

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Nebivolol (Lobivon®)

Datos del solicitante

Dr. Antonio Alamillo Sanz. Jefe de Sección de Medicina Interna y . **Dr. Carlos Lafuente Gormaz** Jefe de Sección del Servicio de Cardiología solicitan la inclusión de **NEBIVOLOL** comprimidos de 5mg (Lobivon®, Silostar®) para su indicación en **insuficiencia cardíaca.**

Datos del medicamento

DCI: NEBIVOLOL

Grupo terapéutico: C07AB: Beta-Bloqueantes Adrenérgicos Cardioselectivos, solos

Presentaciones comerciales:

Forma ftca	Presentación	Dosificación	Nombre comercial	Laboratorio	PVP (IVA incl)
Comprimidos ranurados	28 compr	5 mg	LOBIVON®	MENARINI	16,11€
Comprimidos ranurados	28 compr	5 mg	SILOSTAR®	URIACH	16,11€

COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tanto Silostar® como Lobivon® contienen en cada comprimido 5 mg de nebivolol (en forma de nebivolol hidrocloreto). El nebivolol es un racemato de dos enantiómeros: 2,5 mg de SRRR-nebivolol (o d-nebivolol) y 2,5 mg de RSSS-nebivolol (o l-nebivolol).

Farmacología

Acción farmacológica:

El nebivolol es un beta-bloqueante cardioselectivo (β_1) de larga duración, desprovisto de actividades simpaticomimética intrínseca y estabilizadora de membrana. El bloqueo beta-1-adrenérgico y su efecto antihipertensivo parece deberse al isómero d-nebivolol, mientras que el l-nebivolol parece potenciar estos efectos al reducir la resistencia vascular, sin afectar negativamente a la función

ventricular izquierda. Algunos estudios han sugerido un cierto efecto inotrópico positivo, atribuido al l-nebivolol, posiblemente como consecuencia de la inhibición de los efectos de la noradrenalina sobre los receptores β presinápticos.

Tiene una suave acción vasodilatadora, debido a una interacción con la vía de L-arginina/óxido nítrico.

Farmacocinética:

- Absorción: Vía (Oral): Biodisponibilidad sólo del 12%, debido a un importante metabolismo hepático de primer paso. En metabolizadores lentos la biodisponibilidad es del 96%. El tiempo para alcanzar la concentración plasmática (T_{máx}) es de 2.4-3.1h, y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) es 9.1-19 ng/ml con una dosis de 5 mg/día. La duración de la acción es superior a 24h. La absorción no se afecta por la comida.
- Distribución: El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 98%. Los niveles plasmáticos del estado de equilibrio en la mayoría de los individuos se alcanzan en 24h.
- Metabolismo: Es metabolizado en el hígado, parte a hidroximetabolitos activos. Se metaboliza vía hidroxilación alicíclica y aromática, N-desalquilación y glucuronidación. El metabolismo de nebivolol mediante hidroxilación aromática está supeditado al polimorfismo oxidativo genético que depende de CYP2D6.
- Eliminación: Una semana después de la administración, el 38% de la dosis es excretada en la orina y el 48% en las heces. La excreción urinaria de nebivolol no metabolizada es de menos del 0,5% de la dosis. En los metabolizadores rápidos, las semividas de eliminación son de una media de 10 horas. En los metabolizadores rápidos las semividas de eliminación son de una media de 24 horas, y unas dos veces más en los metabolizadores lentos.
La farmacocinética de nebivolol no se afecta por la edad.

Indicaciones clínicas:

Hipertensión: Tratamiento hipertensión esencial.

Insuficiencia cardíaca crónica: Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable de leve a moderada, asociado a tratamiento estándar en pacientes ancianos de 70 o más años.

Posología:

* Hipertensión: 5 mg/24 h, preferentemente a la misma hora, durante las comidas. El descenso de la presión arterial es evidente después de 1-4 semanas de tratamiento.

- Insuficiencia renal: inicialmente, 2.5 mg/24 h. En caso necesario aumentar a 5 mg/24h.

- Ancianos: inicialmente, 2.5 mg/24 h. En caso necesario aumentar a 5 mg/24 h. En pacientes mayores de 75 años, la experiencia es limitada por lo que se debe monitorizar de forma continua.

* Insuficiencia cardíaca crónica: Debe iniciar con aumento gradual de la dosis hasta alcanzar la dosis óptima. Los pacientes deben tener una insuficiencia cardíaca crónica estable sin insuficiencia aguda durante las últimas 6 semanas. 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.

El ajuste de la dosis inicial debe realizarse de acuerdo a intervalos semanales o bisemanales: 1,25 mg de nebivolol, incrementado a intervalos semanales o bisemanales a 2,5 mg/24 h, a 5 mg/24 y, finalmente a 10 mg/24 h, como dosis máxima recomendada.

Si la interrupción es necesaria, la dosis semanal debe disminuirse gradualmente a la mitad.

Interacciones:

• Interacciones farmacodinámicas:

Existen combinaciones no recomendadas en general en todos los antagonistas beta-adrenérgicos: Antiarrítmicos de Clase I; Antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo / diltiazem; Antihipertensivos de acción central y Agentes simpaticomiméticos.

• Interacciones farmacocinéticas:

La isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo, por lo que la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima, como paroxetina, fluoxetina, tioridazina y quinidina puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia intensa y reacciones adversas.

Contraindicaciones:

. Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

- Insuficiencia hepática o función hepática alterada.
- Insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento intravenoso con inotrópicos.

Y junto otros beta-bloqueantes, está contraindicado en: Enfermedad del seno, Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos),

Broncoespasmo y asma bronquial; Feocromocitoma no tratado; Acidosis metabólica; Bradicardia; Hipotensión (pas < 90 mmHg); Alteraciones graves de la circulación periférica.

Efectos adversos:

- Sistema Nervioso: Frecuente(1-10%):cefalea, parestesia. Poco frecuentes (0,1-1%): pesadillas, trastornos de la vision.
- Cardíacas y vasculares: poco frecuentes:(0,1 -1%): bradicardia, insuficiencia cardiaca, enlentecimiento de la conducción av/bloqueo av, hipotension, aumento de claudicacion intermitente, frialdad en las extremidades,E de raynaud.
- Respiratorias:Frecuentes: disnea. Poco frecuentes(0,1-1%):espasmo bronquial.
- Gastrointestinales:frecuentes estreñimiento ,nauseas, diarrea.Poco frecuentes: dispepsia, flatulencia, vomitos.
- Poco frecuente: prurito, eritema, impotencia sexual, deperesión
- Frecuentes(1-10%):astenia, edema.
- Otros efectos observados con los antagonistas beta-adrenérgicos son: sequedad de ojos, visión alterada, toxicidad oculo-mucocutánea, alucinaciones, psicosis, confusión

Evaluación de la eficacia

1. RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

SENIORS				
2128 pacientes mayores de 70 años con Insuficiencia Cardíaca y				
- con una hospitalización en los últimos 12 meses				
- fracción de eyección > 35% en los últimos 6 meses				
Duración: 21 meses				
Tratamiento				
- Nebivolol dosis inicial de 1.25 mg/día hasta 10 mg/día (máximo) + tratamiento estándar				
- Placebo + tratamiento estándar				
Análisis por intención de tratar				
Resultados eficacia				
Variable	Nebivolol (N= 1967)	Placebo (N= 1061)	P RR	NNT
Resultado principal -Mortalidad por cualquier causa	31.1%	35.3%	P<0.05 0.86	24
Resultados secundarios				
- mortalidad por todas las causas	15.8%	18.1%	NS	
- mortalidad cardiovascular	6.9%	8.2%	NS	
- hospitalización por causa cardiovascular	24.0%	26.0%	NS	
- mortalidad cardiovascular o hospitalización cardiovascular	28.6%	33.0%	NS	
- hospitalización por todas las causas	33.6%	34.3%	P<0.05	23
- hospitalización por todas las causas	38.2%			

El estudio pone de manifiesto la eficacia de éste fármaco como tratamiento para la IC en pacientes de edad avanzada. Pero tiene el inconveniente de que no se compara el nuevo fármaco con otros betabloqueantes.

Como los recomendados por guías de práctica clínica americanas y europeas como pudieran ser Bisoprolol, Metoprolol o Carvedilol.

Así, el nebivolol es un betabloqueante selectivo de los receptores β_1 que ha mostrado cierta eficacia en el estudio SENIORS en cuanto a la variable compuesta mortalidad por todas las causas y hospitalización por eventos cardiovasculares. En el estudio se incluye pacientes >70 años con IC y/o fracción de eyección <35% 6 meses previos y/o hospitalización documentada 12 meses previos con un diagnóstico al alta de IC, comparado con placebo. Para los otros beta bloqueantes, que se han señalado antes, los estudios más relevantes que se conocen son también frente a placebo y sus resultados se señalan a continuación

INDICACIONES	ATENOLOL	BISOPROLOL	NEBIVOLOL	LABELALOL	CARVEDILOL	METOPROLOL
HTA	+	+	+	+	+	+
Angina	+	+		+	+	+
IC		+	+		+	
IAM	+			+		+
Arritmias	+					+
Urg. Hipertensivas				+		
Feocromocitoma				+		
Eclampsia				+		
Cardiopatía isquem.					+	
Miocardiopatía dil.					+	

Indicaciones de Beta bloqueantes

EFICACIA

	Nebivolol	Bisoprolol	Metoprolol	Carvedilol
Indicaciones	IC/HTA	IC/Angor/HTA	Angor/HTA/ IAM/arritmia	IC/Angor/HTA
Cardioselectividad	Sí	Sí	Sí	No
Nombre del ensayo	SENIORS	CIBIS-II	MERIT-HF	COPERNICUS
Dosis objetivo	10 mg/24 h	10 mg/24h	200 mg/24h	25 mg/12h
Criterios de inclusión	≥70 años -ICC en 12 m previos -FE≤35% 6 m previos	-18-80 años -NYHA III o IV -FE≤35% en las 6s previas	40-80 años -NYHA II-IV -FE ≤40 en los 3 m previos	ICC grave y FE ≤25%
Edad	≥70 años (100%)	≥71 años 264/1070 (20%)	≥70 años 628/1190 (32%)	La edad no entre criterios inclusión y exclusión
RR de mortalidad	0.88 (0.71-1.08) NS	0.66 (0.54-0.81) p< 0.0001	0.66 (0.53-0.81) p< 0.0001	0.65 (0.52-0.81) p< 0.005

* ≥71 años; ** ≥75 años

Aún si existen otros estudios comparativos con Nebivolol pero que hace referencia a su indicación como tratamiento hipertensión como con Atenolol (Poirier et al, 2001; Fogari et al, 1997; Simon & Johnson, 1993); Bisoprolol (Czuriga et al, 2003; Brett et al, 2002); Metoprolol (Uhlir et al, 1991, Havranek & Stepanek, 1991)

En el caso de Carvedilol en un estudio si se comparan los tratamientos de éste frente a nebivolol en insuficiencia cardíaca congestiva en el que parece que ambos tienen eficacia para el tratamiento y no se observan diferencias significativas (LombardoRenzo et al, 2006).

Evaluación económica

Fármaco	Marcas	Presentación y precio	Precio (PVP)	Dosis de mantenimiento
Bisoprolol	Bisoprolol Ratioph. Emconcor	10 mg (30 comp)	6,57€	10 mg/24h
Metoprolol retard	Beloken	100 mg (30 comp) 200 mg (30 comp)	9,93€ 15,78€	100 mg/12h
Carvedilol	Carvedilol Ratiopharm	25 mg (28 comp)	10,44€	25 mg/12h
Nebivolol	Lobivon, Silostar,	5 mg (28 comp)	16,11€	10 mg/ día

Conclusiones

En la actualidad los fármacos betabloqueantes recomendados en la IC crónica estable son el carvedilol, metoprolol y bisoprolol.

Pero el nebivolol ha demostrado también eficacia para ésta indicación en el estudio SENIORS.

Aunque no se pueden demostrar ventajas frente a los otros fármacos anteriormente mencionados.

El perfil de seguridad es similar al resto del grupo y el coste es superior entre otras cosas porque aún no está comercializada una especialidad genérica.

El **nebivolol** aunque puede ser de una eficacia comparable a las alternativas mencionadas, parece que no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad sobre otros betabloqueantes como carvedilol, bisoprolol y metoprolol.

De éstos en nuestro hospital se encuentran incluidos el **carvedilol** beta bloqueante no selectivo y el **metoprolol** selectivo, que se encuentra también en forma farmacéutica intravenosa.

Pero no se encuentra incluido el **bisoprolol**.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Lobivon® (Nebivolol).2007
2. Base de datos del medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.2008
3. 2008 Thomson Healthcare .Micromedex DRUGDEX® Evaluations
4. Moen MD, Wagstaff AJ, Nebivolol. A review of its use in the Management of Hypertension and Chronic Heart Failure. *Drugs* 2006; 66 (10): 1389-1409.
5. Anónimo. Nébivolol. *Prescrire* 2007; 282: 251.
6. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS et al Fasttrack Ensayo aleatorizado para determinar el efecto de nebivolol sobre la mortalidad y las hospitalizaciones de causa cardiovascular en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca (SENIORS). *European Heart Journal* 2005; 26: 215-25.
7. Weber M. The role of the New beta-blockers in Treating Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens* 2005; 18: 169S-176S.
8. Nuttall SL, Routledge HC, Kendall MJ. A comparison of the B1 selectivity of three B1-selective B-blockers. *Journal of Clin Pharm and Ther* 2003; 28: 179-86.
9. Brett SE, Forte P, Chowienczyk PJ, et al: Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systemic vascular resistance in patients with essential hypertension. Beta-blockade with haemodynamics in hypertension. *Clin Drug Invest* 2002; 22(6):355-359.
10. Czuriga I, Riecan sky I, Bodnar J, et al: Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: The Nebivolol Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17:257-263.
11. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, et al: Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J Hum Hypertens* 1997; 11:753-757.
12. Havranek P & Stepanek Z: Cardiac hemodynamics with nebivolol and metoprolol in patients with essential hypertension. *Drug Invest* 1991; 3(suppl):146-151.
13. LombardoRenzo MR, Reina C, Abrignani MG, et al: Effects of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6(4):259-263.
14. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, et al: Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19:1429-1435.
15. Simon G & Johnson ML: Comparison of antihypertensive and beta-1 adrenoceptor antagonist effect of nebivolol and atenolol in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15:501-509.
16. Uhlir O, Fejfusa M, Havranek K, et al: Nebivolol versus metoprolol in the treatment of hypertension. *Drug Invest* 1991; 3(Suppl):107-110.