

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nebivololo Teva 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti: 85,96 mg di lattosio monoidrato/compressa

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa bianca, rotonda, biconvessa, incisa a croce su un lato, con un diametro di circa 9 mm.

La compressa può essere divisa in quarti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione essenziale

Insufficienza cardiaca cronica

Trattamento dell'insufficienza cardiaca stabile, lieve e moderata in aggiunta a terapie standard in pazienti anziani di 70 anni o più.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

Adulti

La dose è una compressa (5mg) al giorno, preferibilmente alla stessa ora della giornata.

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 agenti antiipertensivi

I beta-bloccanti possono essere usati da soli o contemporaneamente ad altri agenti antiipertensivi.

Fino ad ora, è stato osservato un effetto antiipertensivo aggiuntivo solo quando Nebivololo Teva 5 mg è associato a 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 di Nebivololo Teva in questi pazienti è controindicato.

Anziani

In pazienti di 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 di 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. Pertanto l'uso in bambini ed adolescenti non è raccomandato.

Insufficienza cardiaca cronica

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.

I pazienti devono avere insufficienza cardiaca stabile senza insufficienza acuta durante le ultime sei settimane. Si raccomanda che lo specialista che segue il trattamento sia esperto nel trattamento di 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 ultime due settimane prima dell'inizio del trattamento con Nebivololo Teva.

L'aumento della dose iniziale deve essere fatto secondo le seguenti fasi a 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, frequenza cardiaca, disturbi della conduzione, segni di peggioramento dell'insufficienza cardiaca) resti 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 poco per volta e ristabilita come appropriato.

Durante la fase di aggiustamento della dose, in caso di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o intolleranza, si raccomanda come prima cosa di ridurre la dose di nebulolo, o interromperla immediatamente se necessario (in caso di ipotensione grave, peggioramento dell'insufficienza cardiaca con edema polmonare acuto, shock cardiogeno, bradicardia sintomatica o blocco AV).

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con il nebulolo è generalmente un trattamento a lungo termine.

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

Pazienti con insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento di dose nell'insufficienza renale da lieve a moderata, poiché l'aumento del dosaggio alla massima dose tollerata è aggiustata individualmente. Non c'è alcuna esperienza in pazienti con insufficienza renale grave (creatinina sierica $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Quindi, l'uso di nebulolo in questi pazienti non è raccomandato.

Pazienti con insufficienza epatica

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

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento di dose poiché l'aumento del dosaggio alla massima dose tollerata è aggiustato individualmente.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi su bambini ed adolescenti. Pertanto l'uso in bambini ed adolescenti non è raccomandato.

Modo di somministrazione

La compressa o sue parti deve essere deglutita con una sufficiente quantità di liquido (per es. un bicchiere d'acqua). La compressa può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
 - insufficienza epatica o compromissione della funzione epatica.
 - insufficienza cardiaca acuta, shock cardiogeno o episodi di scompenso cardiaco che richiedono terapia inotropica infusioneale.

Inoltre, come per altri agenti beta-bloccanti, il nebivololo è controindicato in:

- Sindrome del nodo del seno, incluso blocco seno-atriale.
- Blocco cardiaco di secondo e terzo grado (senza pacemaker).
- Anamnesi di broncospasmo e asma bronchiale.
- Malattia polmonare ostruttiva cronica grave.
- Feocromocitoma non trattato.
- Acidosi metabolica.
- Bradicardia (frequenza cardiaca < 60 bpm prima di iniziare la terapia).
- Ipotensione (pressione sanguigna sistolica < 90 mmHg)
- Gravi disturbi circolatori periferici.
- Combinazione di floctafenina e sultopride (vedi anche paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Vedi anche paragrafo 4.8 *Effetti indesiderati*.

Le seguenti avvertenze e precauzioni si applicano agli antagonisti beta adrenergici in generale.

Anestesia

Il prolungamento del beta blocco riduce il rischio di aritmie durante l'induzione e l'intubazione. Qualora in previsione di un intervento chirurgico si interrompa il beta blocco, la terapia con antagonisti beta adrenergici deve essere interrotta da almeno 24 ore.

Va usata particolare attenzione nell'uso di certi farmaci anestetici che possono causare 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 vanno usati in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia non trattata fino a quando le loro condizioni non si sono stabilizzate.

In pazienti con patologia cardiaca *ischemica*, il trattamento con gli antagonisti beta adrenergici 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 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 cautela:

- in pazienti con patologie circolatorie periferiche (sindrome o malattia 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 beta-bloccanti 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 di neivololo con antagonisti dei canali del calcio del tipo di verapamil e diltiazem, con farmaci antiaritmici di classe I, e con farmaci antiipertensivi che agiscono a livello centrale, generalmente non è raccomandata, per i dettagli si prega consultare paragrafo 4.5.

Metabolismo e Sistema endocrino

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

Gli agenti bloccanti beta-adrenergici possono mascherare i sintomi di tachicardia in corso di ipertiroidismo. La brusca sospensione del trattamento può intensificare questi 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 storia di psoriasi devono assumere gli antagonisti beta adrenergici solo dopo attenta valutazione.

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

I beta-bloccanti possono causare riduzione della lacrimazione.

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

L'inizio del trattamento dell'Insufficienza Cardiaca Cronica con neivololo necessita di regolare monitoraggio. Per la posologia e il modo di somministrazione si prega consultare il paragrafo 4.2. L'interruzione del trattamento non deve avvenire bruscamente se non chiaramente indicato. Per ulteriori informazioni si prega consultare il paragrafo 4.2.

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 controindicate:

Floctafenina (FANS): i beta bloccanti possono impedire la reazione compensatoria cardiovascolare associata all'ipotensione o shock che possono essere indotti dalla floctafenina.

Sultopride (antipsicotico): il neivololo non deve essere somministrato contemporaneamente a sultopride poiché c'è un aumentato rischio di aritmia ventricolare.

Combinazioni non raccomandate:

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

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

Antiipertensivi agenti a livello centrale (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): l'uso contemporaneo di farmaci antiipertensivi agenti a livello centrale può peggiorare l'insufficienza cardiaca attraverso una diminuzione del tono centrale simpatico (riduzione del ritmo cardiaco e del flusso cardiaco, vasodilatazione) (vedere paragrafo 4.4). Una improvvisa astensione, particolarmente prima dell'interruzione del beta-bloccante, può aumentare il rischio di "ipertensione di rimbalzo".

Combinazioni da usare con cautela:

Farmaci antiaritmici di classe III (Amiodarone): l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato.

Anestetici- volatili/alogenati: l'uso contemporaneo 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 astensione del trattamento con beta-bloccanti. L'anestesista deve essere informato quando il paziente assume Nebivololo Teva.

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

Baclofen (agente antispastico), amifostina (antineoplastico aggiunto): l'uso contemporaneo con antiipertensivi è probabile che aumenti la caduta della pressione sanguigna, quindi il dosaggio di medicinale antiipertensivo deve essere aggiustato di conseguenza.

Meflochina (farmaco antimalarico): teoricamente la co-somministrazione di agenti bloccanti β -adrenergici potrebbe contribuire al prolungamento dell'intervallo QTc.

Combinazioni da prendere in considerazione:

Glucosidi digitalici: l'uso contemporaneo può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare. Le sperimentazioni cliniche con neбивололо non hanno mostrato evidenza clinica di un'interazione. Nebivololo non influenza la cinetica della digossina.

Calcio antagonisti del tipo diidropiridina (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina): l'uso

contemporaneo 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), nitrati organici come anche altri agenti antiipertensivi: l'uso contemporaneo può aumentare l'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti (effetto additivo).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): nessuna conseguenza sull'effetto di riduzione della pressione del sangue del neбиволоlo. Si prega di notare che piccole dosi antitrombotiche giornaliere di acido acetilsalicilico (per es. 50 o 100 mg) possono essere usate senza pericolo con Nebivololo Teva.

Agenti simpaticomimetici: l'uso contemporaneo può contrapporsi all'effetto degli antagonisti beta-adrenergici. Gli agenti beta-adrenergici possono portare ad un'attività alfa-adrenergica incontrastata degli agenti simpaticomimetici con effetti sia alfa- sia beta-adrenergici (rischio di ipertensione, grave bradicardia e blocco cardiaco).

Interazioni farmacocinetiche

Poiché il metabolismo del neбиволоlo coinvolge l'isoenzima CYP2D6, la co-somministrazione di sostanze che inibiscono questo enzima, specialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina, chinidina, terbinafina, bupropione, cloroquina e levomepromazina può portare all'aumento dei livelli plasmatici di neбиволоlo associato ad un aumentato rischio di bradicardia eccessiva ed eventi avversi.

La co-somministrazione di cimetidina aumenta i livelli plasmatici di neбиволоlo, senza cambiamento dell'effetto clinico. La co-somministrazione della ranitidina non influisce sulla farmacocinetica del neбиволоlo. A condizione che Nebivololo Tevavenga preso con il pasto, e un antiacido fra i pasti, i due trattamenti possono essere prescritti insieme.

La combinazione di neбиволоlo 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 influisce sulla farmacocinetica del neбиволоlo. Nebivololo non influisce sulla farmacocinetica e farmacodinamica del warfarin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il neбиволоlo ha effetti *farmacologici* che possono causare effetti dannosi durante la gravidanza e/o al feto/neonato. In generale, i beta-adrenocettori bloccanti riducono la perfusione placentare, che è stata

associata a 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 beta 1-adrenocettori bloccanti selettivi.

