

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nobistar 5 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Nobistar 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 Nobistar 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. Pertanto la somministrazione di Nobistar 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 Nobistar nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita. 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 Nobistar.

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 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, la dose raggiunta può essere anche diminuita 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, la dose deve essere gradualmente ridotta, 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  $\geq 250 \mu\text{mol/l}$ ). 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 Nobistar 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 Nobistar nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita. 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 scompenso cardiaco che richiedono terapia inotropica per via endovenosa.

Inoltre, come per gli altri beta-bloccanti, Nobistar 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 con 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 nebulololo associata a calcio antagonisti 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*

Nobistar, nei pazienti diabetici, non interferisce con la glicemia. Tuttavia si deve usare con attenzione nei pazienti diabetici in quanto il nebulololo 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 nebivololo 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 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 ed 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 Nobistar da parte del paziente.

*Insulina e farmaci antidiabetici orali:* nonostante il neivololo 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 neivololo non hanno fornito alcuna evidenza clinica di interazione. Il neivololo 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 neivololo.

*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 neivololo 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 neivololo, associato all'aumento del rischio di eccessiva bradicardia ed eventi avversi.

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

Se Nobistar 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 di neivololo con 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 di nebivololo.

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

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

##### Gravidanza

Il nebivololo 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 nebivololo non deve essere usato in gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Se si ritiene necessario il trattamento con nebivololo, 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 nebivololo 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 nebivololo 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 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 Nobistar 5 mg non ha effetti sulla funzione psicomotoria. Durante la guida di veicoli o l'impiego di macchinari deve tenere presente che occasionalmente si possono verificare capogiri 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 (≥1/100 a <1/10)	Non comune (≥1/1000 a ≤ 1/100)	Molto raro (≤ 1/10.000)	Non nota
Disturbi del				Edema

sistema immunitario				angioneurotico, ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		Incubi; depressione		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri, parestesia		Sincope	
Patologie dell'occhio		Compromissione della capacità visiva		
Patologie cardiache		Bradycardia, 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, con alcuni antagonisti beta-adrenergici, sono state riportate le seguenti reazioni avverse: allucinazioni, psicosi, confusione, estremità fredde/cianotiche, fenomeno di Raynaud, secchezza agli occhi e tossicità oculo-muco-cutanea prattololo 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 neivololo e 1061 pazienti trattati con placebo. In questo studio un totale di 449 pazienti trattati con neivololo (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 neivololo sono state bradicardia e capogiri, 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 neivololo rispetto al 5,2% dei pazienti trattati con placebo.
- Ipotensione posturale è stata riportata nel 2,1% dei pazienti trattati con neivololo rispetto all'1,0% dei pazienti trattati con placebo.
- Intolleranza al farmaco si è manifestata nell'1,6% dei pazienti trattati con neivololo 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 neivololo rispetto allo 0,9% dei pazienti trattati con placebo.
- Edema agli arti inferiori è stato riportato dall'1,0% dei pazienti trattati con neivololo 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

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio con Nobistar.

##### *Sintomi*

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

##### *Trattamento*

In caso di sovradosaggio o di ipersensibilità il paziente deve essere tenuto sotto stretta sorveglianza e deve essere trattato in un reparto di terapia intensiva. Si devono controllare 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 devono essere trattate con somministrazione di atropina o metilatropina. L'ipotensione e lo shock devono essere 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 µg/minuto o di dobutamina con dose iniziale di 2,5 µg/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 µg/kg e.v. di glucagone. Se necessario, l'iniezione va ripetuta entro un'ora per essere seguita - eventualmente - da un'infusione e.v. di glucagone 70 µg/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 è attribuito all'enantiomero SRRR (d-enantiomero).
- è dotato di lievi proprietà vasodilatatorie dovute all'interazione con la via L-arginina/ossido nitrico.

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, 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), risposta 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 tale per tutta la durata dello stesso (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 neбивололо è privo di attività simpaticomimetica intrinseca.

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

In volontari sani, il neбивололо 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 neбивололо abbia un effetto negativo sulla funzione erettile.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Il neбивололо viene ampiamente metabolizzato, in parte in idrossi-metaboliti attivi. Il neбивололо 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 del 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 vengono considerate la somma delle concentrazioni del farmaco immodificato e dei metaboliti attivi, la differenza delle concentrazioni plasmatiche di picco è di 1,3-1,4 volte. A causa della variabilità nella velocità del metabolismo, la dose di Nobistar 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 metabolizzatori lenti.

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  
croscaramellosa 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 (blister in PVC/Alluminio).  
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**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
Avenue de la Gare 1  
L 1611 Lussemburgo.

*Concessionario per la vendita :*

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A.  
Milanofiori - Strada 6 - Edificio L - Rozzano (MI)

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

AIC n. 035780016 "5 mg compresse" 7 compresse in blister PVC/Al  
AIC n. 035780028 "5 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/Al  
AIC n. 035780030 "5 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/Al

AIC n. 035780042 "5 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/ Al  
AIC n. 035780055 "5 mg compresse" 50 compresse in blister PVC/Al  
AIC n. 035780067 "5 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/Al  
AIC n. 035780079 "5 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/Al  
AIC n. 035780081 "5 mg compresse" 500 compresse in blister PVC/Al  
AIC n. 035780093 "5 mg compresse" 90 compresse in blister PVC/Al

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

Data di prima autorizzazione: 18 aprile 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco