CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	NEBIVOLOL-NAN
Forma farmacéutica:	Comprimido
Fortaleza:	5 ,0 g
Presentación:	Estuche por 2 blísteres de PVC-PE-PVDC/ AL con 15 comprimidos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minks, República de Belarús.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minks, República de Belarús. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	044-25D3
Fecha de Inscripción:	10 de abril de 2025.
Composición:	
Cada comprimido contiene:	
Nebivolol (como clorhidrato de nebivolol)	5, 0 mg
Lactosa monohidratada	85.0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Hipertensión arterial

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Insuficiencia cardíaca crónica

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable de gravedad leve a moderada como complemento de los tratamientos estándar en pacientes ancianos ≥ 70 años de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a nebivolol o a cualquiera de los excipientes.

Insuficiencia hepática o trastornos de la función hepática;

Insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran la administración intravenosa de principios activos con efecto inotrópico;

Niños y adolescentes menores de 18 años (no se ha establecido la seguridad y eficacia de su uso en menores de 18 años).

Además, al igual que con otros bloqueadores adrenérgicos β, el nebivolol está contraindicado en las siguientes enfermedades y afecciones:

Síndrome del seno enfermo, incluido el bloqueo sinoauricular;

Bloqueo AV de grado II-III (sin marcapasos artificial);

Broncoespasmo y asma bronquial en la anamnesis;

Feocromocitoma no tratado;

Acidosis metabólica;

Bradicardia (antes del inicio del tratamiento, la frecuencia cardíaca es inferior a 60 latidos por minuto);

Hipotensión arterial (presión arterial sistólica <90 mm Hg);

Trastornos graves de la circulación periférica.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Véase también la sección Reacciones Adversas.

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a los bloqueadores de β en general.

Anestesia

El mantenimiento del bloqueo del receptor β-adrenérgico reduce el riesgo de arritmias cardíacas cuando se administra bajo anestesia e intubación. Si es necesario interrumpir el bloqueo de los receptores β-adrenérgicos en preparación para la cirugía, los bloqueadores β-adrenérgicos deben suspenderse al menos 24 horas antes.

Se debe tener precaución al usar ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica. La aparición de reacciones vagales en el paciente puede prevenirse mediante la administración intravenosa de atropina.

Corazón y vasos sanguíneos

En general, los bloqueadores de β no deben administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica no tratada hasta que su afección se haya estabilizado.

En los pacientes que padecen enfermedad de las arterias coronarias, el tratamiento con bloqueante β-adrenérgico debe interrumpirse gradualmente, es decir, en 1-2 semanas. Si es necesario, se recomienda iniciar el tratamiento con fármacos sustitutivos al mismo tiempo para prevenir la exacerbación de la angina de pecho.

β bloqueadores de los receptores adrenérgicos pueden causar bradicardia. Si la frecuencia cardíaca en reposo cae por debajo de 50-55 latidos por minuto y/o el paciente desarrolla síntomas sugestivos de bradicardia, se debe reducir la dosis.

Los bloqueadores de los receptores β-adrenérgicos deben usarse con precaución en:

Pacientes con trastornos circulatorios periféricos (enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede desarrollarse una exacerbación de estas enfermedades;

Pacientes con bloqueo AV de primer grado debido al efecto negativo de los bloqueadores β-adrenérgicos sobre la conducción;

Pacientes con angina de Prinzmetal debido a una vasoconstricción de las arterias coronarias sin obstrucciones mediada por α receptores adrenérgicos: los bloqueadores de los receptores adrenérgicos β pueden aumentar la frecuencia y la duración de los ataques de angina de pecho.

En principio, no se recomienda la combinación de nebivolol con antagonistas del calcio como verapamilo y diltiazem, con antiarrítmicos del grupo I, así como con fármacos antihipertensivos de acción central.

Metabolismo y sistema endocrino

Nebivolol no tiene ningún efecto sobre los niveles de glucosa en pacientes con diabetes mellitus. A pesar de esto, se debe tener precaución en el caso de pacientes con diabetes mellitus, ya que el nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones).