Il nebivololo non deve essere usato durante la gravidanza se non chiaramente necessario. Se il trattamento con nebivololo è considerato necessario, il flusso sanguigno uteroplacentale e la crescita fetale devono essere monitorati. In caso di effetti dannosi sulla gravidanza o sul feto deve essere considerato 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 animali hanno mostrato che nebivololo viene escreto nel latte materno. Non si sa se questo farmaco è escreto nel latte umano. Molti beta-bloccanti, in particolare i composti lipofilici come 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 eseguiti studi sugli effetti di nebivololo sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Studi farmacodinamici hanno dimostrato che nebivololo non ha effetti sulla funzione psicomotoria. Alcuni pazienti possono sperimentare effetti avversi (vedere paragrafo 4.8) che sono per lo più dovuti alla riduzione della pressione sanguigna, come capogiri e indebolimento. Se ciò accade, ci si deve astenere dalla guida e da altre attività che richiedono attenzione. Questi effetti si manifestano più probabilmente dopo l'inizio del trattamento o dopo aumenti di dose.

4.8 Effetti indesiderati

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

Ipertensione

Le reazioni avverse segnalate, che nella maggior parte dei casi sono di intensità da lieve a moderata, sono elencate nella tabella sottostante, classificate per classe sistemica-organica e ordinate per frequenza:

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Edema angioneurot

				co, ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		Incubi, depressione		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri, parestesia		sincope	
Patologie dell'occhio		Visione compromessa		
Patologie cardiache		Bradycardia, insufficienza cardiaca, rallentata conduzione AV blocco-AV		
Patologie vascolari		Ipotensione, (aumento della) claudicatio 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 mammella		Impotenza		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza, edema			

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate anche con alcuni antagonisti beta adrenergici: allucinazioni, psicosi, confusione, estremità fredde/cianotiche, fenomeno di Raynaud, occhi secchi e tossicità oculomucocutanea practololo-simile.

I beta-bloccanti possono causare diminuzione della lacrimazione.

Insufficienza cardiaca cronica

I dati sulle reazioni avverse in pazienti con insufficienza cardiaca cronica sono disponibili da una sperimentazione clinica placebo-controllata riguardante 1067 pazienti che prendevano nebivololo e 1061 pazienti che prendevano il placebo. In questo studio, un totale di 449 pazienti trattati con nebivololo (42,1%) hanno riportato reazioni avverse, almeno in qualche modo casualmente collegate rispetto ai 334 pazienti trattati

col placebo (31,5%). Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti con nebivololo erano bradicardia e vertigini, entrambi manifestati in circa 11% dei pazienti. Le frequenze corrispondenti fra pazienti con placebo erano circa il 2% e il 7%, rispettivamente.

Le seguenti incidenze erano riportate per le reazioni avverse (almeno in qualche modo farmaco-correlate) che sono considerate specificamente rilevanti nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica:

- L'aggravamento dell'insufficienza cardiaca verificatosi nel 5,8% dei pazienti con nebivololo rispetto al 5,2% dei pazienti col placebo.
- Ipotensione posturale è stata riportata nel 2,1% dei pazienti con nebivololo rispetto al 1,0% dei pazienti col placebo.
- L'intolleranza al farmaco è stata riportata nel 1,6% dei pazienti con nebivololo rispetto allo 0,8% dei pazienti col placebo.
- Blocco atrio-ventricolare di primo grado è stato riportato nell'1,4% dei pazienti con nebivololo rispetto allo 0,9% dei pazienti col placebo.
- Edema degli arti inferiori sono stati riportati dall'1,0% dei pazienti con nebivololo rispetto allo 0,2% dei pazienti col placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo 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/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati riguardanti il sovradosaggio con 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 glicemia. L'assorbimento di qualunque 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 e intense reazioni vagali devono essere trattate con somministrazione di atropina o metilatropina. Ipotensione e shock devono essere trattati con sostituti plasma/plasma 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, finchè 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

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 beta-recettore antagonista competitivo e selettivo: questo effetto è attribuito all'enantiomero SRRR (d-enantiomero).
- Ha proprietà di lieve vasodilatazione dovuta ad una interazione con la via metabolica della L-arginina/ossido nitrico.

Effetti farmacodinamici

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 nebivololo in pazienti ipertesi, la resistenza vascolare sistemica diminuisce. Nonostante la 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 non è stata pienamente stabilita, in confronto ad altri recettori beta 1-antagonisti.

Nei pazienti ipertesi, il nebivololo aumenta la risposta vascolare NO-mediata all'acetilcolina (Ach) che è ridotta in pazienti con disfunzione endoteliale.

