

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NEBILOX 5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di NEBILOX contiene 5 mg di nebivololo (come nebivololo cloridrato): 2,5 mg di SRRR-nebivololo (o d-nebivololo) e 2,5 mg di RSSS-nebivololo (o l-nebivololo).

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 141,75 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4 e 6.1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa con doppia barra di frattura, rotonda, di colore bianco.

La compressa può essere divisa in quattro parti uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Scompenso cardiaco cronico

Trattamento dello scompenso cardiaco cronico stabile di grado lieve e moderato in aggiunta alle terapie standard nei pazienti anziani di età  $\geq 70$  anni.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

*Adulti*

La dose è di 1 compressa (5 mg) al giorno, preferibilmente sempre alla stessa ora. L'effetto antiipertensivo è evidente dopo 1-2 settimane di trattamento. Occasionalmente l'effetto ottimale viene raggiunto solo dopo 4 settimane di trattamento.

*Associazione con altri farmaci antiipertensivi*

I beta bloccanti possono essere usati da soli o in associazione ad altri farmaci antiipertensivi. Ad oggi è stato osservato un effetto antiipertensivo aggiuntivo solo associando NEBILOX 5 mg con idroclorotiazide 12,5-25 mg.

*Pazienti con insufficienza renale*

In pazienti con insufficienza renale la dose iniziale consigliata è di 2,5 mg al giorno. Se necessario la dose giornaliera può essere aumentata a 5 mg.

*Pazienti con insufficienza epatica*

I dati sull'impiego del nebivololo in pazienti con insufficienza epatica o compromissione della funzionalità epatica sono limitati. Perciò la somministrazione di NEBILOX in questi pazienti è controindicata.

*Persone anziane*

Nei pazienti con età maggiore di 65 anni, la dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg al giorno. Se necessario, la dose giornaliera può essere aumentata a 5 mg.

Tuttavia i dati riguardanti l'impiego di nebivololo in pazienti di età superiore a 75 anni sono limitati. Pertanto la somministrazione di nebivololo deve essere effettuata con cautela ed i pazienti devono essere attentamente monitorati.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di NEBILOX nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati. Pertanto non è raccomandato l'impiego nei bambini e negli adolescenti.

#### **Scompenso cardiaco cronico**

Il trattamento dello scompenso cardiaco cronico stabile deve iniziare con un graduale aumento del dosaggio fino al raggiungimento della dose di mantenimento ottimale per il singolo paziente.

I pazienti devono presentare uno scompenso cardiaco cronico stabile senza riacutizzazioni nelle sei settimane precedenti. E' raccomandato che il medico curante abbia esperienza nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico.

Nei pazienti in trattamento con farmaci cardiovascolari, inclusi diuretici e/o digossina e/o ACE inibitori e/o antagonisti dell'angiotensina II, il dosaggio di questi farmaci deve essere stabilizzato durante le due settimane precedenti prima di iniziare il trattamento con NEBILOX.

L'iniziale aumento del dosaggio deve essere effettuato ad intervalli di 1-2 settimane in base alla tollerabilità del paziente, come di seguito indicato:

1,25 mg di nebivololo, da aumentare a 2,5 mg di nebivololo una volta al giorno, poi a 5 mg una volta al giorno e successivamente a 10 mg una volta al giorno.

La dose massima raccomandata è di 10 mg di nebivololo una volta al giorno.

L'inizio della terapia e ogni incremento di dose devono avvenire sotto la supervisione di un medico esperto per un periodo di almeno due ore per accertarsi che le condizioni cliniche (con particolare riguardo a pressione arteriosa, frequenza cardiaca, disturbi di conduzione, segni di peggioramento dello scompenso cardiaco) rimangano stabili.

La dose massima raccomandata potrebbe non essere raggiunta da tutti i pazienti a causa della comparsa di effetti avversi. Se necessario, il dosaggio raggiunto può essere anche diminuito gradualmente e reintrodotta in modo appropriato.

Durante la fase di titolazione, in caso di peggioramento dello scompenso cardiaco o di intolleranza, si raccomanda per prima cosa di ridurre la dose di nebivololo o di sospenderlo immediatamente se necessario (in caso di grave ipotensione, peggioramento dello scompenso cardiaco con edema polmonare acuto, shock cardiogenico, bradicardia sintomatica o blocco atrioventricolare).

Il trattamento dello scompenso cardiaco cronico stabile con nebivololo è generalmente un trattamento a lungo termine.

Il trattamento con nebivololo non deve essere interrotto bruscamente in quanto ciò potrebbe portare ad un temporaneo peggioramento dello scompenso cardiaco. Qualora sia necessaria un'interruzione, il dosaggio deve essere gradualmente ridotto, dimezzando la dose settimanalmente.

#### **Pazienti con insufficienza renale**

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nell'insufficienza renale da lieve a moderata, dato che la titolazione fino alla massima dose tollerata viene aggiustata individualmente. Non c'è esperienza su pazienti con grave insufficienza renale (creatinina sierica  $\geq 250$ micromol/L). Pertanto, la somministrazione di nebivololo in questi pazienti non è raccomandata.

#### **Pazienti con insufficienza epatica**

I dati relativi all'impiego di nebivololo in pazienti con insufficienza epatica sono limitati. Pertanto, la somministrazione di NEBILOX in questi pazienti è controindicata.

#### **Persone anziane**

Non è necessario alcun aggiustamento posologico, dato che la titolazione fino alla massima dose tollerata viene aggiustata individualmente.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di NEBILOX nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Pertanto non è raccomandato l'impiego nei bambini e negli adolescenti. Non sono disponibili dati.

#### Modo di somministrazione

Uso orale

Le compresse possono essere assunte durante i pasti.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Insufficienza epatica o compromissione della funzionalità epatica
- Scompenso cardiaco acuto, shock cardiogenico o episodi di riacutizzazione dello scompenso cardiaco che richiedono terapia inotropica per via endovenosa.

Inoltre, come per gli altri beta bloccanti, NEBILOX è controindicato in caso di

- malattia del nodo del seno, compreso il blocco seno-atriale
- blocco cardiaco di secondo e terzo grado (senza pacemaker)
- storia di broncospasmo e asma bronchiale
- feocromocitoma non trattato
- acidosi metabolica
- bradicardia (frequenza cardiaca < 60 bpm prima dell'inizio del trattamento)
- ipotensione (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg)
- gravi disturbi circolatori periferici

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Vedere anche paragrafo 4.8 Effetti indesiderati.

Le seguenti avvertenze e precauzioni d'impiego riflettono quelle generalmente riferibili ai farmaci antagonisti beta adrenergici.

#### *Anestesia*

Il mantenimento del blocco dei recettori beta riduce il rischio di aritmie durante l'induzione e l'intubazione. Qualora, in previsione di un intervento chirurgico si decida di interrompere il blocco dei recettori beta, la terapia con antagonisti beta adrenergici deve essere interrotta almeno 24 ore prima.

Va usata particolare attenzione nell'uso di certi farmaci anestetici che causano depressione del miocardio. Il paziente può essere protetto contro le reazioni vagali da somministrazione endovenosa di atropina.

#### *Sistema Cardiovascolare*

In generale gli antagonisti beta adrenergici non devono essere usati in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia non trattata a meno che le loro condizioni non siano state stabilizzate.

In pazienti con cardiopatia ischemica il trattamento con gli antagonisti beta adrenergici deve essere interrotto gradualmente, cioè in 1-2 settimane. Se necessario, allo stesso tempo deve essere instaurata una terapia sostitutiva per prevenire un'esacerbazione dell'angina pectoris.

Gli antagonisti beta adrenergici possono indurre bradicardia: se la frequenza cardiaca scende al di sotto dei 50-55 bpm a riposo e/o il paziente manifesta sintomi riconducibili alla bradicardia, il dosaggio deve essere ridotto.

Gli antagonisti beta adrenergici devono essere usati con precauzione in:

- pazienti con patologie circolatorie periferiche (sindrome o malattia di Raynaud, claudicatio intermittens), poiché potrebbe verificarsi un peggioramento di questi disturbi;
- pazienti con blocco cardiaco di primo grado a causa dell'effetto negativo dei beta-bloccanti sul tempo di conduzione;

- pazienti con angina di Prinzmetal a causa della vasocostrizione coronarica dovuta alla non contrastata stimolazione alfa adrenergica: gli antagonisti beta adrenergici possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina.

La somministrazione di nebilololo associata a calcioantagonisti del tipo verapamil e diltiazem, a farmaci antiaritmici di Classe I e ad antiipertensivi ad azione centrale non è generalmente raccomandata, per i dettagli vedere paragrafo 4.5.

#### *Metabolismo e sistema endocrino*

NEBILOX, nei pazienti diabetici, non interferisce con la glicemia. Tuttavia va usato con attenzione nei pazienti diabetici in quanto il nebilololo può mascherare alcuni sintomi di ipoglicemia (tachicardia, palpitazioni).

I farmaci antagonisti beta-adrenergici possono mascherare i sintomi di tachicardia nell'ipertiroidismo. La brusca sospensione del trattamento può intensificare questi sintomi.

#### *Apparato respiratorio*

Nei pazienti affetti da disturbi polmonari cronici ostruttivi gli antagonisti beta adrenergici devono essere usati con cautela in quanto la costrizione delle vie respiratorie può essere aggravata.

#### *Altri*

In pazienti con storia di psoriasi gli antagonisti beta adrenergici devono essere somministrati solo dopo attenta valutazione.

Gli antagonisti beta adrenergici possono aumentare la sensibilità verso gli allergeni e la gravità delle reazioni anafilattiche.

L'inizio del trattamento dello scompenso cardiaco cronico con il nebilololo richiede un regolare monitoraggio. Per la posologia ed il modo di somministrazione, vedere paragrafo 4.2. Il trattamento non deve essere interrotto bruscamente a meno che ciò non sia esplicitamente indicato. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 4.2.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

## **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### **Interazioni farmacodinamiche:**

Le seguenti interazioni riflettono quelle che generalmente vengono descritte per gli antagonisti beta adrenergici.

#### *Associazioni non raccomandate:*

*Antiaritmici di Classe I (chinidina, idrochinidina, cibenzolina, flecainide, disopiramide, lidocaina, mexiletina, propafenone):* l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato e può essere incrementato l'effetto inotropo negativo (vedere paragrafo 4.4.).

*Calcioantagonisti tipo verapamil/diltiazem:* effetto negativo sulla contrattilità e sulla conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con beta bloccanti può portare a profonda ipotensione e blocco atrio-ventricolare (vedere paragrafo 4.4.).

*Antiipertensivi ad azione centrale (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina):* l'uso concomitante di antiipertensivi ad azione centrale può aggravare lo scompenso cardiaco mediante diminuzione del tono simpatico centrale (riduzione della frequenza cardiaca e della portata cardiaca, vasodilatazione) (vedere paragrafo 4.4). L'improvvisa sospensione, in particolare se prima dell'interruzione del beta bloccante, può aumentare il rischio di "ipertensione arteriosa da rebound".

#### *Associazioni da usare con cautela*

*Antiaritmici di Classe III (amiodarone):* può potenziare l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare.

*Anestetici-volatili alogenati*: l'uso concomitante di antagonisti beta adrenergici e farmaci anestetici può attenuare la tachicardia riflessa ed aumentare il rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4). In linea generale, evitare l'improvvisa interruzione del trattamento con beta bloccanti. L'anestesista deve essere informato sull'assunzione di NEBILOX da parte del paziente.

*Insulina e farmaci antidiabetici orali*: nonostante NEBILOX non abbia influenza sulla glicemia, l'uso concomitante può mascherare certi sintomi di ipoglicemia (palpitazioni, tachicardia).

*Baclofene (un agente antispastico), amifostina (in aggiunta agli antineoplastici)*: l'uso concomitante con antipertensivi può aumentare la caduta della pressione sanguigna, pertanto il dosaggio del farmaco antipertensivo deve essere aggiustato di conseguenza.

#### Associazioni da tenere in considerazione

*Glicosidi della digitale*: l'uso concomitante può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare. Studi clinici con nebulolo non hanno fornito alcuna evidenza clinica di interazione. Il nebulolo non ha effetto sulla cinetica della digossina.

*Calcioantagonisti di tipo diidropiridinico (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina)*: l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e, nei pazienti con scompenso cardiaco, non può essere escluso un aumento del rischio di ulteriore deterioramento della funzione di pompa ventricolare.

*Antipsicotici, antidepressivi (triciclici, barbiturici e fenotiazine)*: l'uso concomitante può potenziare l'effetto ipotensivo dei beta bloccanti (effetto additivo).

*Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)*: nessuna interferenza sull'effetto ipotensivo del nebulolo.

*Farmaci simpaticomimetici*: l'uso concomitante può contrastare l'effetto degli antagonisti beta adrenergici. I farmaci beta adrenergici possono portare ad una non contrastata attività alfa adrenergica dei farmaci simpaticomimetici con effetti sia alfa che beta adrenergici (rischio di ipertensione, grave bradicardia e arresto cardiaco).

#### **Interazioni farmacocinetiche:**

Poiché nel metabolismo del nebulolo è implicato l'isoenzima CYP2D6, la somministrazione concomitante di sostanze che inibiscono questo enzima, in particolare paroxetina, fluoxetina, tioridazina e chinidina, può portare ad un aumento dei livelli plasmatici di nebulolo, associato all'aumento del rischio di eccessiva bradicardia ed eventi avversi.

La concomitante somministrazione di cimetidina ha aumentato i livelli plasmatici di nebulolo senza modificare l'effetto clinico. La concomitante somministrazione di ranitidina non ha influenzato la farmacocinetica del nebulolo.

Se NEBILOX viene assunto durante i pasti ed i farmaci antiacidi vengono assunti fra un pasto e l'altro, i due trattamenti possono essere prescritti contemporaneamente.

L'associazione del nebulolo con la nicardipina ha aumentato debolmente i livelli plasmatici di entrambi i farmaci senza modificare l'effetto clinico. L'assunzione concomitante di alcool, furosemide o idroclorotiazide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica del nebulolo.

Il nebulolo non ha effetto sulla farmacocinetica e la farmacodinamica di warfarin.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Il nebulolo ha effetti farmacologici che possono risultare dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale i beta bloccanti riducono la perfusione placentare e ciò è stato associato a ritardo nella crescita, morte intrauterina, aborto o parto prematuro. Nel feto e nel neonato si possono manifestare effetti avversi (per esempio ipoglicemia e bradicardia). Se si ritiene necessario il trattamento con i beta bloccanti, è preferibile utilizzare bloccanti beta<sub>1</sub> selettivi.

Il neбивololo non deve essere usato in gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Se si ritiene necessario il trattamento con neбивololo, si devono monitorare il flusso sanguigno uteroplacentale e la crescita fetale. Nel caso di effetti dannosi sulla gravidanza o sul feto si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo. I neonati devono essere attentamente monitorati. I sintomi di ipoglicemia e di bradicardia sono generalmente attesi nei primi 3 giorni.

#### Allattamento

Studi sugli animali hanno dimostrato che il neбивololo è escreto nel latte materno. Non è noto se questo farmaco venga escreto nel latte materno umano.

La maggior parte dei beta bloccanti, in particolare i composti lipofili come il neбивololo e i suoi metaboliti attivi, passano nel latte materno anche se in maniera variabile. Pertanto l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione di neбивololo.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Studi farmacodinamici hanno dimostrato che NEBILOX 5 mg non ha effetti sulla funzione psicomotoria. Durante la guida di veicoli o l'impiego di macchinari va tenuto presente che occasionalmente si possono verificare vertigini e affaticamento.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi sono elencati separatamente per l'ipertensione e per lo scompenso cardiaco cronico a causa delle differenze fra le patologie.