En caso de hipertiroidismo, los bloqueadores de β pueden enmascarar un síntoma de la enfermedad como la taquicardia. Si la terapia se interrumpe abruptamente, estos síntomas pueden aumentar.

Vías respiratorias

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los bloqueadores de β deben usarse con precaución porque la constricción de las vías respiratorias puede aumentar.

Otro

Se debe tener precaución al recetar bloqueadores de β a pacientes con antecedentes de psoriasis, ya que pueden aumentar la sensibilidad a los alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.

Al inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con nebivolol, se requiere un seguimiento regular del paciente. El tratamiento no debe interrumpirse bruscamente a menos que sea absolutamente necesario.

Excipientes

Nebivolol-NAN contiene lactosa, por lo tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria rara a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

El medicamento contiene sodio en una cantidad inferior a 1 mmol (23 mg) por dosis, es decir, prácticamente "no contiene sodio".

Efectos indeseables:

Los eventos adversos en la hipertensión y la insuficiencia cardíaca crónica se informan por separado debido a las diferencias en las enfermedades subyacentes.

Hipertensión arterial

Las reacciones adversas observadas, que en la mayoría de los casos fueron de leves a moderadas, se enumeran a continuación según las clases y la frecuencia de los órganos del sistema. Según la frecuencia de aparición, las reacciones adversas al fármaco se clasifican de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10000 a < 1/1000), muy raras (< 1/10000), frecuencia desconocida (es imposible determinar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuencia	Angioedema, hipersensibilidad

desconocida	
Trastornos mentales	
Infrecuentemente	Pesadillas, depresión
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentemente	Dolor de cabeza, mareos, parestesias
Muy raro	Síncope
Trastornos oculares	
Infrecuentemente	Discapacidad visual
Trastornos cardíacos	
Infrecuentemente	Bradicardia, insuficiencia cardíaca, retraso en la conducción auriculoventricular/bloqueo AV
Trastornos vasculares	
Infrecuentemente	Hipotensión, aumento de la claudicación intermitente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentemente	Disnea
Infrecuentemente	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentemente	Estreñimiento, náuseas, diarrea
Infrecuentemente	Dispepsia, flatulencias, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentemente	Picazón, erupción cutánea eritematosa
Muy raro	Agravamiento de la psoriasis
Frecuencia desconocida	Urticaria
Trastornos del aparato reproductor y de las glándulas mamarias	
Infrecuentemente	Impotencia
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección	
Frecuentemente	Fatiga, hinchazón

Además, se han notificado las siguientes reacciones adversas causadas por algunos bloqueantes β: alucinaciones, psicosis, confusión, frialdad/cianosis de las extremidades, síndrome de Raynaud, sequedad ocular y toxicidad óculo-mucocutánea por practolol.

Insuficiencia cardíaca crónica

Los datos sobre las reacciones adversas en la insuficiencia cardíaca crónica se derivan de ensayos clínicos controlados con placebo en los que 1067 pacientes recibieron nebivolol y 1061 pacientes recibieron placebo. En este estudio, un total de 449 pacientes que tomaban nebivolol (42,1%) y 334 pacientes que tomaban placebo (31,5%) informaron reacciones adversas, al menos posiblemente relacionadas con el fármaco. Las reacciones adversas más comunes notificadas por los pacientes que tomaron nebivolol fueron bradicardia y mareos, que se notificaron en aproximadamente el 11% de los pacientes. Las tasas

correspondientes en los pacientes que tomaron placebo fueron de aproximadamente el 2% y el 7%.

La siguiente incidencia de reacciones adversas, al menos potencialmente relacionadas con el nebivolol, se ha reportado y considerado característica y significativa en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica:

Se observó un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en el 5,8% de los pacientes que tomaban nebivolol y en el 5,2% de los pacientes que tomaban placebo;

La hipotensión ortostática se produjo en el 2,1% de los pacientes que tomaban nebivolol y en el 1,0% de los pacientes que tomaban placebo;

Se observó intolerancia al fármaco en el 1,6% de los pacientes que tomaban nebivolol y en el 0,8% de los pacientes que tomaban placebo;

El bloqueo AV de grado I se presentó en el 1,4% de los pacientes que tomaban nebivolol y en el 0,9% de los pacientes que tomaban placebo;

Se presentó edema de las extremidades inferiores en el 1,0% de los pacientes que tomaban nebivolol y en el 0,2% de los pacientes que tomaban placebo.

Posología y modo de administración:

Dosificación

Hipertensión arterial

Adultos

La dosis es de 1 comprimido (5 mg de nebivolol) al día; Es recomendable tomarlo siempre a la misma hora. Un efecto hipotensor notable aparece después de 1-2 semanas de tratamiento. A veces, el efecto óptimo se logra solo después de 4 semanas.

Combinación con otros fármacos antihipertensivos

Los bloqueantes β-adrenérgicos se pueden utilizar tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos antihipertensivos. Hasta ahora, solo se ha observado un efecto hipotensor adicional cuando se combina nebivolol con 12,5-25 mg de hidroclorotiazida.

Pacientes con insuficiencia renal

Para los pacientes que sufren de insuficiencia renal, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg por día. Si es necesario, se puede aumentar la dosis diaria a 5 mg.

Pacientes con insuficiencia hepática

La experiencia con el uso de nebivolol en pacientes con insuficiencia hepática o deterioro de la función hepática es limitada. Por esta razón, el uso de nebivolol en estos pacientes está contraindicado.

Pacientes de edad avanzada

Para pacientes mayores de 65 años, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día. Sin embargo, dada la falta de experiencia con nebivolol en pacientes mayores de 75 años, se requiere precaución y un seguimiento cuidadoso al prescribirlo a estos pacientes.

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de nebivolol en niños y adolescentes menores de 18 años. Por esta razón, no se recomienda el uso de Nebivolol-NAN en este grupo de edad.

Insuficiencia cardíaca crónica

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable debe iniciarse con un ajuste lento de la dosis hasta que se alcance la dosis de mantenimiento óptima del individuo.

A estos pacientes se les prescribe nebivolol si tienen insuficiencia cardíaca crónica estable sin episodios de su descompensación aguda en las últimas 6 semanas.

El médico tratante debe tener experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

En pacientes que toman otros fármacos cardiovasculares, incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o inhibidores de la ECA y/o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos fármacos debe ser estable durante las últimas 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con nebivolol.

La titulación inicial de la dosis debe realizarse de acuerdo con el siguiente esquema, a intervalos de una a dos semanas y centrándose en la tolerabilidad de esta dosis por parte del paciente:

1,25 mg de nebivolol una vez al día, se puede aumentar a 2,5 mg una vez al día, luego a 5 mg una vez al día y luego a 10 mg una vez al día.

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

Al comienzo del tratamiento y en cada aumento de la dosis, el paciente debe estar bajo la supervisión de un médico experimentado durante al menos 2 horas para garantizar que la condición clínica permanezca estable (especialmente con respecto a la presión arterial, la frecuencia cardíaca, los trastornos de la conducción de la excitación y los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca).

La aparición de eventos adversos puede dar lugar a que no todos los pacientes sean tratados con las dosis más altas recomendadas. Si es necesario, la dosis ya alcanzada también puede reducirse gradualmente o, en consecuencia, volver a ella.

En caso de agravamiento de la insuficiencia cardíaca o intolerancia al nebivolol en la fase de titulación, se recomienda reducir primero la dosis de nebivolol o, si es necesario, suspenderla inmediatamente (en caso de hipotensión grave, agravamiento de la insuficiencia cardíaca con edema pulmonar agudo, en el desarrollo de shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo AV).

Por lo general, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con nebivolol es a largo plazo.

El tratamiento con nebivolol no debe interrumpirse bruscamente, ya que puede provocar un empeoramiento temporal de la insuficiencia cardíaca. Si es necesaria la retirada de nebivolol, la dosis debe reducirse por etapas, reduciéndola a la mitad por semana.

Pacientes con insuficiencia renal

Dado que la titulación de la dosis al máximo tolerado se realiza de forma individual, no es necesario su ajuste en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No hay experiencia con el uso de nebivolol en pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina sérica >250 µmol/l). Por lo tanto, no se recomienda el uso de nebivolol en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

La experiencia con nebivolol en pacientes con insuficiencia hepática es limitada. Por esta razón, el uso de nebivolol en estos pacientes está contraindicado.

Pacientes de edad avanzada

Dado que la titulación de la dosis hasta la dosis máxima tolerada se realiza de forma individual, no es necesario su ajuste en pacientes de edad avanzada.

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de nebivolol en niños y adolescentes menores de 18 años. Por esta razón, no se recomienda el uso de Nebivolol-NAN en este grupo de edad.

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse por vía oral con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua hervida fría), independientemente de las comidas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones farmacodinámicas

Las siguientes interacciones se consideran comunes para los bloqueadores de β.

No se recomienda el uso concomitante

Antiarrítmicos del grupo I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona)

El efecto sobre la conducción auriculoventricular puede potenciarse y el efecto inotrópico negativo puede potenciarse.

Antagonistas del calcio tipo verapamilo/diltiazem

Efectos negativos sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo a pacientes que toman bloqueantes del β puede provocar hipotensión grave y bloqueo AV.

Fármacos antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina)

El uso concomitante con agentes antihipertensivos de acción central puede conducir a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca debido a la disminución del tono del sistema nervioso simpático central (disminución de la frecuencia cardíaca y del volumen sistólico, vasodilatación). En caso de retirada repentina, en particular, antes del final de la terapia con bloqueadores β-adrenérgicos, puede aumentar la probabilidad de un aumento de la presión arterial (síndrome de abstinencia).

El uso concomitante requiere especial precaución

Antiarrítmicos del grupo III (amiodarona)

El efecto sobre la conducción auriculoventricular puede ser potenciado.

Anestésicos volátiles halogenados

El uso concomitante de bloqueadores de β y anestésicos puede suprimir la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión. Siempre debe evitarse la retirada brusca del tratamiento con bloqueadores β-adrenérgicos. Si el paciente está tomando nebivolol, se debe informar al anestesiólogo.

Insulina y antidiabéticos orales

Aunque el nebivolol no tiene ningún efecto sobre los niveles de glucosa, cuando se toman en conjunto, pueden enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).

Baclofeno (relajante muscular antiespástico), amifostina (coadyuvante en el tratamiento con fármacos antitumorales)

En caso de uso simultáneo con fármacos antihipertensivos, la probabilidad de una caída de la presión arterial puede aumentar; Por lo tanto, la dosis de los fármacos antihipertensivos debe ajustarse en consecuencia.

El uso concomitante requiere una consideración cuidadosa

Glucósidos digitálicos

Cuando se toman en conjunto, la conducción auriculoventricular puede disminuir. Sin embargo, los estudios clínicos de nebivolol no han proporcionado evidencia de esta interacción. Nebivolol no afecta la cinética de la digoxina.

Antagonistas del calcio de tipo dihidropiridina (por ejemplo, amlodipino, felodipino, lakidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino)

La administración concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión. En los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca, no se puede descartar un mayor riesgo de deterioro adicional de la función de bombeo ventricular.

Antipsicóticos, fármacos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, barbitúricos y derivados de la fenotiazina)

Cuando se usan juntos, el efecto hipotensor de los bloqueadores β-adrenérgicos puede mejorarse mediante el principio de sumar los efectos.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Nebivolol no tiene ningún efecto sobre el efecto antihipertensivo.

Simpaticomiméticos

Cuando se usan juntos, pueden contrarrestar la actividad de los bloqueadores β-adrenérgicos. Los principios activos con efecto β-adrenérgico pueden dar lugar a una actividad α-adrenérgica sin obstáculos de los simpaticomiméticos con la presencia de efectos tanto α como β-adrenérgicos (riesgo de desarrollar hipertensión arterial, bradicardia grave y bloqueo cardíaco).

Interacciones farmacocinéticas

Dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo del nebivolol, la administración concomitante de fármacos que inhiben esta enzima, en particular, paroxetina, fluoxetina, tioridazina y quinidina, aumenta el nivel de nebivolol en plasma y, por lo tanto, aumenta el riesgo de bradicardia excesiva y otros eventos adversos.

Con la administración simultánea de cimetidina, la concentración de nebivolol en el plasma sanguíneo aumentó, pero sin cambiar el efecto clínico. La administración concomitante de ranitidina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de nebivolol. Siempre que el nebivolol se tome con las comidas y el antiácido se tome entre las comidas, ambos medicamentos se pueden recetar juntos.

Cuando nebivolol se combinó con nicardipina, las concentraciones plasmáticas de ambos principios activos aumentaron ligeramente sin alterar la eficacia clínica. La administración concomitante de alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de nebivolol. El nebivolol no afectó la farmacocinética y la farmacodinámica de la warfarina.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

El nebivolol tiene efectos farmacológicos que pueden tener efectos adversos sobre el embarazo y/o el feto y el recién nacido. En general, se cree que los bloqueadores de β reducen el flujo sanguíneo en la placenta, que se asocia con retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto espontáneo y contracciones prematuras. En el feto y el recién nacido, pueden ocurrir eventos adversos como, por ejemplo, hipoglucemia y bradicardia. Si es necesario el tratamiento con bloqueadores β-adrenérgicos, se deben preferir los bloqueadores selectivos de β1 β-adrenérgicos.

Nebivolol debe usarse durante el embarazo solo si es absolutamente necesario. Si se considera necesario el tratamiento con nebivolol, se debe monitorizar el flujo sanguíneo

uteroplacentario y el crecimiento fetal. Si se encuentra un efecto perjudicial sobre el embarazo o el feto, se debe considerar el tratamiento con agentes alternativos. Los recién nacidos deben estar bajo estrecha supervisión médica. En la mayoría de los casos, se pueden esperar síntomas como hipoglucemia y bradicardia dentro de los primeros 3 días.

Lactancia

Los experimentos con animales han demostrado que el nebivolol penetra en la leche materna. Se desconoce si el nebivolol pasa a la leche materna humana. La mayoría de los bloqueadores β-adrenérgicos, especialmente los compuestos lipofílicos como el nebivolol y sus metabolitos activos, pasan a la leche materna, aunque en diversos grados. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con nebivolol.

Fertilidad

Nebivolol no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas, excepto cuando se administró a dosis varias veces superiores a la dosis humana máxima recomendada; Cuando el fármaco se administró en tales dosis en ratas y ratones, se observó un efecto negativo en los órganos reproductivos de machos y hembras. Se desconoce si el nebivolol afecta a la fertilidad en los seres humanos.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios para evaluar el efecto del nebivolol sobre la capacidad para conducir y operar máquinas. Los estudios farmacodinámicos han demostrado que el nebivolol no tiene ningún efecto sobre la función psicomotora. Al conducir o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta la posibilidad de desarrollar mareos y fatiga durante la terapia antihipertensiva.

Sobredosis:

No hay datos sobre sobredosis de nebivolol.

Síntomas

Los síntomas de sobredosis de bloqueantes β-adrenérgicos son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca aguda.

Tratamiento

En caso de sobredosis o de desarrollo de una reacción de hipersensibilidad, el paciente debe ser monitorizado de forma continua y tratado en una unidad de cuidados intensivos. Se recomienda el control de la glucosa en sangre. La absorción del ingrediente activo aún en el tracto gastrointestinal puede evitarse mediante lavado gástrico, la administración de carbón activado y laxantes. Puede ser necesaria la ventilación mecánica. Para eliminar la bradicardia o el aumento de la vagotonia, se recomienda la administración de atropina o metilatropina.

El tratamiento de la hipotensión y el shock debe llevarse a cabo con plasma/sustitutos plasmáticos y, si es necesario, catecolaminas. El efecto betabloqueante puede revertirse mediante la administración intravenosa lenta de clorhidrato de isoprenalina a partir de una dosis de aproximadamente 5 µg/min o de dobutamina a partir de una dosis de 2,5 µg/min hasta que se logre el efecto esperado. En casos resistentes, la isoprenalina puede combinarse con la dopamina. Si esto no produce el efecto deseado, se puede administrar glucagón intravenoso a razón de 50-100 µg/kg. Si es necesario, se debe repetir la inyección dentro de una hora y luego, si es necesario, una infusión intravenosa de glucagón a razón de 70 µg/kg/hora. En casos extremos, como la bradicardia resistente a la terapia, se puede utilizar un marcapasos artificial.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: C07AB12.

Grupo farmacoterapéutico: C: Sistema cardiovascular, C07: Agentes beta-bloqueantes, C07A: Agentes beta-bloqueantes, C07AB: Agentes beta-bloqueantes selectivos.

El nebivolol es un racemato formado por dos enantiómeros: SRRR-nebivolol (o D-nebivolol) y RSSS-nebivolol (o L-nebivolol). Tiene un doble efecto farmacológico:

Es un bloqueador competitivo y selectivo de los receptores β1-adrenérgicos: este efecto manifestado por SRRR-nebivolol (D-nebivolol);

Tiene propiedades vasodilatadoras leves como resultado del intercambio con L-arginina/óxido nítrico.

Con dosis únicas y repetidas de nebivolol, la frecuencia cardíaca y la presión arterial en reposo y durante el ejercicio disminuyen, tanto en pacientes con presión arterial normal como en pacientes que padecen hipertensión arterial. El efecto antihipertensivo persiste con el tratamiento a largo plazo.

En dosis terapéuticas, el antagonismo α-adrenérgico no aparece.

Durante el tratamiento a corto y largo plazo con nebivolol en pacientes con hipertensión, la resistencia vascular sistémica disminuye. A pesar de la disminución de la frecuencia cardíaca, la disminución del gasto cardíaco en reposo y durante el ejercicio es limitada debido a un aumento del volumen sistólico. La importancia clínica de estas diferencias hemodinámicas en comparación con otros bloqueadores de los receptores β-adrenérgicos aún no se ha dilucidado completamente.

En pacientes con hipertensión, el nebivolol aumenta la respuesta vascular mediada por monóxido nítrico a la acetilcolina, y en pacientes con disfunción endotelial, esta respuesta se reduce.

El uso de nebivolol como complemento del tratamiento estándar para la insuficiencia cardíaca crónica, con o sin disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, prolonga significativamente el tiempo hasta la muerte o la hospitalización por patología cardiovascular. El efecto del nebivolol no depende de la edad, el sexo o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en los participantes del estudio.

En los pacientes que toman nebivolol, se ha establecido una disminución en la incidencia de muerte súbita.

En un estudio de mortalidad y morbilidad controlado con placebo en el que participaron 2128 pacientes de ≥ 70 años (edad media 75,2 años) con insuficiencia cardíaca crónica estable con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) o ausencia de disminución de la FEVI (puntuación media de la FEVI 36 ± 12,3%, distribución: en el 56% de los pacientes, la FEVI fue inferior al 35%, en el 25% de los pacientes, la FEVI fue del 35% al 45%, en el 19% de los pacientes, la FEVI fue superior al 45%), con una mediana de duración de 20 meses, cuando se utilizó nebivolol como complemento del tratamiento estándar, el tiempo hasta la muerte o la hospitalización por eventos cardiovasculares (objetivo primario de eficacia) aumentó significativamente: la reducción del riesgo relativo fue del 14% (la reducción del riesgo absoluto fue del 4,2%). Esta reducción del riesgo se observó 6 meses después del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, se mantuvo constante durante toda la duración del tratamiento (la mediana de duración del tratamiento fue de 18 meses). El efecto del fármaco no dependió de la edad, el sexo o la puntuación de la FEVI. Los beneficios del nebivolol en la prevención de la muerte por todas las causas en comparación con el placebo fueron estadísticamente insignificantes (reducción absoluta del riesgo del 2,3%).

Los pacientes tratados con nebivolol experimentaron una reducción de la muerte súbita (4,1 vs. 6,6 %, una reducción del riesgo relativo del 38 %).

Los estudios in vitro e in vivo en animales han encontrado que el nebivolol no tiene actividad simpaticomimética intrínseca.

Los estudios in vitro e in vivo en animales han demostrado que el nebivolol no tiene un efecto estabilizador de la membrana a dosis farmacológicas.

En voluntarios sanos, el nebivolol no tiene un efecto significativo sobre la capacidad de tolerar la máxima actividad física y resistencia.

Los datos de los estudios preclínicos y clínicos indican que en pacientes con hipertensión arterial, el nebivolol no tiene un efecto negativo sobre la función eréctil.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Después de la administración oral, ambos enantiómeros de nebivolol se absorben rápidamente. Los alimentos no afectan la absorción de nebivolol; Se puede tomar con o sin alimentos.

El nebivolol se metaboliza extensamente, en parte para formar hidroximetabolitos activos. El nebivolol se metaboliza por hidroxilación alicíclica y aromática, N-desalquilación y glucuronidación, y también se forman glucurónidos de hidroximetabolitos. El nebivolol se metaboliza por hidroxilación aromática y está sujeto a polimorfismo oxidativo genético dependiente de CYP2D6. Tiene un promedio del 12% en individuos con un metabolismo rápido y es casi completo en individuos con un metabolismo lento. En estado estacionario y a la misma dosis, la $_{\text{Cmax plasmática}}$ de nebivolol inalterado en individuos con un metabolismo lento es aproximadamente 23 veces mayor que en individuos con un metabolismo rápido. En el análisis de la suma compuesta por la sustancia inalterada y los metabolitos activos, la diferencia en la $_{\text{Cmax}}$ plasmática es de 1,3 a 1,4 veces. En función de la diferencia en el grado de metabolización, la dosis de nebivolol siempre debe ajustarse de acuerdo con el individuo. Necesidades del paciente: Por lo tanto, las personas con un metabolismo lento pueden requerir dosis más bajas.

En individuos con un metabolismo rápido, la vida media de eliminación de los enantiómeros de nebivolol es de 10 horas en promedio. En las personas con un metabolismo lento, estos valores son de 3 a 5 veces más altos. En los individuos metabólicos rápidos, la concentración plasmática del enantiómero RSSS es ligeramente superior a la del enantiómero SRRR. En individuos con un metabolismo lento, esta diferencia es mayor. En los individuos de metabolización rápida, la vida media de eliminación de los hidroximetabolitos de ambos enantiómeros fue de 24 horas en promedio, y en aquellos con metabolismos lentos, estos valores fueron aproximadamente el doble de largos.

La concentración plasmática en estado estacionario de nebivolol se alcanza en 24 horas en la mayoría de los pacientes (personas con un metabolismo rápido), y en unos pocos días para los hidroximetabolitos.

Para cantidades de nebivolol entre 1 y 30 mg, las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. La farmacocinética del nebivolol no se ve afectada por la edad.

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

Una semana después de la administración, el 38% de la dosis se excreta a través de los riñones y el 48% en las heces. La excreción renal de nebivolol inalterado es inferior al 0,5% de la dosis.

Datos preclínicos de seguridad

Los estudios preclínicos estándar de genotoxicidad, potencial carcinogénico y efectos sobre la reproducción y el desarrollo no han revelado ningún peligro particular para los seres humanos. Los efectos adversos sobre la fertilidad solo se han observado cuando el fármaco se administra a dosis elevadas varias veces superiores a la dosis máxima recomendada en humanos.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 10 de abril de 2025.