Efficacia e sicurezza clinica

In una sperimentazione mortalità/morbilità, placebo-controllata condotta in 2128 pazienti \geq 70 anni (età media 75,2 anni) con insufficienza cardiaca cronica con o senza frazione d'eiezione ventricolare sinistra compromessa (LVEF media: $36 \pm 12.3\%$, con la seguente distribuzione: LVEF meno del 35% nel 56% dei pazienti, LVEF fra 35% e 45% nel 35% dei pazienti e LVEF maggiore del 45% nel 19% dei pazienti) seguita per un periodo medio di 20 mesi, il nebivololo, al massimo della terapia standard, ha prolungato significativamente il tempo di manifestazione di decessi od ospedalizzazioni per motivi cardiovascolari (end-point primario per efficacia) con una riduzione di rischio relativa del 14% (riduzione assoluta: 4,2%). La riduzione di 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, genere o frazione d'eiezione ventricolare sinistra della popolazione di studio. Il beneficio su tutte le cause di mortalità non ha raggiunto un significato statistico rispetto al placebo (riduzione assoluta: 2,3%).

È stata osservata una riduzione di morte improvvisa nei pazienti trattati con 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 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

Il nebivololo è un beta-bloccante lipofilo, cardioselettivo senza ISA o proprietà stabilizzante di membrana (l-enantiomero). Ha anche un effetto vasodilatatore mediato dall'ossido nitrico (d-enantiomero).

Assorbimento

Entrambi gli enantiomeri del nebivololo sono rapidamente assorbiti dopo somministrazione orale. L'assorbimento del nebivololo non è influenzato dal cibo; nebivololo può essere dato con o senza pasti.

Biotrasformazione

Il nebivololo è ampiamente metabolizzato, parzialmente in idrossi-metaboliti attivi. Il nebivololo viene metabolizzato per idrossilazione alidica e aromatica, N-dealchilazione e glucuronizzazione; 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 circa del 12% nei metabolizzatori veloci ed è potenzialmente completa nei metabolizzatori lenti. Allo steady state e allo stesso livello di dose, la concentrazione plasmatica massima del nebivololo non modificato è circa 23 volte più alta nei metabolizzatori deboli rispetto ai metabolizzatori forti. Quando il farmaco non modificato più i metaboliti attivi vengono considerati, la differenza nelle concentrazioni plasmatiche massime è da 1,3 a 1,4 volte. A causa della variazione nella velocità di metabolismo, la dose di **Nebivololo Teva** deve essere sempre aggiustata secondo le necessità individuali del paziente: i metabolizzatori deboli quindi possono necessitare di dosi più basse.

Inoltre, la dose deve essere aggiustata per i pazienti con oltre 65 anni, pazienti con insufficienza renale e pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

Nei metabolizzatori veloci, le emivite di eliminazione degli enantiomeri del nebivololo sono di circa 10 ore. Nei metabolizzatori lenti, le stesse sono 3-5 volte più lunghe. Nei metabolizzatori veloci, i livelli plasmatici dell'enantiomero R_{SSS} sono leggermente più alti di quelli dell'enantiomero S_{RRR}. Nei metabolizzatori lenti, questa differenza è più ampia. Nei metabolizzatori veloci, le emivite di eliminazione degli idrossimetaboliti di entrambi gli enantiomeri sono circa 24 ore, e sono circa due volte più lunghe nei metabolizzatori lenti.

I livelli plasmatici allo steady-state nella maggior parte dei soggetti (metabolizzatori veloci) vengono raggiunti entro 24 ore per il nebivololo ed entro pochi giorni per gli idrossi-metaboliti. Le concentrazioni plasmatiche sono dose-proporzionali fra 1 e 30 mg. La farmacocinetica del nebivololo non è influenzata dall'età.

Distribuzione

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

Il legame a proteine plasmatiche è del 98,1% per S_{RRR}-nebivololo e 97,9% per R_{SSS}-nebivololo.

Il volume di distribuzione è fra 10,1 e 39,4 l/kg.

Eliminazione

Una settimana dopo la somministrazione, il 38% della dose viene escreta nelle urine ed il 48% nelle feci. L'escrezione urinaria del nebivololo non modificato è meno dello 0,5% della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici 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

Lattosio monoidrato,
Crospovidone Tipo A,
Polossamero 188,
Povidone K 30,
Cellulosa Microcristallina,
Magnesio Stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

36 mesi

6.4 precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono disponibili in blister di PVC/PE/PVDC//AL da 7, 10 e 14.

Confezioni: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120 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

Teva Italia S.r.l., Via Messina 38, 20154 Milano, Italia

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 038022012 "5 mg compresse" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 038022024 "5 mg compresse" 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 038022036 "5 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 038022048 "5 mg compresse" 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 038022051 "5 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 038022063 "5 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 038022075 "5 mg compresse" 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 038022087 "5 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 038022099 "5 mg compresse" 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 038022101 "5 mg compresse" 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 038022113 "5 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 038022125 "5 mg compresse" 120 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

05 luglio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO