



Comisión de Evaluación de Medicamentos

NEBIVOLOL

Insuficiencia cardiaca crónica (ICC)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Nebivolol

Indicación clínica: Insuficiencia cardiaca crónica

Autores: Raquel Rodríguez

Revisores: Laura Anoz y Francisco Campoamor

Fecha: Junio 2009

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Nebivolol

Nombre comercial: Lobivon® (Nebivolol Normon EFG®, Nebivolol Ratiopharm EFG®, Nebivolol Sandoz EFG®, Nebivolol Winthrop EFG® y Silostar®)

Laboratorio: Menarini (Normon, Ratiopharm, Sandoz, Winthrop Pharma, Menarini)

Grupo terapéutico: Denominación: Beta-bloqueantes adrenérgicos cardioselectivos, solos.

Código ATC: C07AB

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: con receta médica. Aportación reducida

Vía de registro: Reconocimiento mutuo

Presentaciones y precio:

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA
LOBIVON 5 mg comp.	28	6734674	16,11 €
NEBIVOLOL NORMON 5 mg comp. EFG	28	6629963	11,27 €
NEBIVOLOL RATIOPHARM 5 mg comp. EFG	28	6614228	11,26 €
NEBIVOLOL SANDOZ 5 mg comp. EFG	28	6611982	11,27 €
NEBIVOLOL WINTHROP 5 mg comp. EFG	28	6612224	11,27 €
SILOSTAR 5 mg comp.	28	6734759	16,11 €

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

3.1 Mecanismo de acción¹

Nebivolol es un racemato de dos enantiómeros, SRRR-nebivolol (o *d*-nebivolol) y RSSS-nebivolol (o *l*-nebivolol). Es un fármaco que combina 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.

Dosis únicas y repetidas de nebivolol reducen el ritmo cardíaco y la presión sanguínea en reposo y durante el ejercicio, tanto en individuos normotensos como en pacientes hipertensos. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento crónico.

A dosis terapéuticas, nebivolol carece de antagonismo alfa-adrenérgico.

Durante el tratamiento agudo y crónico con nebivolol en pacientes hipertensos, la resistencia vascular sistémica disminuye. A pesar de la reducción de la frecuencia cardíaca, la reducción del gasto cardíaco, 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 mediada por óxido nítrico (NO), la cual está disminuida en pacientes con disfunción endotelial.

En comparación con otros beta bloqueantes (BBQs) usados en la IC, nebivolol es más selectivo (los 2 son selectivos) que bisoprolol y metoprolol (sin indicación en IC en España), mientras que tanto carvedilol como nebivolol poseen acción vasodilatadora.

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS Y EMEA:

- Tratamiento de la hipertensión esencial.
- Insuficiencia cardíaca crónica (ICC): Tratamiento de la ICC leve a moderada, asociado a tratamiento estándar, en pacientes ancianos de 70 o más años.

FDA:

- Hipertensión esencial.

3.3 Posología, forma de preparación y administración¹

En el momento de iniciar el tratamiento, la ICC debe estar estabilizada desde hace al menos 6 semanas y la dosis de los medicamentos cardiovasculares concomitantes (diuréticos, digoxina, IECAs y/o ARA-2) debe haberse ajustado durante las 2 semanas previas.

El fármaco debe introducirse gradualmente, empezando con una dosis de 1,25 mg/día, que será elevada posteriormente (cada 1 o 2 semanas, según tolerancia) a dosis diarias de 2,5 mg, después 5 mg y finalmente 10 mg (dosis máxima recomendada). Debe tomarse con cantidad suficiente de líquido, con o sin alimentos.

El inicio del tratamiento y cada aumento de dosis deben realizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la ICC durante un periodo de al menos 2 horas, vigilando la presión sanguínea, frecuencia cardiaca, alteraciones de la conducción y signos de empeoramiento de la IC. En caso de empeoramiento de la IC o intolerancia, se recomienda primero reducir la dosis de nebivolol al escalón anterior, volviendo a elevarla cuando se estime oportuno. Si durante la titulación de la dosis aparece hipotensión severa, empeoramiento de la IC con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo aurículo-ventricular (AV), debe suspenderse el nebivolol.

A la hora de retirar el tratamiento, la dosis también debe reducirse de forma escalonada, ya que la suspensión brusca puede provocar un agravamiento transitorio de la IC.

Poblaciones especiales

No se requieren ajustes específicos (aparte de la titulación gradual ya descrita) en ancianos ni en casos de insuficiencia renal leve a moderada.

Por el contrario, se encuentra **contraindicado** en casos de **insuficiencia hepática y no está recomendado** en **insuficiencia renal grave** ($Cr \geq 250 \mu\text{mol/L}$), **adolescentes y pediatría**, por ser la experiencia con nebivolol en estos subgrupos muy limitada.

3.4 Farmacocinética¹

La absorción no se afecta por los alimentos. En plasma, ambos enantiómeros están predominantemente ligados a albúmina (cerca del 98%). Se metaboliza ampliamente, en parte a hidroximetabolitos activos, por hidroxilación alicíclica y aromática, N-desalquilación y glucuronidación. Cerca del 40% de la dosis se excreta en la orina y el 50% en las heces; la excreción urinaria de nebivolol no modificado es de menos del 0,5% de la dosis.

La hidroxilación aromática está supeditada al polimorfismo oxidativo genético que depende de CYP2D6, lo que permite diferenciar entre metabolizadores rápidos y lentos:

En los **metabolizadores rápidos** (la mayoría de los sujetos), la biodisponibilidad oral es cercana al 12%, el estado de equilibrio se alcanza en 24h (y en pocos días para sus metabolitos activos), los niveles de R-nebivolol son ligeramente superiores a los de S-nebivolol

y la semivida de eliminación es cercana a las 10h para el nebivolol y a las 24h para sus metabolitos activos.

En los **metabolizadores lentos**, por el contrario, la biodisponibilidad oral es casi completa, la diferencia en los niveles de ambos enantiómeros es más pronunciada y la semivida de eliminación de los metabolitos activos se duplica.

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

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

4.1. Estado actual del problema²

La farmacoterapia para la IC se basa en la utilización de diuréticos, fármacos activos sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA, ARA2, antagonistas de la aldosterona) y digoxina.

Los BBQs tienen propiedades inotrópicas negativas, por lo que anteriormente se encontraban contraindicados en pacientes con IC. Sin embargo, la persistente activación del sistema nervioso simpático se asocia con una progresión de la enfermedad, y diversos ensayos han demostrado que el tratamiento con BBQs permite reducir la mortalidad y la tasa de hospitalizaciones en la IC estable.

Sin embargo, siguen existiendo dudas. En primer lugar, no está claro si existen diferencias de eficacia entre los diferentes BBQs², ni si el efecto vasodilatador descrito con algunas moléculas (carvedilol, nebivolol) podría mejorar su seguridad, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Por otro lado, los ensayos con BBQs en la IC se han realizado sobre poblaciones más jóvenes (edad media en los ensayos de 63 años) que las que presentan mayor incidencia de IC en la práctica clínica (ancianos). Además, los ensayos suelen centrarse en sujetos con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección <35%), mientras que entre los ancianos no es infrecuente la existencia de IC con función sistólica conservada. Por todo ello, hay un interés por investigar el uso de BBQs en ancianos con IC y con distintos grados de afectación de la función sistólica.

4.2 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

A fecha de 08/06/2009 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline con los términos "nebivolol" [Substance Name] AND "Heart Failure" [Mesh] limitando la búsqueda a "Randomized Controlled Trials" y "Meta-Analysis". Se identificaron 8 ensayos clínicos y 1 meta-análisis.

Para el presente análisis se han considerado aquellos ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, que incluyan población anciana de 70 años o más (indicación de nebivolol). Sólo cumplen estos requisitos 4 ensayos (2 de los cuales son subestudios). De los excluidos, de 1 sólo se dispone del abstract por lo que se desconoce si cumple los requisitos, 2 no incluían pacientes ≥ 70 años y otro no es doble ciego, mientras que el meta-análisis se excluyó por incluir sólo pacientes con insuficiencia cardiaca clase NYHA IV. Se incluye también un reciente meta-análisis obtenido en fecha posterior a la búsqueda bibliográfica.

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

A) NEBIVOLOL FRENTE PLACEBO:

ESTUDIO SENIORS (STUDY OF THE EFFECTS OF NEBIVOLOL INTERVENTION ON OUTCOMES AND REHOSPITALIZATION IN SENIORS WITH HEART FAILURE)³

Tabla 1. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Referencia: Eur Heart J. 2005 Feb;26(3):215-25.

-Nº de pacientes: 2128 pacientes
-Diseño: Estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con grupo paralelo para comparar nebivolol con placebo en pacientes ancianos con IC en tratamiento con terapia estándar (excluidos BBQs), con una duración media de seguimiento de 21 meses por paciente.
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

- Grupo activo: nebivolol dosis inicial 1,25 mg/d, incrementando a 2,5 mg y 5 mg cada 1-2 semanas, hasta un máximo de 10 mg/d + tratamiento estándar.
- Grupo control: Placebo + tratamiento estándar.

-Criterios de inclusión:

- Pacientes ≥ 70 años (mediana 75,2 años)
- Historia de ICC con al menos una de las siguientes características: ingreso hospitalario en los últimos 12 meses con diagnóstico al alta de IC congestiva o FEVI $\leq 35\%$ en los últimos 6 meses.

-Criterios de exclusión:

- Nuevo tratamiento para la IC en las 6 semanas previas a la aleatorización
- Cambios en la farmacoterapia cardiovascular en las 2 semanas previas a la aleatorización
- IC debida principalmente a enfermedad valvular cardiaca no corregida
- Contraindicación o intolerancia previa a BBQs (Ej. Frecuencia cardiaca < 60 latidos/min o presión arterial sistólica < 90 mmHg)
- Tratamiento con BBQs
- Disfunción renal o hepática significativa
- Accidente cerebrovascular en los 3 meses previos
- Estar en lista de espera para intervención coronaria percutánea o cirugía cardiaca u otras condiciones médicas que puedan reducir la supervivencia durante el periodo de estudio

-Tipo de análisis: ITT (1067 nebivolol, 1061 placebo)

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Nebivolol N = 1067 N (%)	Placebo N = 1061 N (%)	HR	95% CI	p-value	NNT
Variable principal						
▪ Mortalidad por cualquier causa u hospitalización CV	332 (31.1%)	375 (35.3%)	0.86	0.74-0.99	0.039	24
VARIABLES SECUNDARIAS						
▪ Mortalidad por cualquier causa	169 (15.8%)	192 (18.1%)	0.88	0.71-1.08	NS	23
▪ Mortalidad CV	123 (11.5%)	145 (13.7%)	0.84	0.66-1.07	NS	
▪ Hospitalización CV	256 (24.0%)	276 (26.0%)	0.90	0.76-1.06	NS	
▪ Mortalidad CV u hospitalización CV	305 (28.6%)	350 (33.0%)	0.84	0.72-0.98	0.027	
▪ Hospitalización por cualquier causa	359 (33.6%)	364 (34.3%)	0.96	0.82-1.10	NS	
▪ Mortalidad u hospitalización por cualquier causa	408 (38.2%)	443 (41.8%)	0.90	0.78-1.02	NS	

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; BBQs: beta-bloqueantes; ITT: intención de tratar; HR: hazard ratio; CV: Cardiovascular

Estudio realizado frente a placebo, con un tiempo medio de seguimiento (21 meses) más prolongado que en otros ensayos con BBQs en la IC, en el que nebivolol demuestra una

reducción significativa de la variable compuesta de mortalidad por cualquier causa u hospitalización cardiovascular (CV) (Tabla 1) El efecto beneficioso aparece tras 6 meses de tratamiento y la reducción del riesgo continúa incrementándose con tratamientos más prolongados. En cuanto a las variables secundarias, no se apreciaron diferencias significativas entre nebivolol y placebo en cuanto a mortalidad por cualquier causa, mortalidad CV, hospitalización por cualquier causa, hospitalización CV y mortalidad u hospitalización por cualquier causa.

Dado que el beneficio observado es menor al encontrado en otros ensayos de BBQs en la IC (en los que se apreció un descenso cercano a un tercio tanto en la mortalidad total como en las hospitalizaciones CV), los autores realizaron un subanálisis no pre-especificado en un subgrupo de pacientes (edad inferior a la mediana de 75.2 años y FEVI \leq 35%) más similar a los incluidos en otros grandes ensayos. Los resultados fueron similares a los obtenidos en ensayos previos, con reducciones significativas en la variable primaria compuesta (27%, IC95% 0.56-0.96) y mortalidad por cualquier causa (38%; IC95% 0.43-0.89). Sin embargo, la naturaleza post-hoc de este análisis aconseja prudencia a la hora de sacar conclusiones sobre la eficacia comparativa del nebivolol respecto a otros BBQs. Por el contrario, si en ese mismo grupo de edad se tomaba como punto de corte FEVI \leq 40%, las diferencias dejaban de ser significativas; lo mismo ocurría cuando se analizaron los sujetos mayores de 75 años, con independencia de su fracción de eyección. Por lo tanto, el ensayo SENIORS vendría a confirmar algo que ya sabíamos (la eficacia de añadir un BBQ al tratamiento estándar en pacientes con IC y disfunción sistólica), pero no llega a despejar las dudas sobre su utilidad en la IC con FEVI conservada.

Posteriormente, también se realizó un subestudio partiendo de datos del ensayo SENIOR que incluyó 112 pacientes estratificados en función de la presencia o no de disfunción sistólica, tenía como objetivo evaluar el efecto de nebivolol sobre la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo.⁴ Nebivolol ejerció un efecto de remodelado reverso en ancianos con disfunción sistólica ventricular izquierda, comparable a la documentada previamente para otros BBQs en poblaciones más jóvenes. Este efecto de remodelado podría ser la clave de la mejoría en la variable final compuesta de mortalidad por cualquier causa u hospitalización CV. En los pacientes con FEVI $<$ 35%, se observaron mejorías significativas tanto en este parámetro como en el volumen sistólico final (tabla 2), mientras que los pacientes con FEVI $>$ 35% no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos en los parámetros ecocardiográficos relacionados con la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (tabla 3).

Table 2 Effects of nebivolol in patients with LVEF \leq 35%

	.Nebivolol (n = 27)		Placebo (n = 16)		Estimated treatment difference (95%CI)	P-value
	Baseline	12 months	Baseline	12 months		
LVEF (%)	27.0 \pm 4.9	31.6 \pm 7.3	28.1 \pm 4.6	28.0 \pm 6.9	4.58 (1.27; 7.89)	0.008
MR	5.3 \pm 3.4	5.2 \pm 4.2	5.0 \pm 3.9	5.2 \pm 4.1	-1.10 (-3.45; 1.24)	0.345
E/A	1.7 \pm 1.1	1.1 \pm 0.7	0.9 \pm 0.7	0.9 \pm 0.8	-0.30 (-0.95; 0.36)	0.350
EDT (ms)	172 \pm 50	207 \pm 46	183 \pm 54	185 \pm 72	10.70 (-45.61; 67.02)	0.691
TAPSE (mm)	1.7 \pm 0.4	1.9 \pm 0.4	1.8 \pm 0.3	1.7 \pm 0.4	0.21 (-0.02; 0.44)	0.067
LVEDV (mL)	219 \pm 63	202 \pm 63	219 \pm 41	227 \pm 54	-23.30 (-48.67; 2.07)	0.071
LVESV (mL)	160 \pm 50	141 \pm 50	159 \pm 35	166 \pm 48	-25.80 (-46.60; -5.00)	0.016
LAESA (cm ²)	24.8 \pm 6.6	25.9 \pm 6.0	24.1 \pm 10.4	26.5 \pm 9.5	-1.39 (-6.99; 4.20)	0.608
LAFAC (%)	24.0 \pm 13.3	29.1 \pm 9.9	28.6 \pm 11.0	26.2 \pm 9.8	3.52 (-4.39; 11.44)	0.363

A general linear regression model having treatments as major covariate and adjusted by baseline value is adopted. Data are presented as mean \pm SD. The P-value refers to the estimated treatment difference in echo parameters of the placebo vs. the nebivolol group. The comparison is adjusted for the baseline value of the relevant echo parameter.

LVEDD, LV end-diastolic diameter; E/A, ratio of early to late peak mitral velocity; EDT, E-wave deceleration time; LVEDV, LV end-diastolic volume; LVESV, LV end-systolic volume; LAESA, left atrial end-systolic area; LAFAC, left atrial fractional area change.

LVEF: left ventricular ejection fraction, MR: mitral regurgitation, TAPSE: tricuspid anular plane systolic excursion (Indicador de la función del ventrículo derecho)

Table 3 Effects of nebivolol in patients with LVEF >35%

	Nebivolol (n = 27)		Placebo (n = 34)		Estimated treatment difference (95%CI)	P-value
	Baseline	12 months	Baseline	12 months		
LVEF (%)	54.5 \pm 8.9	55.5 \pm 8.2	49.0 \pm 8.1	50.2 \pm 8.6	0.02 (-3.05; 3.10)	0.988
MR	2.8 \pm 1.7	2.7 \pm 2.5	4.2 \pm 3.4	4.5 \pm 4.0	-0.50 (-3.25; 2.25)	0.711
E/A	0.9 \pm 0.6	0.9 \pm 0.7	0.9 \pm 0.5	1.0 \pm 0.5	-0.01 (-0.34; 0.32)	0.956
EDT (ms)	200 \pm 39	207 \pm 37	192 \pm 37	202 \pm 50	10.04 (-19.97; 40.06)	0.500
TAPSE (mm)	2.2 \pm 0.3	2.3 \pm 0.3	2.0 \pm 0.3	2.1 \pm 0.3	0.20 (-0.04; 0.44)	0.098
LVEDV (mL)	118 \pm 42	112 \pm 39	145 \pm 48	137 \pm 46	-1.92 (-13.92; 10.08)	0.750
LVESV (mL)	56 \pm 30	54 \pm 29	77 \pm 35	71 \pm 35	-1.49 (-11.55; 8.57)	0.768
LAESA (cm ²)	21.5 \pm 5.6	19.3 \pm 5.3	25.5 \pm 6.8	26.0 \pm 7.3	-0.66 (-3.29; 1.97)	0.614
LAFAC (%)	29.15 \pm 11.1	36.7 \pm 13.5	27.2 \pm 11.4	28.4 \pm 9.7	5.63 (-1.84; 13.09)	0.135

A general linear regression model having treatments as major covariate and adjusted by relevant baseline echo parameter is adopted.

Otro de los subestudios⁵ que se han realizado hasta el momento, tiene como objetivo evaluar la tolerancia y los efectos relacionados con la dosis de nebivolol en los pacientes ancianos del estudio SENIORS. Este subestudio divide a los pacientes en subgrupos en función de la dosis de mantenimiento tolerada y excluye 67 pacientes por discontinuación del tratamiento antes de finalizar la fase de titulación. Los autores concluyen que se produce una reducción significativa del riesgo de la variable principal compuesta (mortalidad por cualquier causa u hospitalización cardiovascular) cuando se alcanza la dosis diana de nebivolol (10 mg) al comparar con placebo. La dosis de 5 mg parece tener un beneficio similar, mientras que dosis más bajas no obtienen beneficio, aunque el menor número de pacientes en estos grupos no permite conclusiones firmes. Otra de las limitaciones de este estudio es que al ser un análisis post hoc los pacientes no fueron aleatorizados a recibir diferentes dosis. Los resultados de este subestudio se muestran en la siguiente tabla:

Table II. Relative risk of outcome events with nebivolol compared with placebo

Outcomes	Placebo (n = 1030)	Nebivolol							
		Intolerant to any dose (n = 74)		Low dose (1.25 +2.5 mg) (n = 142)		Medium dose (5 mg) (n = 127)		High dose (10 mg) (n = 688)	
		%	HR*	%	HR	%	HR	%	HR
All-cause mortality or CV hospitalization	34.7	52.7	1.95 (1.38-2.75)	31.7	0.88 (0.64-1.20)	29.9	0.73 (0.52-1.02)	27.6	0.75 (0.63-0.90)
All-cause mortality or all-cause hospitalization	41.1	62.2	2.11 (1.54-2.89)	43.0	1.04 (0.79-1.36)	37.8	0.77 (0.57-1.04)	33.9	0.78 (0.66-0.92)
CV mortality or CV hospitalization	32.4	48.6	2.30 (1.61-3.30)	28.9	0.86 (0.62-1.19)	29.1	0.75 (0.53-1.06)	25.1	0.73 (0.60-0.88)

*Hazard ratio (95% CI) adjusted for age, sex, heart rate, SBP, DBP, creatinine, hypertension, myocardial infarction, prior CABG, prior PTCA, aldosterone antagonists, antiarrhythmics and calcium antagonists.

ESTUDIO ENECA (EFFICACY OF NEBIVOLOL IN THE TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AS ADD-ON THERAPY TO ACE INHIBITORS OR ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS, DIURETICS, AND/OR DIGITALIS)⁶

Tabla 4. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. Referencia: *Eur J Heart Fail.* 2005 Jun;7(4):631-9

-Nº de pacientes: 260 (ITT), 236 (PP)
 -Diseño: Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con grupo paralelo para la evaluación de la eficacia y seguridad de nebivolol, administrado como terapia adicional (en comparación con placebo), en mejorar la FEVI en el tratamiento de pacientes ancianos con ICC (NYHA clase II-IV). Duración: 12 meses por paciente
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
 ▪ **Grupo activo:** Nebivolol 1.25 mg/d (doblando dosis cada 14 días hasta la dosis máxima tolerada o hasta un máximo de 10 mg/d). Durante 8 meses
 ▪ **Grupo control:** Placebo. Durante 8 meses
 -Criterios de inclusión:
 ▪ Pacientes hospitalizados o ambulatorios > 65 años
 ▪ ICC NYHA clase II, III o IV
 ▪ Curso clínico estable
 ▪ FEVI ≤ 35%
 ▪ Medicación habitual estable para ICC con IECAs y/o ARA-II, diuréticos, y/o digitálicos al menos en las 2 semanas previas a la inclusión
 -Criterios de exclusión:
 ▪ Síndrome coronario agudo
 ▪ Infarto de miocardio en los últimos 3 meses
 ▪ Angioplastia coronaria trasluminal percutánea (PTCA) o bypass arteria coronaria en el último mes
 ▪ Miocardiopatía obstructiva o hipertrófica
 ▪ Enfermedad cardíaca valvular o congénita hemodinámicamente relevante
 ▪ Taquiarritmia resistente a la terapia (>100/min)
 ▪ Bradicardia (<50/min)
 ▪ Tratamiento con BBQs en las 4 semanas previas al estudio, o intolerancia o hipersensibilidad a nebivolol
 -Tipo de análisis: ITT y por protocolo (excluye pacientes sin ecocardiograma o con ecocardiograma de baja calidad, pacientes con problemas de cumplimiento, fallecimientos, etc.)

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Grupo Nebivolol		Grupo control		p	
	ITT (N=134)	PP (N=124)	ITT (N=126)	PP (N=112)	ITT	PP
Variable principal						
▪ Cambio FEVI tras 8 meses (respecto valor basal). Mejoría en valor absoluto, media ± DE	6.51 ± 9.15	6.55 ± 8.49	3.97 ± 9.20	4.35 ± 9.30	0.027	NS
▪ Cambio FEVI tras 8 meses (respecto valor basal). Mejoría en %, media ± DE	35.70 ± 57.62	35.94 ± 56.87	19.19 ± 40.96	20.70 ± 42.02	0.008	0.021

Variables secundarias ■ Cambio en la clase funcional NYHA (N) - Mejoría 1 clase - Mejoría 2 clases ■ Cambio en calidad de vida (QOL sum score) media ± DE	33 2	30 2	34 3	31 3	NS NS NS	
	-9.13 ± 13.78	-9.23 ± 13.77	-11.01 ± 14.66	-10.78 ± 14.28		

ITT: intención de tratar, PP: por protocolo, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Se trata de otro estudio frente a placebo, en el cual se eligió como variable principal de eficacia una variable subordinada (el cambio en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo respecto al valor basal tras 8 meses de tratamiento). Las características basales de los pacientes sugieren que el grupo con nebivolol incluía sujetos menos graves: el porcentaje de pacientes con NYHA IV, NYHA II, hepatomegalia, tercer ruido o roncus fue, respectivamente, del 2,2%, 52%, 24%, 14% y 24% en el grupo con fármaco activo, frente al 7,1%, 45%, 34%, 20% y 30% en el grupo placebo.

Se observó mejoría significativa en el valor absoluto para el grupo nebivolol en el análisis por ITT, aunque el análisis por protocolo no mostró diferencias significativas. No encontraron diferencias significativas en cuanto a supervivencia, calidad de vida ni evolución clínica (NYHA) (Tabla 4). Al realizar el análisis por subgrupos la superioridad de nebivolol fue más aparente en pacientes varones, pacientes sin infarto de miocardio previo o con frecuencia cardíaca ≥ 75 latidos/minuto.

B) ENSAYOS COMPARATIVOS FRENTE A OTROS BBQ

El único ensayo comparativo en esta indicación, del que disponemos sólo del *abstract*⁷, es un estudio pequeño (n=70) y a corto plazo (6 meses), en el que pacientes con IC clase funcional NYHA II ó III y fracción de eyección $\leq 40\%$, fueron aleatorizados a recibir carvedilol o nebivolol. Se desconoce si cumple los requisitos para considerar el ensayo ya que no se dispone de información sobre la edad de los pacientes ni el tipo de enmascaramiento del estudio. Las características basales sugieren que el grupo con carvedilol presentaba enfermedad más avanzada (volumen sistólico final y FEVI medios de 79 mL y 33%, frente a 72 mL y 34% en el grupo con nebivolol). Tras 6 meses de tratamiento, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la disminución del volumen sistólico final del ventrículo izquierdo, el aumento de la FEVI, parámetros hematológicos, monitorización Holter, medidas de función respiratoria ni test de caminar 6 minutos. Ambos fármacos redujeron la frecuencia cardíaca de manera significativa respecto a los valores basales y produjeron una pequeña reducción en la media de la clase funcional NYHA, aunque ésta sólo fue significativa para carvedilol. El abstract no recoge datos de morbi-mortalidad.

C) COMPARACIONES INDIRECTAS:

Table 1 Comparison of outcomes in CIBIS 2, MERIT-HF, COPERNICUS, and SENIORS

	Mean follow-up (years)	Placebo-group approximate annualized mortality rate (%)	Death (any cause)		Death or CV* hospitalization		CV death or CV hospitalization		CV death		Hospitalization (any cause)		CV hospitalization		CHF hospitalization	
			P	BB	P	BB	P	BB	P	BB	P	BB	P	BB	P	BB
CIBIS 2 (1320 placebo, 1327 bisoprolol)	1.3	13.2	228	156	—	—	463	388	161	119	513	440	314	282	232	159
			0.66 (0.54, 0.81) <0.0001				0.79 (0.69, 0.90) 0.0004		0.71 (0.56, 0.90) 0.0049		0.80 (0.71, 0.91) 0.0006		—		0.64 (0.53, 0.79) 0.0001	
MERIT-HF (2001 placebo, 1990 metoprolol CR/XL)	1.0	11.0	217	145	612	473	604	460	203	128	668	581	494	394	294	200
			0.66 (0.53, 0.81) <0.0001		0.76 (0.67, 0.86) <0.0001		0.74 (0.66, 0.84) <0.0001		0.62 (0.50, 0.78) 0.00003		0.85 (0.76, 0.95) 0.004		0.78 (0.68, 0.89) <0.001		0.67 (0.56, 0.80) <0.001	
COPERNICUS (1133 placebo, 1156 carvedilol)	0.87	19.7	190	130	395	314	—	—	—	—	432	372	314	246	268	198
			0.65 (0.52, 0.81) 0.0014		0.73 (0.63, 0.84) 0.00002						0.77 0.003		0.71 0.0003		0.67 0.0001	
SENIORS (1061 placebo, 1067 nebivolol)	1.75	10.4	192	169	375	332	350	305	145	123	364	359	276	256	144	145
			0.88 (0.71, 1.08) 0.21		0.86 (0.74, 0.99) 0.039		0.84 (0.72, 0.98) 0.027		0.84 (0.66, 1.07) 0.17		0.96 (0.82, 1.10) 0.47		0.91 (0.76, 1.06) 0.20		0.99 (0.79, 1.25) 0.95	

*Primary end-point in SENIORS.
P, placebo; BB, beta-blocker; CV, cardiovascular. For events, each cell shows (where published), number of events, odds ratio, hazard ratio, or relative risk (with 95% confidence intervals) and P-value (odds ratios for COPERNICUS calculated from numbers of events).

Eur Heart J. 2005; 26(3):203-6⁸.

Los estudios CIBIS 2, MERIT-HF y COPERNICUS demostraron una reducción comparable en el riesgo de mortalidad en pacientes con ICC y FEVI disminuida. Si bien la edad media de los sujetos incluidos fue menor a la del ensayo SENIORS, diversos subestudios han encontrado eficacia en los participantes mayores de 65 años (MERIT-HF) o de 71 años (CIBIS 2).

Los resultados del estudio SENIORS, aunque son favorables a nebivolol, son inferiores a los obtenidos en estudios anteriores, lo que podría deberse a diferencias en la eficacia de distintos BBQs, en la población incluida (pacientes ancianos, con disfunción ventricular asintomática y con fracción de eyección > 35%) y en la elección de variable principal, así como al empleo de dosis inadecuadas o a la mayor duración del SENIORS. Los ensayos con otros BBQs se detuvieron prematuramente por razones éticas, al observarse una reducción manifiesta de la mortalidad en los pacientes tratados; tanto la interrupción prematura de un ensayo como los seguimientos breves son factores que tienden a sobrevalorar la magnitud del efecto.

4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Una de las principales limitaciones de los estudios es que no se han realizado frente a comparador activo, tanto el estudio SENIORS como el ENECA son estudios realizados frente a placebo, no se compara con otros BBQs como bisoprolol, metoprolol (no tiene la indicación de IC en España) o carvedilol, recomendados en las Guías de Práctica Clínica Europeas y Americanas. El único estudio comparativo con carvedilol, del que sólo se dispone del abstract, no muestra diferencias significativas entre ambos fármacos.

Los resultados del estudio SENIORS, en el que nebivolol se compara con placebo, sólo son significativos para la variable principal compuesta (mortalidad por cualquier causa y hospitalización CV) y la secundaria (mortalidad CV y hospitalización CV).

Los subestudios del estudio SENIORS no estaban pre-especificados en el análisis inicial por lo que el tamaño muestral podría no ser el adecuado para las variables evaluadas. El primero no incluye variables de morbi-mortalidad y en el segundo, al tratarse de un análisis post-hoc, los

pacientes no fueron aleatorizados a recibir diferentes dosis. El primer subestudio presenta además deficiencias metodológicas, y no especifica cómo se seleccionaron los pacientes, hay diferencias en las características de los pacientes incluidos en cada grupo de tratamiento (Ej. porcentaje de pacientes que tomaban antiarrítmicos, 30% en grupo placebo vs. 10% en grupo nebivolol), además se desconocen las características de los pacientes estratificados según FEVI.

A pesar de las limitaciones, los resultados de nebivolol son inferiores a los obtenidos por otros BBQs que han demostrado significación estadística en reducción de mortalidad global y mortalidad CV. Existen ciertas limitaciones en la comparación indirecta debido a diferencias entre los estudios como la duración, la edad de los pacientes y el porcentaje de pacientes con FEVI > 35%.

El estudio ENECA utiliza como variable principal la FEVI. De acuerdo a los criterios de la EMEA para la evaluación de fármacos para el tratamiento de la IC, la FEVI sería una variable secundaria incluida dentro de los cambios hemodinámicos. Aunque en este caso la FEVI es un buen predictor de pronóstico, la correlación de otras variables hemodinámicas con el pronóstico es pobre o no se ha establecido, ni se correlaciona con calidad de vida. Por tanto, los datos hemodinámicos aislados son insuficientes para demostrar beneficio y su valor como variables subrogadas de beneficio es muy cuestionable.

4.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

A pesar de que el meta-análisis tiene como objetivo principal determinar si los beneficios de supervivencia de los BBQs en IC están asociados con la magnitud de reducción de la frecuencia cardiaca o con la dosis de BBQ, incluye datos sobre mortalidad por cualquier causa que son los que se exponen de forma resumida en la siguiente tabla:

<i>McAlister et al. Meta-analysis: β-Blocker dose, heart rate reduction, and death in Patients with heart failure. Ann Intern Med. 2009 Jun 2;150(11):784-94.⁹</i>			
Fármaco	Mortalidad por cualquier causa en ensayos con 50 pacientes o más		
	Beta-bloqueante n/N	Placebo n/N	RR (95% IC)
Metoprolol	182 / 2448	263 / 2452	0.70 (0.58-0.83)
Carvedilol	195 / 2479	267 / 2147	0.66 (0.51-0.87)
Bisoprolol	232 / 2152	327 / 2146	0.71 (0.61-0.83)
Bucindolol	415 / 1489	451 / 1408	0.91 (0.82-1.02)
Nebivolol	176 / 1201	199 / 1187	0.88 (0.73-1.06)
Atenolol	5 / 51	8 / 49	0.60 (0.21-1.71)

N: subtotal de pacientes por fármaco; n: eventos (mortalidad por cualquier causa); RR: Riesgo relativo; IC: Intervalo de Confianza.

Los beta-bloqueantes reducen el riesgo de mortalidad aproximadamente en un 25% en pacientes con IC, con una evidencia fuerte y similar sobre los beneficios de carvedilol, bisoprolol y metoprolol. Los datos sobre mortalidad para atenolol, bucindolol o nebivolol aún no son concluyentes.

4.4 Evaluación de fuentes secundarias

Diversas guías clínicas publicadas en los últimos años recomiendan el uso de nebivolol como tratamiento BBQ para la IC basándose en los resultados del estudio SENIORS, sin posicionar el fármaco entre los distintos BBQs recomendados (bisoprolol, carvedilol, succinato de metoprolol y nebivolol)¹⁰⁻¹².

Sólo dos guías posicionan a nebivolol respecto a los otros BBQs recomendados en el tratamiento de la IC:

- La Guía de Insuficiencia Cardíaca de la Generalitat de Catalunya recomienda el tratamiento con nebivolol como alternativa en pacientes mayores de 70 años, siendo los BBQs de elección bisoprolol y carvedilol.¹⁰
- La Guía SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) lo recomienda junto a bisoprolol y carvedilol como tratamiento BBQ de primera elección en pacientes con ICC debida a disfunción del ventrículo izquierdo.¹¹

Sin embargo, el SMC (Scottish Medicines Consortium, agosto de 2006¹³), no recomienda el uso de nebivolol para el tratamiento de la ICC estable leve a moderada añadido al tratamiento estándar en pacientes ≥ 70 años, no ha demostrado coste efectividad respecto a otros BBQs de uso habitual en ICC debido a la ausencia de un comparador relevante. En una reevaluación posterior realizada en Julio de 2007 por el SMC¹⁴, en la que analizan resultados a partir de una comparación indirecta, nebivolol supone un coste incremental por QALY comparado con carvedilol de 398 libras, si la edad de los pacientes fuera 75 años, el ratio coste efectividad incremental alcanzaría las 612 libras por QALY.

Las guías americanas no incluyen nebivolol para el tratamiento de la IC al no estar aprobada esta indicación por la FDA.

La revista *Prescrire*¹⁵ considera que nebivolol no aporta nada nuevo respecto a los otros 3 BBQs comercializados en Francia para la IC. Califica al fármaco como un "me too" para el tratamiento de la IC.

Otras valoraciones		
CENTRO O FUENTE	FECHA	VALORACIÓN (en insuficiencia cardíaca)
Complejo Hospitalario de Albacete ¹⁶	---	No aporta ninguna mejora en coste-efectividad sobre carvedilol o metoprolol (incluidos en la guía hospitalaria)
Hospital General Universitario de Alicante ¹⁷	Febrero 2008	Aparenta ser beneficioso en pacientes con IC, pero se requieren más estudios para comparar con otros beta-bloqueantes.
Hospital Universitario Son Dureta ¹⁸	Septiembre 2007	No incluirlo en la guía del hospital. Se revisará en caso de que se incluya o recomiende en la Guía Farmacoterapéutica interniveles de las Islas Baleares.

Hospital Universitario Virgen del Rocío¹⁹	Febrero 2008	No incluirlo en la guía del hospital.
Hospital Vall d'Hebron²⁰	Septiembre 2007	No consideran adecuada la inclusión en la guía del hospital, no aporta ventajas sobre otros beta-bloqueantes incluidos (carvedilol, bisoprolol)

5.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

5.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Los datos de reacciones adversas descritas en la ficha técnica para pacientes con ICC se han obtenido del estudio SENIORS. 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%). La incidencia de abandonos por intolerancia fue del 2.2% con nebivolol, frente al 0.8% en el grupo placebo.

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.

Las siguientes reacciones adversas se consideran específicamente relevantes en el tratamiento de la ICC: empeoramiento de la IC, hipotensión postural, intolerancia al medicamento, bloqueo atrioventricular de primer grado y edema de las extremidades inferiores.

En cuanto a su naturaleza, las reacciones adversas parecen similares a las esperadas con otros BBQs. No hay datos que permitan identificar diferencias en cuanto al perfil de seguridad.

En general, la administración de nebivolol en los ensayos clínicos fue segura y bien tolerada.

5.2 Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos

En la siguiente tabla se describen los principales efectos adversos descritos en el estudio SENIORS. No hubo diferencias entre los grupos, más que las esperadas por el tratamiento BBQ, es decir, mayor incidencia de bradicardia y menor de angina de pecho y angina inestable en el grupo nebivolol.

Table 4 Number of patients with adverse events (first 15 adverse categories by incidence)

	Nebivolol (n = 1067)	Placebo (n = 1061)	Overall (n = 2128)
Cardiac failure, aggravated	256 (24.0%)	265 (25.0%)	521 (24.5%)
Dizziness (excluding vertigo)	166 (15.6%)	142 (13.4%)	308 (14.5%)
Hypotension	82 (7.7%)	76 (7.2%)	158 (7.4%)
Atrial fibrillation	78 (7.3%)	74 (7.0%)	152 (7.1%)
Dyspnoea	70 (6.6%)	79 (7.4%)	149 (7.0%)
Bradycardia	118 (11.1%)	28 (2.6%)	146 (6.9%)
Dyspnoea, exacerbated	66 (6.2%)	72 (6.8%)	138 (6.5%)
Fatigue	72 (6.7%)	62 (5.8%)	134 (6.3%)
Angina pectoris	52 (4.9%)	72 (6.8%)	124 (5.8%)
Hypertension	55 (5.2%)	62 (5.8%)	117 (5.5%)
Headache	62 (5.8%)	52 (4.9%)	114 (5.4%)
Oedema lower limb	55 (5.2%)	24 (2.3%)	79 (3.7%)
Nasopharyngitis	43 (4.0%)	34 (3.2%)	77 (3.6%)
Unstable angina	31 (2.9%)	45 (4.2%)	76 (3.6%)
Anaemia	37 (3.5%)	38 (3.6%)	75 (3.5%)

Otras reacciones adversas de especial relevancia en la ICC incluyeron:

- 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.
- El bloqueo A-V 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 estudio ENECA también incluye resultados sobre seguridad de nebivolol.

	Grupo Nebivolol		Grupo control		p	
	ITT (n=134)	PP (n=124)	ITT (n=126)	PP (n=112)	ITT	PP
Pacientes con efectos adversos, n (%)	81 (60.45)	75 (60.48)	78 (61.90)	70 (62.50)	NS	NS
Nº total de efectos adversos, n	186	166	174	162	NS	NS
Porcentaje de efectos adversos severos	12.09	11.73	15.03	14.29	NS	0.038

ITT: Intención de tratar; PP: por protocolo

Los efectos adversos más frecuentes fueron:

Efecto adverso	Grupo nebivolol (n)	Grupo placebo (n)
Empeoramiento de la IC crónica	14	16
Taquicardia ventricular	5	7
Fibrilación auricular	4	8

Del total de efectos adversos, 40 se consideraron relacionados con nebivolol; la tabla recoge los más frecuentes:

Efecto adverso	Grupo nebivolol (n)	Grupo placebo (n)
Bradycardia	9	2
Hipotensión	8	4
Mareo	5	2

5.3 Precauciones de empleo en casos especiales

Deben tenerse presentes las precauciones aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general, relativas a su uso en pacientes con ICC inestable, cardiopatía isquémica, angina de Prinzmetal, bradicardia, bloqueos A-V, vasculopatías periféricas, broncoconstricción, hipoglucemia, hipertiroidismo, psoriasis, anestesia general y cuadros anafilácticos.

El inicio del tratamiento de la ICC con nebivolol requiere una monitorización regular. La interrupción del tratamiento no debe realizarse bruscamente a menos que esté claramente indicado.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática o función hepática alterada.
- Embarazo y lactancia.
- IC aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la IC que requieran tratamiento intravenoso con inotrópicos.
- Enfermedad del seno, incluyendo bloqueo seno-atrial.
- Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos).
- Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Alteraciones graves de la circulación periférica.

Embarazo

No debe usarse durante el embarazo. La experiencia en mujeres embarazadas es escasa, aunque los estudios animales no han encontrado indicios de teratogenia. Sin embargo, los BBQs presentan efectos farmacodinámicos que pueden resultar nocivos para el feto: reducen la perfusión placentaria (con riesgo de muerte fetal, inmadurez o parto prematuro); pueden provocar hipoglucemia y bradicardia en el feto y el neonato, así como elevar el riesgo incrementado de complicaciones cardíacas y pulmonares en el período post-natal.

Lactancia

No debe usarse durante la lactancia. No se sabe si nebivolol pasa a la leche materna en la especie humana, pero sí lo hace en animales; además, la mayoría de los BBQs, particularmente los compuestos lipofílicos como nebivolol y sus metabolitos activos, pasan a la leche materna en grado variable.

Interacciones

a) 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.
- Antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo / diltiazem: influencia negativa sobre la contractibilidad y la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con BBQs puede desencadenar una profunda hipotensión y un bloqueo atrioventricular.
- Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar la IC por un descenso del tono simpático a nivel central (reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). Una interrupción brusca, particularmente si es previa a la discontinuación de un BBQ, puede incrementar el riesgo de “hipertensión de rebote”.

Combinaciones que deben usarse con precaución

- Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (Amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrio-ventricular.
- Anestésicos – líquidos volátiles halogenados: El uso concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. Como regla general, evitar la interrupción repentina del tratamiento BBQ. 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).

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 IC.

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

b) Interacciones farmacocinéticas:

Dado que la isoenzima **CYP2D6** está implicada en el metabolismo del nebivolol, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima (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.

Nebivolol puede co-prescribirse junto a antiácidos, ya que puede tomarse con las comidas mientras que los antiácidos se toman entre comidas.

Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina.

6.- ÁREA ECONÓMICA

6.1 Coste tratamiento / DDD y coste del tratamiento completo.

Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis máximas de mantenimiento.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Nebivolol 5 mg	Bisoprolol 10 mg	Carvedilol 25 mg
Precio unitario (PVP+IVA)	0.40 €	0.17 €	0.36 €
Posología	10 mg/24h	10 mg/24h	25 mg/12h (peso<85 Kg)
Coste día	0.80 €	0.17 €	0.72 €
Coste tratamiento /año	292 €	62.05 €	262.8 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia			
229.95 € (vs. bisoprolol)			
29.2 € (vs. carvedilol)			
Las dosis comparadas son las dosis de mantenimiento máximas para los 3 fármacos. La posología debe ajustarse mediante escalada de dosis hasta la dosis máxima tolerada por el paciente.			

7.- ÁREA DE CONCLUSIONES

7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta. Lugar en terapéutica.

La eficacia de nebivolol para el tratamiento de la ICC ha sido evaluada en 3 ensayos clínicos y 2 subestudios de uno de ellos. Sólo un ensayo clínico se ha realizado frente a comparador activo, pero no ha podido valorarse adecuadamente al disponer sólo del abstract.

Los resultados del principal ensayo clínico (SENIORS) muestran que la asociación de nebivolol al tratamiento estándar fue superior a la de placebo en la variable principal (mortalidad por cualquier causa u hospitalización CV). En base a un subestudio⁴ del estudio SENIORS, parece que la población diana serían pacientes de 70 años o más con FEVI < 35%, puesto que fue en este subgrupo en el que nebivolol mejoró la FEVI y redujo de forma significativa el volumen sistólico final del ventrículo izquierdo. Debe tenerse en cuenta que las variables evaluadas en el subestudio se consideran variables secundarias para esta indicación y tienen un valor cuestionable.

Pese a que el perfil farmacodinámico del nebivolol (mayor selectividad y acción vasodilatadora mediada por NO) resulta interesante y potencialmente útil en pacientes ancianos, los datos de eficacia con nebivolol son inferiores a los obtenidos con carvedilol (que también presenta efecto vasodilatador), metoprolol y bisoprolol, los cuales han demostrado reducir la mortalidad global y cardiovascular, así como los ingresos hospitalarios de causa cardiovascular.

No se dispone de estudios que hayan evaluado la seguridad de manera específica, ni en comparación con otros BBQs. Los datos de seguridad proceden del estudio SENIORS y ENECA en los que la administración de nebivolol fue segura y bien tolerada, con un perfil de reacciones adversas similar al de otros BBQs.

Nebivolol requiere ajustar la dosis en función de la tolerancia del paciente. Actualmente sólo está disponible la presentación de 5 mg, comprimidos ranurados, siendo la dosis inicial de 1,25 mg. Tanto bisoprolol como carvedilol requieren también ajustes de dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, pero hay disponibles presentaciones con diferente dosificación. Tanto nebivolol como bisoprolol y carvedilol requieren fraccionar el comprimido para iniciar el tratamiento, nebivolol y bisoprolol en 4 partes y carvedilol por la mitad. El fraccionamiento puede suponer un inconveniente debido a la edad del grupo de población para la que está indicado el tratamiento. En pacientes que toleren las dosis máximas en la fase de mantenimiento, se requiere la administración de 1 comprimido al día para bisoprolol, mientras que tanto para nebivolol como para carvedilol son necesarios 2 comprimidos al día.

El coste del tratamiento es superior al de bisoprolol y carvedilol, sin haber demostrado mayor eficacia y seguridad que éstos.

Con los estudios disponibles actualmente, parecería sensato dar preferencia a aquellos BBQs para los que hay mayor evidencia en el tratamiento de la ICC (carvedilol, bisoprolol y metoprolol, aunque sólo los dos primeros tienen esta indicación en España).

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: no supone un avance terapéutico

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Lobivon ® Ficha técnica del medicamento. [Acceso Junio 2009]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61428&formato=pdf&formulario=FICHAS>
2. Martindale on line. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2009 Pharma Editores. S.L. [Acceso Julio 2009]. Disponible en: <http://www.imedicinas.com/MD/Open.php?asIdent=850-a4-57-l>
3. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005 Feb;26(3):215-25.
4. Ghio S, Magrini G, Serio A, Klersy C, Fucili A et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. Eur Heart J. 2006 Mar;27(5):562-8.
5. Dobre D, Van Veldhuisen DJ, Mordenti G, Vintila M, Haaijer-Ruskamp FM et al. Tolerability and dose-related effects of nebivolol in elderly patients with heart failure: data from the study of the effects of nebivolol intervention on outcomes and rehospitalisation in seniors with heart failure (SENIORS) trial. Am Heart J. 2007 Jul;154(1):109-15.
6. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. Eur J Heart Fail. 2005 Jun;7(4):631-9.
7. Lombardo RM, Reina C, Abrignani MG, Rizzo PA, Braschi A 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):259-63.
8. McMurray J. Making sense of SENIORS (editorial). Eur Heart J. 2005; 26(3):203-6.
9. McAlister F, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: β -Blocker dose, heart rate reduction, and death in Patients with heart failure. Ann Intern Med. 2009 Jun 2;150(11):784-94.
10. Insuficiencia cardiaca. Guías de práctica clínica. [Acceso Julio 2009]. Disponible en: www.gencat.net/ics

11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of chronic heart failure. February 2007. [Acceso Julio 2009]. Disponible en: www.sign.ac.uk
12. Grupo de trabajo de la ESC para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). Rev Esp Cardiol. 2008;61(12):1329.e1-1329.e70.
13. Nebivolol (Nebilet). Scottish Medicines Consortium. 2006. [acceso Julio 2009]. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/nebivolol_Nebilet_214_05.pdf
14. Nebivolol (Nebilet) – chronic heart failure. Scottish Medicines Consortium. 2007. [acceso Julio 2009]. Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/nebivolol%20tablets%205mg%20\(Nebilet\)%20Resubmission%20FINAL%20July%202007%20for%20website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/nebivolol%20tablets%205mg%20(Nebilet)%20Resubmission%20FINAL%20July%202007%20for%20website.pdf)
15. Nébivolol. Insuffisance cardiaque: un me too sous un seul dosage. Rev Prescrire 2007;27(282):251
16. Nebivolol. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Complejo hospitalario de Albacete.
17. Nebivolol. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital General Universitario de Alicante. Febrero 2008.
18. Nebivolol. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitario Son Dureta. Septiembre 2007.
19. Nebivolol en la insuficiencia cardiaca del anciano. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Febrero 2008.
20. Nebivolol. Tractament de la insuficiència cardíaca crónica estable. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitari Vall d'Hebrón