

Nebivolol

Tractament de la insuficiència cardíaca crònica estable

Informe d'avaluació per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 13/09/2007 Codi 14/07

1.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: Dr. XXX

Servei: Cardiologia

Justificació de la sol·licitud: Tractament de la insuficiència cardíaca (IC) crònica estable, lleu i moderada associada al tractament estàndard en malalts adults d'edat superior als 70 anys

Data recepció de la sol·licitud: 22/02/2007

Autors: Joan Carles Juárez, Eva Hernandez, Lourdes Girona

2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Nebivolol

Nom comercial: Silostar ®

Laboratori: Meranini S.A.

Grup terapèutic: Beta Bloquejants Adrenèrgics Cardioseleccius **Codi ATC:** C07AB

Via d'administració: oral

Dispensació: Recepta Mèdica

Via de registre: Reconeixement mutu (EMEA)

Taula I

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi	Cost per unitat PVL amb IVA
Comprimits 5 mg	28	6734759	16,11€

3.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

3.1 Mecanisme d'acció.

El nebivolol té un doble mecanisme d'acció, que es caracteritza per un antagonisme selectiu dels receptors β_1 i una vasodilatació mitjançant l'alliberació d'òxid nítric de les cèl·lules endotelials. De forma resumida es pot dir que els efectes cardiovasculars consisteixen principalment en: disminució de la pressió sanguínia, disminució de la freqüència cardíaca, augment de la fracció d'ejecció, millora de la funció diastòlica, augment del volum d'ejecció, manteniment de la despesa cardíaca i disminució del volum del ventricle esquerre

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMPS i EMEA:

*Tractament de l'IC crònica estable, lleu i moderada en malalts adults d'edat superior als 70 anys.

*Tractament de la Hipertensió essencial

FDA: No té aprovat el nebivolol

3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Hipertensió:

La dosi habitual és d'un comprimit de 5 mg cada 24 h. No hi ha alteracions de la biodisponibilitat per l'administració conjunta amb els àpats. L'efecte sobre la pressió arterial es produeix a les 1-2 setmanes de tractament.

En insuficiència renal reduir la dosi a 2,5 mg/24h. En insuficiència hepàtica està contraindicada la seva administració

Insuficiència Cardíaca

Dosificació escalonada fins la dosi òptima. Abans de començar el tractament amb nebivolol, si el pacient porta altres fàrmacs per la insuficiència cardíaca, la dosi d'aquests medicaments ha d'estar establerta 2 setmanes prèvies a l'administració de nebivolol.

Es començarà amb 1,25 mg de nebivolol durant 1-2 setmanes, seguides de 2,5 mg , 1-2 setmanes, 5 mg 1-2 setmanes fins arribar a 10 mg dia.

3.4 Farmacocinètica.

Absorció: nebivolol s'absorbeix amb rapidesa, amb un $T_{max} = 1$ h. Es pot administrar amb o sense àpats.

Distribució: Àmplia unió a proteïnes plasmàtiques, fins a un 98% a l'albumina.

Metabolisme i eliminació: Àmpliament metabolitzat amb diversos metabolits actius. Hi han pacients metabolitzadors ràpids i altres lents que generen diferències substancials en les concentracions plasmàtiques del nebivolol i els seus metabolits. Això genera variacions en la biodisponibilitat del 12 - 96%. Així la $t_{1/2}$ oscil·la entre 8 i 27 h respectivament.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles en el Hospital.

A la Taula II es mostren els beta bloquejadors inclosos a la GFT amb les pautes d'administració segons la indicació. La taula IIa mostra las indicacions aprovades al nostre medi.

Taula II

PRINCIPI ACTIU	FARMACODINÀMICA, INDICACIONS , DOSIS, DADES FARMACOCINÈTIQUES
BISOPROLOL	<ul style="list-style-type: none"> • Cardioselectiu, cronotrop e inotrop negatiu • HTA: via oral 5-10 mg/24 h, en cas necessari fins 20 mg/dia. • Angina de pit estable: via oral 5-10 mg/24 h, en cas necessari fins 20 mg/dia. • Insuficiència cardíaca crònica estable moderada-greu (NYHA II-III). Inicialment 1.25 mg/24 h 1 setmana. Si tolera s'augmentarà de forma gradual 2.5 mg/24 h 1 setmana addicional, 3.75 mg/24 h 1 setmana, 5 mg/24 h durant les següents 4 setmanes, 7.5 mg/24 h durant 4 setmanes, assolint la dosi de 10 mg/24 h com a teràpia de manteniment • $T_{1/2} = 10-12$h
NEBIVOLOL	<ul style="list-style-type: none"> • Cardioselectiu, vasodilatador mitjançant l'alliberació d'òxid nítric de les cèl·lules endotelials. • HTA: via oral 5 mg/24 h. • Insuficiència cardíaca crònica estable de lleu a moderada: 1,25 mg al dia, incrementant a 2,5 mg/dia , seguit de 5mg /dia i finalment 10 mg/dia. Dosi màxima recomanada és de 10 mg/dia. • $T_{1/2} = 8-27$ h
CARVEDILOL	<ul style="list-style-type: none"> • No selectiu, amb propietats estabilitzants de membrana • HTA: via oral inicialment 6.25 mg/12h, augmentar la dosi progressivament en 1-2 setmanes fins un màxim de 50mg/24h o 25mg/12h. • Angina de pit estable: via oral 25-50 mg/12h. • Cardiopatia isquèmica:via oral inicialment 12,5mg/12h, durant 2 dies, després 25mg/12h, es pot augmentar la dosi cada 2 setmanes fins un màxim de 50mg/12h. • Insuficiència cardíaca congestiva simptomàtica moderada-greu (NYHA III-IV): via oral inicialment 3.125 mg/12h, la dosi es pot augmentar seqüencialment (6,25 mg/12h, 12,5 mg /12h, 25 mg/12h); dosi màxima 25 mg/12h (50 mg/12h si pes corporal >85 kg). • Miocardiopatia dilatada: 6,25-25mg/12h • $T_{1/2} = 6-10$h

Taula IIa

INDICACIONS	ATENOLOL	BISOPROLOL	NEBIVOLOL	LABETALOL	CARVEDILOL	METOPROLOL
Hipertensió arterial	*	*	*	*	*	*
Angina de pit	*	*	*	*	*	*
Insuficiència cardíaca		*	*		*	
Infart agut de miocardi	*			*		*
Arítmies	*					*
Urgències hipertensives				*		
Feocromocitomes				*		
Eclàmpsia				*		
Cardiopatía isquèmica					*	
Miocardíopatia dilatada					*	

Indicacions autoritzades dels diferents beta bloquejadors comercialitzats al nostre medi

4.- AVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Principalment destaca l'assaig clínic SENIORS, amb un total de 2153 pacients avaluats d'edat superior als 70 anys.

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

La descripció de l'assaig SENIORS es mostra a la taula III

Taula III

Assaig SENIORS. European Heart Journal 2005; 26: 3				
-Nº de pacients: 2128 d'edat > 70 anys.				
-Disseny: assaig clínic multicèntric, aleatoritzat, doble cec . 21 mesos de duració.				
-Tractament: nebivolol a dosi escalonada de 1,25 mg/dia fins 10 mg dia + tractament estàndard vs placebo + tractament estàndard				
-Criteris d'inclusió: pacients ≥70 anys amb IC i/o fracció d'ejecció <35% 6 mesos previs i/o hospitalització documentada 12 mesos previs amb un diagnòstic a l'alta de IC.				
-Criteris d'exclusió: inclusió d'un nou fàrmac per l' IC 6 setmanes prèvies a l'aleatorització, canvis en el tractament 2 setmanes abans, IC per valvulopatia cardíaca no corregida, contraindicació a beta bloquejadors, tractament previ amb beta bloquejadors, disfunció hepàtica i renal, accident vascular cerebral, llista d'espera per intervenció quirúrgica amb risc vital (angioplastia i cirurgia cardíaca)				
-Tipus d'anàlisi: intenció de tractar.				
Resultats				
Variable avaluada	Nebivolol (N=1967)	Placebo (N=1061)	P (RR)	NNT
Resultat principal: - % pacients amb mort per qualsevol causa u hospitalització per events cardiovasculars	31,1%(332)	35,3%(375)	P= 0.039 (0,86)	24
Resultats secundaris d'interès: - Mortalitat per totes les causes - Mortalitat cardiovascular - Hospitalització cardiovascular -Mortalitat cardiovascular u Hospitalització cardiovascular - Hospitalització per totes les causes - Mortalitat per totes les causes u hospitalització per totes les causes	15,8%(169) 6,9%(123) 24,0% (256) 28,6% (305) 33,6%(359) 38,2%(408)	18,1%(192) 8,2%(145) 26,0%(276) 33,0%(350) 34,3%(364)	ns ns ns p=0.027 (0,84) ns ns	23

Cal destacar, que es va fer un anàlisi dels resultats no pre-especificat al començament del estudi, en el que es va seleccionar la població d'edat inferior a la mitjana (<75,2 anys) i fracció d'ejecció <35%. Amb aquestes dades es van seleccionar 342 en el grup nebivolol i 342 al

placebo, amb un RR = 0.73 per la variable principal. (IC del 95% 0,56-0,96) i un RR= 0,62 per la mortalitat per totes les causes (IC del 95% 0,43-0,89)

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

-En aquest estudi, no es compara amb un altre beta bloquejador como bisoprolol, metoprolol i carvedilol, tots 3 recomanats per la Guies de Practica Clínica Americanes i Europees.

-Els resultats només són significatius en la variable composta (mort + hospitalització per esdeveniments cardiovasculars). Altres beta - bloquejadors han donat resultats significatius en mortalitat global, mort per esdeveniments cardiovascular i mort per fallada cardíaca. En la taula IV es mostra una comparació resumida indirecta dels resultats dels assaigs clínics en IC dels diferents beta bloquejadors indicats en aquesta patologia.

Taula IV

Fàrmac	Mort per qualsevol causa (RR)	Mort per causes cardiovasculars (RR)
Bisoprolol (Estudi CIBIS-II)	0,66 (s)	0,71 (s)
Metoprolol (Estudi MERIT-HF)	0,66 (s)	0,62 (s)
Carvedilol (Estudi COPERNICUS)	0,65 (s)	----
Nebivolol (Estudi SENIORS)	0,88 (ns) 0,62 (?)*	0,84 (ns)

*Cal senyalar que el RR= 0,62 del nebivolol és un intent de buscar resultats semblants a la resta de beta bloquejadors, fet que es va fer en un anàlisi no pre-especificat (veure apartat 4.2a),

4.3 Avaluació de fonts secundàries

- La revista Prescrire indica que nebivolol no aporta avantatges sobre carvedilol, bisoprolol i metoprolol i considera que aquest no redueix la mortalitat global calificant al nebivolol como un *me too*.
- Les Guies de pràctica clínica Europees considerant al Nebivolol dintre dels beta bloquejadors recomanats en la IC lleu i moderada
- Les Guies de pràctica clínica Americanes no inclouen aquest medicament.

5.- AVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Els efectes adversos més freqüents a l'assaig SENIORS van ser la bradicàrdia que es va produir en un 11,1% en el grup tractat amb el fàrmac vs 2,6 % en grup placebo. També es va produir una incidència major de mareig e hipotensió.

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

Precaucions d'ús:

- Especial precaució en pacients amb malaltia de Raynaud i EPOC
- No és necessari ajustar la dosi en funció de l'edat ni en pacients amb insuficiència hepàtica.

Contraindicacions: insuficiència hepàtica i hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients (conté lactosa)

Interaccions: Degut a que nebivolol es metabolitza pel CYP2D6, els fàrmacs paroxetina, fluoxetina i quinidina, poden incrementar les concentracions plasmàtiques del nebivolol, amb un increment de la bradicàrdia i altres efectes adversos.

6. AREA ECONÓMICA

FÀRMAC	Carvedilol	Bisoprolol	Nebivolol
Posologia	25 mg /12 h (2 comp/día)	10 mg /24h (1comp/día)	5-10 mg/día (1-2 comp/día)
Preu (PVP+IVA)	10,24 €, c/ 28 comp	11,96 €, c/ 60 comp	16,11 €, c/ 28 comp
Cost tractament (any)	267 €	73 €	210-420 €
Impacte pressupostari (1 pac/any)	194 (Car-Bis)	—	-57 a 153 (Neb-Car) 137 a 347 (Neb-Bis)

Cal considerar que la major part del consum es realitzaria a Atenció Primària, una vegada el malalt sigui donat d'alta de l'hospital

7.- AREA DE CONCLUSIONS

7.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

El nebivolol és un beta bloquejador selectiu dels receptors β_1 que ha mostrat certa eficàcia al estudi SENIORS (pacients ≥ 70 anys amb IC i/o fracció d'ejecció $< 35\%$ 6 mesos previs i/o hospitalització documentada 12 mesos previs amb un diagnòstic a l'alta de IC, comparat amb placebo) en quant a la variable composta mortalitat per totes les causes i hospitalització per esdeveniments cardiovasculars.

En l'actualitat els fàrmacs beta bloquejadors recomanats a la IC crònica estable són el carvedilol, metoprolol i bisoprolol. Els resultats en els diferents assaigs clínics en la IC són superiors que el mostrat per nebivolol (taula IV) malgrat un anàlisi fet fora de disseny de l'estudi SENIORS, que proporciona resultats semblats però discutible en la seva metodologia.

El perfil de seguretat és semblant a la resta del grup i el cost és superior sense especialitats genèriques.

7.2 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

No considerem adient la inclusió del nebivolol a la GFT del hospital. Actualment, malgrat l'assaig clínic publicat en pacients majors de 70 anys, aquest fàrmac no aporta avantatges sobre altres beta bloquejadors inclosos a la GFT com el carvedilol i bisoprolol.

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica de Silostar® (Nebivolol). 2007.
2. 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.
3. Anonimo. Nébivolol. *Prescrire* 2007; 282: 251.
4. 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.
5. Weber M. The role of the New beta-blockers in Treating Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens* 2005; 18: 169S-176S.
6. 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.
7. Ong HT. Beta blockers in hypertension and cardiovascular disease. *BMJ* 2007; 334: 946-9.
8. Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Versión resumida (actualización 2005). *Rev Esp Cardiol* 2005; 58 (9): 1062-92.