#### Ipertensione

Nella tabella sottostante, raggruppate per classificazione sistemica organica ed elencate in ordine di frequenza, sono riportate le reazioni avverse che sono nella maggior parte dei casi di intensità lieve o moderata.

CLASSIFICAZIONE SISTEMICA ORGANICA	COMUNE ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	NON COMUNE ( $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$ )	MOLTO RARO ( $\leq 1/10.000$ )	NON NOTA
Disturbi del sistema immunitario				Edema angioneurotico, ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		Incubi; depressione		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, vertigini, parestesia		Sincope	
Patologie dell'occhio		Compromissione della capacità visiva		
Patologie cardiache		Bradicardia, scompenso cardiaco, rallentata conduzione AV/blocco AV		
Patologie vascolari		Ipotensione, (aumento della) claudicatio intermittens		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Broncospasmo		
Patologie gastrointestinali	Stipsi, nausea, diarrea	Dispepsia, flatulenza, vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, rash eritematoso	Aggravamento della psoriasi	Orticaria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Impotenza		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza, edema			

Inoltre si possono osservare le seguenti reazioni avverse con alcuni antagonisti beta adrenergici: allucinazioni, psicosi, confusione, estremità fredde/cianotiche, fenomeno di Raynaud, secchezza agli occhi e tossicità oculo-muco-cutanea pruriginosa simile.

#### ***Scompenso cardiaco cronico***

I dati sulle reazioni avverse in pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico derivano da uno studio clinico controllato contro placebo condotto su 1067 pazienti trattati con nebivololo e 1061 pazienti trattati con placebo. In questo studio un totale di 449 pazienti trattati con nebivololo (42,1%) rispetto a 334 pazienti del gruppo placebo (31,5%), ha riportato reazioni avverse almeno possibilmente correlate al farmaco. Le reazioni avverse riportate più comunemente nei pazienti trattati con nebivololo sono state bradicardia e vertigini, manifestatesi entrambe in circa l'11% dei pazienti. La frequenza corrispondente nei pazienti trattati con placebo è stata rispettivamente di circa il 2% e 7%.

Le reazioni avverse (almeno possibilmente correlate al farmaco) considerate specificamente rilevanti nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico sono state riportate con le seguenti incidenze:

- Aggravamento dell'insufficienza cardiaca nel 5,8% dei pazienti trattati con nebivololo rispetto al 5,2% dei pazienti trattati con placebo.
- Ipotensione posturale è stata riportata nel 2,1% dei pazienti trattati con nebivololo rispetto all'1,0% dei pazienti trattati con placebo.
- Intolleranza al farmaco si è manifestata nell'1,6% dei pazienti trattati con nebivololo rispetto allo 0,8% dei pazienti trattati con placebo.
- Blocco atrio-ventricolare di primo grado si è manifestato nell'1,4% dei pazienti trattati con nebivololo rispetto allo 0,9% dei pazienti trattati con placebo.
- Edema agli arti inferiori è stato riportato dall'1,0% dei pazienti trattati con nebivololo rispetto allo 0,2% dei pazienti trattati con placebo.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio con NEBILOX.

##### *Sintomi*

Sintomi di sovradosaggio con beta-bloccanti sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo ed insufficienza cardiaca acuta.

##### *Trattamento*

In caso di sovradosaggio o in caso di ipersensibilità il paziente deve essere tenuto sotto stretta sorveglianza e deve essere trattato in un reparto di terapia intensiva. Vanno controllati i livelli ematici del glucosio. L'assorbimento di ogni residuo di farmaco ancora presente nel tratto gastrointestinale può essere impedito con lavanda gastrica e somministrazione di carbone attivo e di un lassativo. Può essere necessario praticare la respirazione artificiale. Bradicardia o reazioni vagali estese vanno trattate con somministrazione di atropina o metilatropina. L'ipotensione e lo shock vanno trattati con plasma/sucedanei del plasma e se necessario con catecolamine. L'effetto beta bloccante può essere contrastato da una lenta somministrazione endovenosa di cloridrato di isoprenalina, iniziando con una dose di circa 5 microg/minuto, o di dobutamina con dose iniziale di 2,5 microg/minuto fino a quando

si ottiene l'effetto richiesto. Nei casi refrattari l'isoprenalina può essere associata alla dopamina. Se ciò non produce l'effetto desiderato, deve essere presa in considerazione la somministrazione endovenosa di 50-100 microg/kg e.v. di glucagone. Se necessario, l'iniezione va ripetuta entro un'ora per essere seguita – se necessario - da un'infusione e.v. di glucagone 70 microg/kg/h. Nei casi estremi di bradicardia resistente al trattamento si può procedere all'applicazione di un pacemaker.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Beta bloccante, selettivo, codice ATC C07AB12

Il nebivololo è un racemato di due enantiomeri, SRRR-nebivololo (o d-nebivololo) e RSSS-nebivololo (o l-nebivololo). E' un farmaco a duplice attività farmacologica:

- è un antagonista competitivo e selettivo dei beta-recettori; questo effetto viene attribuito all'enantiomero SRRR (d-enantiomero).
- è dotato di lievi proprietà vasodilatatorie dovute all'interazione con la via L-arginina/ossido nitrico.

Il nebivololo somministrato a dose singola e ripetuta riduce la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, a riposo e durante esercizio, sia in soggetti normotesi che in pazienti ipertesi.

L'effetto antiipertensivo si mantiene durante il trattamento cronico.

A dosi terapeutiche il nebivololo è privo di antagonismo alfa-adrenergico.

Nei pazienti ipertesi durante il trattamento acuto e cronico con nebivololo le resistenze vascolari sistemiche diminuiscono. La riduzione della gittata cardiaca a riposo o sotto sforzo può essere contenuta, nonostante la riduzione della frequenza cardiaca, per un aumento della gittata sistolica.

La rilevanza clinica di queste differenze emodinamiche rispetto agli altri beta-1 antagonisti non è stata completamente stabilita.

Nei pazienti ipertesi il nebivololo aumenta la risposta vascolare nitrossido-mediata all'acetilcolina (Ach) che risulta ridotta in pazienti con disfunzione endoteliale.

In uno studio controllato contro placebo di mortalità-morbilità eseguito su 2128 pazienti di età  $\geq 70$  anni (mediana dell'età: 75,2 anni) affetti da scompenso cardiaco cronico stabile, con o senza compromissione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF media:  $36 \pm 12,3\%$ , con la seguente distribuzione: nel 56% dei pazienti LVEF inferiore al 35%, nel 25% dei pazienti LVEF tra 35% e 45% e nel 19% dei pazienti LVEF superiore al 45%), seguiti per un periodo medio di 20 mesi, nebivololo, in aggiunta alla terapia standard, ha dimostrato di prolungare significativamente l'intervallo di tempo fino al verificarsi di morte o ospedalizzazione per cause cardiovascolari (endpoint primario di efficacia) con una riduzione del rischio relativo del 14% (riduzione assoluta: 4,2%). Tale riduzione del rischio si è evidenziata dopo 6 mesi di trattamento e si è mantenuta per tutta la durata del trattamento (mediana della durata: 18 mesi). L'effetto del nebivololo è stato indipendente da età, sesso o frazione di eiezione ventricolare sinistra dei soggetti in studio. Il beneficio su tutte le cause di mortalità non ha raggiunto significatività statistica rispetto al placebo (riduzione assoluta: 2,3%).

Nei pazienti trattati con nebivololo è stata osservata una diminuzione dei casi di morte improvvisa (4,1% rispetto a 6,6%, riduzione relativa del 38%).

Studi sperimentali in vitro e in vivo su animali hanno dimostrato che il nebivololo è privo di attività simpaticomimetica intrinseca.

Studi sperimentali in vitro e in vivo su animali hanno dimostrato che a dosi farmacologiche il nebivololo non possiede attività stabilizzante di membrana.

In volontari sani, il nebivololo non ha effetti significativi sulla capacità massima di esercizio o sulla resistenza.

L'evidenza preclinica e clinica disponibile nei pazienti ipertesi non ha dimostrato che il nebivololo abbia un effetto negativo sulla funzione erettile.



## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Entrambi gli enantiomeri del neбиволоlo sono rapidamente assorbiti dopo somministrazione orale. L'assorbimento del neбиволоlo non è influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo; neбиволоlo può essere assunto con o senza cibo.

Il neбиволоlo viene ampiamente metabolizzato, in parte in idrossi-metaboliti attivi. Il neбиволоlo è metabolizzato via idrossilazione aromatica e aliciclica, N-dealchilazione e glucuronidazione con ulteriore formazione di glucuronidi degli idrossi-metaboliti. Il metabolismo del neбиволоlo per idrossilazione aromatica è soggetto al polimorfismo genetico ossidativo CYP2D6 dipendente. La biodisponibilità orale di neбиволоlo è in media del 12% nei metabolizzatori rapidi ed è praticamente completa nei metabolizzatori lenti. Allo steady-state e allo stesso livello di dose, la concentrazione plasmatica di picco del neбиволоlo immodificato è circa 23 volte più alta nei metabolizzatori lenti rispetto ai metabolizzatori rapidi. Quando vengano considerate la somma delle concentrazioni del farmaco immodificato e dei metaboliti attivi, la differenza delle concentrazioni plasmatiche al picco è di 1,3-1,4 volte. A causa della variabilità nella velocità del metabolismo, la dose di NEBILOX deve sempre essere adattata individualmente alle esigenze del singolo paziente: i metabolizzatori lenti, perciò, potrebbero richiedere dosi più basse.

Nei metabolizzatori rapidi, le emivite di eliminazione degli enantiomeri del neбиволоlo hanno una media di 10 ore. Nei metabolizzatori lenti sono 3-5 volte più lunghe. Nei metabolizzatori rapidi i livelli plasmatici dell'enantiomero RSSS sono leggermente superiori a quelli dell'enantiomero SRRR. Nei metabolizzatori lenti questa differenza è più grande. Nei metabolizzatori rapidi, le emivite di eliminazione degli idrossimetaboliti di entrambi gli enantiomeri hanno una media di 24 ore e sono circa due volte più lunghe nei soggetti con metabolismo lento.

Nella maggior parte dei soggetti (metabolizzatori rapidi) lo steady-state viene raggiunto entro 24 ore per il neбиволоlo ed entro alcuni giorni per gli idrossi-metaboliti.

Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alla dose nell'intervallo fra 1 e 30 mg. La farmacocinetica del neбиволоlo non viene influenzata dall'età.

Nel plasma, entrambi gli enantiomeri del neбиволоlo sono prevalentemente legati all'albumina.

Il legame proteico plasmatico è del 98,1% per SRRR-neбиволоlo e del 97,9% per RSSS-neбиволоlo.

Dopo una settimana di somministrazione, il 38% della dose viene escreta nelle urine ed il 48% nelle feci. L'escrezione urinaria di neбиволоlo immodificato è inferiore allo 0,5% della dose.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di genotossicità e potenziale cancerogeno.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 80 (E433)

Ipromellosa (E464)

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Croscarmellosa sodica (E468)

Cellulosa microcristallina (E460)

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E572)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse vengono fornite in blister (PVC/Al).

Confezioni da 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 100, 500 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline S.p.A. – Via A. Fleming 2 – Verona

Su licenza di Menarini International O.L. SA, 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

28 compresse da 5 mg – A.I.C. n. 032209013

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: Gennaio 1997

Rinnovo: 18 Ottobre 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

20 novembre 2018