RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nordex 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di nebivololo equivalenti a 5,45 mg di nebivololo cloridrato.

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 192,4 mg di lattosio monoidrato/

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa
Compresse rotonde, bianche, convesse, incise con una croce di 9 mm su un lato e con impresso 'N 5' sull'altro lato.
La compressa può essere divisa in due e quattro metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione
Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Insufficienza cardiaca cronica (ICC)
Trattamento dell'insufficienza cardiaca stabile, da lieve a moderata in aggiunta a terapie standard in pazienti anziani di età ≥ 70 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

Adulti
La dose è di 1 compressa (5 mg) al giorno, preferibilmente alla stessa ora della giornata. Le compresse possono essere assunte con i pasti. L'effetto di diminuzione della pressione sanguigna diventa evidente dopo 1-2 settimane di trattamento. Occasionalmente, l'effetto ottimale si raggiunge solo dopo 4 settimane.

Combinazione con altri farmaci antiipertensivi
I beta-bloccanti possono essere usati da soli o contemporaneamente ad altri farmaci antiipertensivi.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ad oggi, è stato osservato un effetto antiipertensivo aggiuntivo solo quando il nebivololo è associato con l'idroclorotiazide 12,5-25 mg.

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

Pazienti con insufficienza epatica
I dati in pazienti con insufficienza epatica o con funzionalità epatica compromessa sono limitati. Quindi l'uso del nebivololo in questi pazienti è controindicato.

Persone anziane
In pazienti con oltre 65 anni, la dose iniziale raccomandata è 2,5 mg al giorno. Se necessario, la dose giornaliera può essere aumentata a 5 mg. Comunque, vista la limitata esperienza in pazienti con oltre 75 anni, deve essere usata cautela e questi pazienti devono essere strettamente monitorati.

Popolazione pediatrica
Non sono stati condotti studi su bambini ed adolescenti. Quindi l'uso non è raccomandato nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni.

Insufficienza cardiaca cronica (ICC)
Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile deve essere iniziato con un graduale aumento del dosaggio finché non viene raggiunta la dose individuale ottimale di mantenimento per il singolo paziente.
I pazienti devono presentare una insufficienza cardiaca cronica stabile senza insufficienza acuta durante le precedenti sei settimane. Si raccomanda che lo specialista che segue il trattamento sia esperto nel trattare l'insufficienza cardiaca cronica.
Per quei pazienti che ricevono una terapia farmacologica cardiovascolare che include diuretici e/o digossina e/o ACE inibitori e/o angiotensina II-antagonisti, il dosaggio di questi farmaci deve essere stabilizzato durante le precedenti due settimane prima dell'inizio del trattamento con il nebivololo.
L'iniziale aumento del dosaggio deve essere effettuato ad intervalli di 1-2 settimane in base alla tollerabilità del paziente: 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 poi a 10 mg una volta al giorno. La dose massima raccomandata è 10 mg di nebivololo una volta al giorno.

L'inizio della terapia e ogni aumento di dose devono essere fatti sotto la supervisione di un medico esperto per un periodo di minimo 2 ore per assicurare che lo stato clinico (specialmente per quanto riguarda la pressione sanguigna, battito cardiaco, disturbi della conduzione, segni di peggioramento dell'insufficienza cardiaca) rimanga stabile.
Il verificarsi di eventi avversi può impedire che tutti i pazienti vengano trattati con la dose massima raccomandata. Se necessario, la dose raggiunta può anche essere ridotta gradatamente e ristabilita come appropriato.
Durante la fase di titolazione, in caso di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o intolleranza, si raccomanda per prima cosa di ridurre la dose di nebivololo, o di interromperla immediatamente se necessario (in caso di

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ipotensione grave, peggioramento dell'insufficienza cardiaca con edema polmonare acuto, shock cardiogenico, bradicardia sintomatica o blocco AV).
Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con il nebivololo è generalmente un trattamento a lungo termine.

Si raccomanda di non interrompere bruscamente il trattamento con il nebivololo dal momento che ciò potrebbe portare a un peggioramento transitorio dell'insufficienza cardiaca. Se l'interruzione è necessaria, la dose deve essere gradualmente diminuita, dimezzando la dose settimanalmente.

Pazienti con insufficienza renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nell'insufficienza renale da lieve a moderata poiché la titolazione verso l'alto alla massima dose tollerata viene aggiustata individualmente. Non c'è alcuna esperienza in pazienti con insufficienza renale grave (creatinina sierica ≥ 250 µmol/l). Quindi, l'uso del nebivololo in questi pazienti non è raccomandato.

Pazienti con insufficienza epatica
I dati nei pazienti con insufficienza epatica sono limitati. Quindi l'uso di Nordex in questi pazienti è controindicato.

Anziani
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose poiché la sovratitolazione alla massima dose tollerata viene aggiustata individualmente.

Popolazione pediatrica
Non sono stati condotti studi su bambini ed adolescenti. Quindi l'uso non è raccomandato nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni.

Modo di somministrazione
Uso orale.
La compressa deve essere deglutita con una sufficiente quantità di liquido (per es. un bicchiere d'acqua).
Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Insufficienza epatica o compromissione della funzionalità epatica.
- Insufficienza cardiaca acuta, shock cardiogeno o episodi di scompenso cardiaco che richiedono terapia inotropica infusionale.

Inoltre, Nordex, come per gli altri agenti beta-bloccanti, è controindicato in caso di:

- Sindrome del nodo del seno, incluso blocco seno-atriale.
- Blocco cardiaco di secondo e terzo grado (senza un pacemaker).
- Anamnesi di broncospasmo e asma bronchiale.
- Feocromocitoma non trattato.
- Acidosi metabolica.
- Bradicardia (battito cardiaco < 60 bpm prima di iniziare la terapia).

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Ipotensione (pressione sanguigna sistolica < 90 mmHg).
- Gravi disturbi circolatori periferici.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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, venga interrotto il beta blocco, la terapia con antagonisti beta adrenergici deve essere interrotta almeno 24 ore prima dell'intervento. Si deve osservare cautela nell'uso di alcuni anestetici che causano depressione del miocardio. Il paziente può essere protetto contro le reazioni vagali tramite somministrazione endovenosa di atropina.

Sistema cardiovascolare
In generale, gli antagonisti beta adrenergici non devono essere usati in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (ICC) non trattata, fino a quando le loro condizioni non si siano stabilizzate.

In pazienti con patologia cardiaca ischemica, il trattamento con un antagonista beta adrenergico deve essere interrotto gradualmente, ad es. 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 del polso si abbassa al di sotto dei 50-55 bpm a riposo e/o il paziente manifesta sintomi che sono indicativi di bradicardia, deve essere ridotta la dose.
Gli antagonisti beta adrenergici devono essere usati con cautela:

- in pazienti con disturbi circolatori periferici (malattia o sindrome di Raynaud, claudicatio intermittens), poiché potrebbe verificarsi un peggioramento di questi disturbi;
- in pazienti con blocco cardiaco di primo grado, a causa dell'effetto negativo dei betabloccanti sul tempo di conduzione;
- pazienti con angina di Prinzmetal a causa della incontrastata vasocostrizione arteriosa coronarica mediata dai recettori alfa: gli antagonisti beta adrenergici possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina.

La combinazione del nebivololo con antagonisti dei canali del calcio, tipo il verapamil e il diltiazem, con medicinali antiaritmici di classe I e con medicinali antiipertensivi che agiscono a livello centrale, generalmente non è raccomandata, per i dettagli si prega di vedere il paragrafo 4.5.

Metabolismo Sistema endocrino
Il nebivololo, nei pazienti diabetici, non influisce sui livelli di glucosio. Tuttavia si deve prestare attenzione nei pazienti diabetici in quanto il nebivololo può mascherare alcuni sintomi di ipoglicemia (tachicardia, palpitazioni).

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gli agenti bloccanti beta-adrenergici possono mascherare i sintomi di tachicardia in corso di ipertiroidismo. L'improvvisa sospensione del trattamento può intensificare i sintomi.

Apparato respiratorio
Nei pazienti con patologie polmonari ostruttive croniche, gli antagonisti beta adrenergici devono essere usati con cautela in quanto la costrizione delle vie respiratorie può essere aggravata.

Altro
I pazienti con anamnesi di psoriasi devono assumere gli antagonisti beta adrenergici solo dopo una attenta valutazione. Gli antagonisti beta adrenergici possono aumentare la sensibilità verso gli allergeni e la gravità delle reazioni anafilattiche.

L'inizio del trattamento per l'insufficienza cardiaca cronica con il nebivololo necessita di un regolare monitoraggio. Per la posologia e il metodo di somministrazione si prega di far riferimento al paragrafo 4.2. L'interruzione del trattamento non deve avvenire in maniera improvvisa se non chiaramente indicato. Per ulteriori informazioni si prega di vedere il paragrafo 4.2.

Il 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 si applicano agli antagonisti beta-adrenergici in generale

Combinazioni non raccomandate:
Antiaritmici di classe I (chinidinina, idrochinidina, cibenzolina, flecainide, disopiramide, lidocaina, mexiletina, propafenone): può essere potenziato l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare e aumentato l'effetto inotropo negativo (vedere paragrafo 4.4).

Antagonisti dei canali del calcio tipo verapamil/diltiazem: influenza negativa sulla contrattilità e la conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con ß-bloccante può portare a profonda ipotensione e blocco atrio-ventricolare (vedere paragrafo 4.4).

Antiipertensivi che agiscono a livello centrale (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): l'uso concomitante di medicinali antiipertensivi che agiscono a livello centrale può peggiorare l'insufficienza cardiaca attraverso una diminuzione del tono centrale simpatico (riduzione della frequenza cardiaca e della portata cardiaca, vasodilatazione) (vedere paragrafo 4.4). Una improvvisa sospensione, in particolare prima

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dell'interruzione del beta-bloccante, può aumentare il rischio di "ipertensione da rimbalzo".

Combinazioni da usare con cautela:
Farmaci antiaritmici di classe III (amiodarone): l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato.

Anestetici - alogenati volatili: l'uso concomitante di antagonisti beta-adrenergici e anestetici può attenuare la tachicardia riflessa e aumentare il rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4). Come regola generale, evitare l'improvvisa interruzione del trattamento con beta-bloccanti. L'anestesista deve essere informato se il paziente sta assumendo il nebivololo.

Insulina e farmaci antidiabetici orali: anche se il nebivololo non influisce sul livello di glucosio, l'uso concomitante può mascherare alcuni sintomi di ipoglicemia (palpitazioni, tachicardia).

Baclofene (agente antispastico), amifostina (di supporto nella terapia antineoplastica): nell'utilizzo in associazione con antiipertensivi, è probabile un incremento della diminuzione della pressione sanguigna, pertanto il dosaggio della terapia antipertensiva deve essere modificato opportunamente.

Combinazioni da prendere in considerazione:
Glicosidi digitali: l'uso concomitante può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare. Gli studi clinici con il nebivololo non hanno mostrato alcuna evidenza clinica di un'interazione. Il nebivololo non influenza la cinetica della digossina.

Calcio antagonisti del tipo diidropiridina (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina): l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione, e non può essere escluso un aumento del rischio di un ulteriore deterioramento della funzionalità della pompa ventricolare nei pazienti con insufficienza cardiaca.

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

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): nessunaconseguenza sull'effetto del nebivololo di riduzione della pressione del sangue.

Farmaci simpaticomimetici: l'uso concomitante può contrastare l'effetto degli antagonisti beta adrenergici. I farmaci beta-adrenergici possono portare a un'attività alfa-adrenergica incontrastata dei farmaci simpaticomimetici con effetti sia alfa- sia beta-adrenergici (rischio di ipertensione, grave bradicardia e blocco cardiaco).

Interazioni farmacocinetiche
Poiché il metabolismo del nebivololo coinvolge l'isoenzima CYP2D6, la co-somministrazione di sostanze che inibiscono questo enzima, specialmente, paroxetina, fluoxetina, tioridazina e chinidina, può portare all'aumento dei livelli

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

plasmatici del nebivololo associato ad un aumentato rischio di bradicardia eccessiva ed eventi avversi.

La co-somministrazione di cimetidina aumenta i livelli plasmatici del nebivololo, senza modificare l'effetto clinico. La co-somministrazione della ranitidina non influisce sulla farmacocinetica del nebivololo. A condizione che Nordex venga preso con i pasti, e un antiacido fra i pasti, i due trattamenti possono essere prescritti insieme.

La combinazione di nebivololo e nicardipina aumenta leggermente i livelli plasmatici di entrambi i farmaci, senza cambiare l'effetto clinico. La co-somministrazione di alcol, furosemide o idroclorotiazide non ha effetto sulla farmacocinetica del nebivololo. Il nebivololo non influisce sulla farmacocinetica e farmacodinamica del warfarin.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza
Il nebivololo ha effetti farmacologici che possono risultare dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale, i beta- adrenocettori bloccanti riducono la perfusione placentare, che è stata associata al ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto o travaglio precoce. Gli effetti avversi (per es. ipoglicemia e bradicardia) possono verificarsi nel feto e nel neonato. Se il trattamento con beta-adrenocettori bloccanti è necessario, sono preferibili i beta1-adrenocettori bloccanti selettivi. Il nebivololo non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Se il trattamento con il nebivololo è considerato indispensabile, occorre monitorare il flusso sanguigno uteroplacentale e la crescita fetale. In caso di effetti dannosi sulla gravidanza o sul feto deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Il neonato deve essere strettamente monitorato. I sintomi di ipoglicemia e bradicardia sono generalmente previsti entro i primi 3 giorni.

Allattamento
Studi su animali hanno dimostrato che il nebivololo viene escreto nel latte materno. Non è noto se questo farmaco è escreto nel latte umano. Molti beta-bloccanti, in particolare i composti lipofilici come il nebivololo e i suoi metaboliti attivi, passano nel latte materno anche se in misura variabile. Quindi, l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione del nebivololo.

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 Nordex 5non influisce sulla funzione psicomotoria. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari si deve tenere presente che possono verificarsi occasionalmente capogiri e stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gli eventi avversi sono elencati separatamente per l'ipertensione e per l'insufficienza cardiaca cronica a causa delle differenze nel quadro patologico.

Ipertensione
Le reazioni avverse, che nella maggior parte dei casi sono di intensità lieve o moderata, sono riportate nella tabella sottostante, classificate per –sistemi e organi e elencate in ordine di frequenza:

Classificazione per Sistemi e organi	**Comune (≥1/100,< 1/10)**	**Non comune (≥1/1.000, <1/100)**	**Molto raro (≤1/10.000)**	**Non nota**
Disturbi del sistema immunitario				Edema angioneurotico, ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		Incubi, depressione		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri, parestesia		Sincope	
Patologie dell'occhio		Visione compromessa		
Patologie cardiache		Bradicardia, insufficienza cardiaca, rallentata conduzione AV/blocco-AV		
Patologie vascolari		Ipotensione, (aumento della) claudicazione intermittente		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Broncospasmo		
Patologie gastrointestinali	Costipazione, nausea, diarrea	Dispepsia, flatulenza, vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, esantema eritematoso	Psoriasi aggravata	Orticaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della		Impotenza		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

mammella				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza, edema			

Sono state segnalate anche le seguenti reazioni avverse con alcuni antagonisti beta-adrenergici: allucinazioni, psicosi, confusione, estremità fredde/cianotiche, fenomeno di Raynaud, occhi secchi e tossicità oculo- mucocutanea practololo-simile

Insufficienza cardiaca cronica
I dati sulle reazioni avverse in pazienti con insufficienza cardiaca cronica derivano da uno studio clinico, controllato verso placebo, relativo a 1067 pazienti che assumevano il nebivololo e 1061 pazienti che assumevano il placebo. In questo studio, un totale di 449 pazienti che assumeva il nebivololo (42,1%) ha segnalato reazioni avverse, con nesso di causalità almeno possibile, rispetto ai 334 pazienti trattati col placebo (31,5%). Le reazioni avverse più comunemente segnalate nei pazienti trattati con il nebivololo sono state bradicardia e capogiri, ed entrambe si sono manifestate nell'11% circa dei pazienti. Le corrispondenti frequenze nei pazienti trattati con placebo sono state del 2% e del 7% circa, rispettivamente.
Le seguenti incidenze sono state segnalate per le reazioni avverse (con nesso di causalità almeno possibile) considerate particolarmente rilevanti nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica:

- aggravamento dell'insufficienza cardiaca verificatosi nel 5,8% dei pazienti trattati con il nebivololo rispetto al 5,2% dei pazienti trattati col placebo.
- ipotensione posturale, riportata nel 2,1% dei pazienti trattati con il nebivololo rispetto all'1,0% dei pazienti trattati col placebo.
- Intolleranza al farmaco è stata riportata nel 1,6% dei pazienti trattati con il nebivololo rispetto allo 0,8% dei pazienti trattati col placebo.
- blocco atrio-ventricolare di primo grado, riportato nell'1,4% dei pazienti trattati con il nebivololo rispetto allo 0,9% dei pazienti trattati col placebo.
- edema degli arti inferiori, segnalato dall'1,0% dei pazienti trattati con il 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 e richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati riguardanti il sovradosaggio con il nebivololo.

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

Trattamento
In caso di sovradosaggio o ipersensibilità, il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione e curato in un reparto di terapia intensiva. Devono essere monitorati i livelli di glucosio nel sangue.
L'assorbimento di ogni residuo di farmaco ancora presente nel tratto gastro-intestinale può essere impedito con una lavanda gastrica e la somministrazione di carbone attivo ed un lassativo. Può essere necessaria la respirazione artificiale. Bradicardia o reazioni vagali estese devono essere trattate con somministrazione di atropina o metilatropina. Ipotensione e shock devono essere trattati con plasma/plasma sostituti e, se necessario, catecolamine. L'effetto beta-bloccante può essere neutralizzato con lenta somministrazione endovenosa di isoprenalina cloridrato, iniziando con una dose di circa 5 µg/minuto, o dobutamina, iniziando con una dose di 2,5 µg/minuto, finché non è stato ottenuto l'effetto desiderato. Nei casi refrattari, l'isoprenalina può essere combinata con dopamina. Se neanche questo dovesse produrre l'effetto desiderato, deve essere presa in considerazione la somministrazione endovenosa di glucagone 50-100 µg/kg endovena. Se richiesto, l'iniezione deve essere ripetuta entro un'ora, e può essere seguita -se richiesto- da un'infusione endovenosa di glucagone 70 µg/kg/h. In casi estremi di bradicardia resistente al trattamento, deve essere introdotto un pacemaker.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente 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). Esso unisce due attività farmacologiche:

- È un antagonista competitivo e selettivo del recettore beta: questo effetto è attribuito all'enantiomero SRRR (d-enantiomero).
- Ha lievi proprietà vasodilatatorie dovute ad una interazione con la via metabolica della L-arginina/ossido nitrico.

Dosi singole e ripetute di nebivololo riducono il ritmo cardiaco e la pressione sanguigna a riposo e durante l'esercizio fisico, sia in soggetti normotesi che in pazienti ipertesi. L'effetto antiipertensivo viene mantenuto durante il trattamento cronico. A dosi terapeutiche, il nebivololo è privo di antagonismo alfa-adrenergico. Durante il trattamento acuto e cronico con il nebivololo in pazienti ipertesi, la resistenza vascolare sistemica diminuisce. Nonostante la

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

riduzione del ritmo cardiaco, la riduzione del flusso cardiaco a riposo e durante l'esercizio fisico può essere limitata a causa di un aumento del volume del battito cardiaco. La rilevanza clinica di queste differenze emodinamiche, in confronto ad altri antagonisti dei recettori beta1, non è stata pienamente stabilita. Nei pazienti ipertesi, il nebivololo aumenta la risposta vascolare NO-mediata all'acetilcolina (Ach) che è ridotta in pazienti con disfunzione endoteliale. In uno studio clinico controllato verso placebo, per indagare eventi di mortalità/morbilità in 2128 pazienti ≥ 70 anni (età media 75,2 anni) con insufficienza cardiaca cronica stabile, con o senza frazione d'eiezione ventricolare sinistra compromessa (LVEF media:36 ± 12,3%, con la seguente distribuzione: LVEF meno del 35% nel 56% dei pazienti, LVEF tra 35% e 45% nel 25% dei pazienti e LVEF maggiore del 45% nel 19% dei pazienti) seguiti per un periodo medio di 20 mesi, il nebivololo, al massimo della terapia standard, ha prolungato significativamente il "*time to occurence*" dei decessi o delle ospedalizzazioni per motivi cardiovascolari (end-point primario di efficacia) con una riduzione del rischio relativo del 14% (riduzione assoluta: 4,2%). La riduzione del rischio si è sviluppata dopo 6 mesi di trattamento e si è mantenuta per tutta la durata del trattamento (durata media: 18 mesi). L'effetto del nebivololo era indipendente da età, sesso, o frazione d'eiezione ventricolare sinistra della popolazione di studio. Il beneficio su tutte le cause di mortalità non ha raggiunto la significatività statistica rispetto al placebo (riduzione assoluta: 2,3%). È stata osservata una riduzione di morte improvvisa nei pazienti trattati con il nebivololo (4,1% vs 6,6%, riduzione relativa del 38%). Esperimenti *in vitro* e *in vivo* su animali hanno mostrato che il nebivololo non ha alcuna attività simpaticomimetica intrinseca. Esperimenti in vitro e in vivo su animali hanno mostrato che il nebivololo a dosi farmaceutiche non ha alcuna azione stabilizzante di membrana. In volontari sani, il nebivololo non ha alcun effetto significativo sulla capacità o sulla durata dell'esercizio massimo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Entrambi gli enantiomeri del nebivololo sono rapidamente assorbiti dopo somministrazione orale. L'assorbimento del nebivololo non è influenzato dal cibo; il nebivololo può essere somministrato durante o dopo i pasti. Il nebivololo viene ampiamente metabolizzato, parzialmente a idrossi-metaboliti attivi. Il nebivololo viene metabolizzato per idrossilazione aliciclica e aromatica, N-dealchilazione e glucuronidazione; in aggiunta, si formano i glucuronidi degli idrossi-metaboliti. Il metabolismo del nebivololo attraverso idrossilazione aromatica è soggetto al polimorfismo ossidativo genetico CYP2D6-dipendente. La biodisponibilità orale del nebivololo è del 12% circa nei metabolizzatori veloci ed è potenzialmente totale nei metabolizzatori lenti. Allo stato stazionario e allo stesso livello di dose, la concentrazione plasmatica massima del nebivololo immodificato è circa 23 volte più alta nei metabolizzatori lenti rispetto ai metabolizzatori rapidi. Quando si considerano il farmaco immodificato ed i metaboliti attivi insieme, la differenza nelle concentrazioni plasmatiche massime va da 1,3 a 1,4 volte. A causa della variazione nella velocità di metabolismo, la dose di nebivololo deve essere sempre aggiustata secondo le necessità individuali del paziente: i metabolizzatori lenti quindi possono necessitare di dosi più basse. Nei metabolizzatori rapidi, le emivite di eliminazione degli enantiomeri del nebivololo sono di 10 ore circa. Nei metabolizzatori lenti, esse sono 3-5 volte più lunghe. Nei metabolizzatori rapidi,

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

i livelli plasmatici dell'enantiomero RSSS sono leggermente più alti di quelli dell'enantiomero SRRR. Nei metabolizzatori lenti, questa differenza è maggiore. Nei metabolizzatori rapidi, le emivite di eliminazione degli idrossimetaboliti di entrambi gli enantiomeri sono di 24 ore circa, e sono circa due volte più lunghe nei metabolizzatori lenti. I livelli plasmatici allo stato stazionario nella maggior parte dei soggetti (metabolizzatori rapidi) vengono raggiunti entro 24 ore per il nebivololo ed entro pochi giorni per gli idrossi-metaboliti. Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionate rispetto alla dose- fra 1 e 30 mg. La farmacocinetica del nebivololo non è influenzata dall'età.
Nel plasma, entrambi gli enantiomeri del nebivololo sono prevalentemente legati all'albumina. Il legame alle proteine plasmatiche è del 98,1% per SRRR-nebivololo e 97,9% per RSSS- nebivololo. Una settimana dopo la somministrazione, il 38% della dose viene escreta nelle urine ed il 48% nelle feci. L'escrezione urinaria del nebivololo immodificato è meno dello 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, potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Sodio croscarmelloso
Macrogol 6000
Lattosio monoidrato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVDC-Alluminio (di 7 compresse).
Confezione: Blister: 28 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Polifarma S.p.A. Viale dell’Arte, 69 - 00144 - Roma

8. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.: 042479016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’ AUTORIZZAZIONE

21 Febbraio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/10/2016

Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).