentó la concentración plasmática de nebivolol, sin modificar el efecto clínico. La administración conjunta con ranitidina no afectó la farmacocinética de nebivolol. A condición de que Nebivolol se tome con comidas y un antiácido entre comidas, los dos tratamientos pueden recetarse conjuntamente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La combinación de nebivolol con nicardipino aumenta ligeramente la concentración plasmática de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico. La administración conjunta con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética del nebivolol. El nebivolol no afecta la farmacocinética ni 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 betaadrenorreceptores reducen la perfusión placentaria, que se ha relacionado con retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse reacciones adversas (p. ej., hipoglucemia y bradicardia) en el feto o el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueantes betaadrenorreceptores fuera necesario, es preferible administrar bloqueantes adrenérgicos beta1-selectivos.

Nebivolol no debe administrarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario. Si se considera necesario el tratamiento con nebivolol, deberán monitorizarse la circulación sanguínea uteroplacentaria y el crecimiento fetal. En caso de efectos dañinos sobre el embarazo o el feto, deberá considerarse un tratamiento alternativo. Se debe monitorizar atentamente al recién nacido. Normalmente, los síntomas de hipoglucemia y bradicardia se manifiestan en los tres primeros días.

Lactancia
Los estudios en animales han demostrado que el nebivolol se excreta con la lecha materna. Se desconoce si este fármaco se excreta con la lecha humana. La mayoría de los betabloqueantes, particularmente los compuestos lipofílicos como el nebivolol y sus metabolitos activos, pasan a la lecha materna en grado variable. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna 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 o usar maquinaria.

Los estudios farmacodinámicos han demostrado que el nebivolol no afecta la función psicomotora. Algunos pacientes pueden experimentar reacciones adversas (ver la sección 4.8) que en su mayoría se deben a un descenso de la presión arterial, como mareos o desmayos. En caso de que esto ocurriese, habrá que abstenerse de conducir o de realizar otras actividades que requieran estar alerta.

Es más probable que estos efectos se manifiesten después de iniciar el tratamiento o después de aumentar la dosis.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas de hipertensión e insuficiencia cardiaca crónica se enumeran por separado debido a la distinta naturaleza de ambas enfermedades.

Hipertensión
Las notificaciones de reacciones adversas que en la mayoría de los casos son de intesidad leve a moderada, ,se exponen en la siguiente tabla, divididas según la clasificación de órganos del sistema y ordenadas por frecuencia:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación de órganos del sistema	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, mareo, parestesia		lipotimia/síncope	
Trastornos oculares		vista defectuosa		
Trastornos cardiacos		bradicardia, insuficiencia cardiaca, conducción auriculoventricular lenta/bloqueo auriculoventricular		
Trastornos vasculares		hipotensión, (aumento de) claudicación intermitente		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea	broncoespasmos		
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento, nausea, diarrea	dispepsia, flatulencia, vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito, erupción cutánea, eritema	psoriasis agravada	urticaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		impotencia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	cansancio, edema			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

También se han notificado las siguientes reacciones adversas con algunos antagonistas betaadrenérgicos: alucinaciones, psicosis, confusión, extremidades frías/cianóticas, fenómeno de Raynaud, sequedad ocular y toxicidad oculomucocutánea del tipo practocol.

Los betabloqueantes pueden disminuir la secreción de lágrimas.

Insuficiencia cardiaca crónica
Se dispone de datos sobre reacciones adversas en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica procedentes de un estudio clínico en que participaron 1067 pacientes tratados con nebivolol y 1061 pacientes tratados con un placebo. En este estudio, un total de 449 pacientes tratados con nebivolol (42,1%) notificaron reacciones adversas que fueron consideradas, como mínimo, posiblemente relacionadas con la medicación (al menos relacionadas posiblemente por casualidad) comparado con 334 pacientes tratados con placebo (31,5%).

Las reacciones adversas más comunes notificadas por los pacientes tratados con nebivolol fueron bradicardia y mareos, y ambas se manifestaron en aproximadamente el 11% de los pacientes. Las frecuencias correspondientes entre los pacientes del grupo placebo fueron de aproximadamente 2% y 7% respectivamente.
Se notificaron las siguientes incidencias de reacciones adversas (como mínimo posiblemente relacionadas con el fármaco) que se consideran 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 ortostática se notificó en el 2,1% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con el 1,0% de los pacientes tratados con placebo.
- La intolerancia al fármaco ocurrió en el 1,6% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con el 0,8% de los pacientes tratados con placebo.
- El bloqueo auriculoventricular de primer grado ocurrió en el 1,4% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con el 0,9% de los pacientes tratados con placebo.
- Edema en extremidad inferior se notificó en el 1,0% de los pacientes tratados con nebivolol comparado con el 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, Website: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis con nebivolol.

Síntomas
Los síntomas de sobredosis de los betabloqueantes son: bradicardia, hipotensión, broncoespamos e insuficiencia cardiaca aguda.

Tratamiento
En caso de sobredosis o hipersensibilidad, debe supervisarse atentamente al paciente y tratarlo en una unidad de cuidados intensivos. Debe comprobarse la glucemia. La absorción de todo residuo del fármaco todavía

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

presente en el tubo gastrointestinal puede impedirse mediante un lavado gástrico y la administración de carbón activado y un laxante. Puede ser necesaria la respiración artificial. La bradicardia o la reacciones vagales extensas deben tratarse administrando atropina o metilatropina. La hipotensión y el choque se deben tratar con plasma o sustitutos del plasma y, de ser necesario, con catecolaminas. El efecto betabloqueante se puede contrarrestar mediante la administración intravenosa lenta de hidrocloruro de isoprenalina, con una dosis inicial de aproximadamente 5 µg/minuto o con dobutamina con una dosis inicial de 2,5 µg /minuto, hasta obtener el efecto requerido.

En los pacientes que no responden al tratamiento se puede combinar la isoprenalina con la dopamina. Si con esto no se obtiene el efecto requerido, puede considerarse la administración intravenosa con 50–100 µg/kg de glucagón. Si fuera necesario, la inyección debe repetirse en un plazo de una hora, seguida –de ser necesario– por una infusión intravenosa con 70 µg/kg/h de glucagón. En casos extremos de bradicardia que no responde al tratamiento, se puede colocar un marcapasos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: betabloqueantes, selectivo.
Código ATC: C07AB 12.

Mecanismo de acción
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 betarreceptores: este efecto se atribuye al enantiómero-SRRR (*d-enantiómero*).
- Tiene leves propiedades vasodilatadoras debido a un interacción con la vía L-arginina/óxido nítrico.

Las dosis únicas y repetidas de nebivolol disminuyen la frecuencia cardiaca y la presión arterial en reposo y durante el ejercicio físico, tanto en casos normotensos como en pacientes hipertensos. El efecto antihipertensor se mantiene durante el tratamiento crónico.

Con dosis terapéuticas, nebivolol carece de antagonismo alfaadrenérgico.

En el tratamiento agudo y crónico con nebivolol en pacientes hipertensos disminuye la resistencia vascular periférica. A pesar de la disminución de la frecuencia cardiaca, la reducción del gasto cardiaco en reposo y con ejercicio físico puede ser limitada debido a un aumento del volumen sistólico.

La relevancia clínica de estas diferencias hemodinámicas comparadas con otros antagonistas de los receptores beta1 no ha quedado totalmente establecida.

En pacientes hipertensos, nebivolol aumenta la respuesta vascular por óxido nítrico a la acetilcolina (ACh) que disminuye en pacientes con disfunción endotelial.

En un estudio de mortalidad–morbilidad, controlado con grupo placebo, realizado con 2128 pacientes de ≥ 70 años (mediana de edad 75,2 años) con insuficiencia cardiaca crónica estable con o sin fracción de eyección ventricular izquierda alterada (media FEVI: 36 ± 12.3%, con la siguiente distribución: FEVI menor del 35% en 56% de los pacientes, FEVI entre el 35% y el 45% en el 25% de los pacientes y FEVI superior al 45% en 19% de los pacientes) seguidos durante una media de tiempo de 20 meses, la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

administración de nebivolol, además del tratamiento estándar, prolongó significativamente el tiempo de casos de muerte u hospitalización por motivos cardiovasculares (criterio principal de valoración de la eficacia) una reducción relativa del riesgo del 14% (reducción absoluta: 4,2%). Esta reducción del riesgo se manifestó tras 6 meses de tratamiento y se mantuvo a lo largo del tratamiento (mediana de duración: 18 meses). La eficacia de nebivolol fue independiente de la edad, sexo o fracción de eyección ventricular izquierda de la población del estudio. El beneficio en todos los casos de mortalidad no alcanzó una significación estadística comparada con el grupo placebo (reducción absoluta: 2,3%).

En los pacientes tratados con nebivolol se observó una disminución de muerte súbita (4,1% frente a 6,6%, reducción relativa del 38%).

En experimentos *in vitro* e *in vivo* en animales se demostró que Nebivolol no posee actividad simpaticomimética intrínseca.

En experimentos *in vitro* e *in vivo* en animales se demostró que con dosis farmacológicas el nebivolol no posee acción estabilizadora de la membrana.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Nebivolol es un betabloqueante cardioselectivo lipofílico sin ISA o propiedades estabilizadoras de la membrana (l-enantiómero). Asimismo, tiene un efecto vasodilatador por acción del óxido nítrico (d-enantiómero).

Absorción
Los dos enantiómeros de nebivolol se absorben rápidamente tras la administración por vía oral. Los alimentos no afectan la absorción de nebivolol que puede tomarse con o sin comida.

Metabolismo
Nebivolol se metaboliza ampliamente, en parte por los hidroximetabolitos activos. Nebivolol se metaboliza por medio de la hidroxilación alicíclica y aromática, N-desalquilación y glucuronidación; además, se forman glucorónidos de los hidroximetabolitos. El metabolismo de nebivolol mediante hidroxilación aromática está sujeto al polimorfismo oxidativo genético que depende de CYP2D6. La media de la biodisponibilidad oral de nebivolol es del 12% en metabolizadores rápidos y es virtualmente completa en metabolizadores lentos. En estado de equilibrio y para niveles de dosis iguales, el máximo de concentración plasmática para nebivolol inalterado es unas 23 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores extensos. Cuando se considera el fármaco inalterado más metabolitos activos, la diferencia en el máximo de concentraciones plasmáticas es de 1,3 a 1,4 veces. A causa de la variación en las velocidades de metabolismo, la dosis de Nebivolol siempre debe ajustarse de forma individual a los requerimientos del paciente: por lo tanto, los metabolizadores lentos pueden requerir dosis más bajas.

Además, la dosis debe ajustarse en pacientes mayores de 65 años, pacientes con insuficiencia renal y pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 de aproximadamente el doble en los metabolizadores lentos. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio en la mayoría de los pacientes (metabolizadores rápidos) se alcanzan en 24 horas con nebivolol y en pocos días con los hidroximetabolitos.

Las concentraciones plasmáticas son farmacocinéticamente lineales entre 1 y 30 mg. La edad no altera la farmacocinética de nebivolol.

Distribución
En plasma, ambos enantiómeros de nebivolol están predominantemente unidos a la albúmina. La unión a las proteínas plasmáticas de SRRR-nebivolol es del 98,1% y del 97,9% para el RSSS-nebivolol. El volumen de distribución es entre 10,1 y 39,4 l/kg.

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 no modificado es menor al 0,5% de la dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo particular para los seres humanos basados en estudios convencionales de genotoxicidad y potencial cancerígeno.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Copovidona
Croscarmelosa de sodio
Almidón de maíz
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no necesita condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVDC transparente recubierto de PVC / lámina de aluminio: 28, 30, 56, 90 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2,
2333 CN Leiden Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71823

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

14/01/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2014

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios