RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nebivololo Teva Italia 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: 142,21 mg di lattosio monoidrato/compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa circolare biconvessa di colore bianco-biancastro, con linee di divisione in quarti su un lato e lisce sull'altro. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Ipertensione

Adulti

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

L'effetto ipotensivo si palesa dopo 1-2 settimane di trattamento. In alcuni casi, l'effetto ottimale si raggiunge solo dopo 4 settimane.

Associazione con altri antipertensivi

I beta-bloccanti possono essere usati da soli o in associazione con altri antipertensivi. Ad oggi, è stato osservato un effetto antipertensivo addizionale solo quando nebivololo viene associato a idroclorotiazide 12,5-25 mg.

Pazienti con insufficienza renale

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2018
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).

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

Pazienti con insufficienza epatica

I dati nei pazienti con insufficienza epatica o funzionalità epatica compromessa sono limitati. Pertanto, l'uso di Nebivololo Teva Italia in questi pazienti è controindicato.

Anziani

Nei pazienti di età superiore ai 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, in considerazione dell'esperienza limitata nei pazienti di età superiore ai 75 anni, è necessaria cautela e questi pazienti devono essere monitorati attentamente.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati studi in bambini e adolescenti. Pertanto, l'uso nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato.

Insufficienza cardiaca cronica (ICC)

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile deve essere iniziato con una titolazione in aumento graduale del dosaggio, fino al raggiungimento della dose di mantenimento individuale ottimale.

I pazienti devono avere avuto un'insufficienza cardiaca cronica stabile senza insufficienza acuta nelle ultime sei settimane. Il medico curante deve avere esperienza nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

Per i pazienti che ricevono una terapia cardiovascolare farmacologica comprendente diuretici e/o digossina e/o ACE-inibitori e/o antagonisti dell'angiotensina II, la somministrazione di questi farmaci deve essere stabilizzata nelle due settimane precedenti all'inizio del trattamento con nebivololo.

La titolazione in aumento iniziale deve essere effettuata osservando le fasi seguenti a intervalli di 1-2 settimane sulla base della tollerabilità del paziente:

1,25 mg di nebivololo, da aumentare a 2,5 mg di nebivololo una volta al giorno, quindi a 5 mg una volta al giorno e poi 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 aumento della dose devono essere effettuati dietro supervisione di un medico esperto nell'arco di un periodo di almeno 2 ore, per assicurarsi che lo stato clinico (soprattutto per quanto riguarda pressione arteriosa, frequenza cardiaca, disturbi della conduzione, segni di peggioramento dell'insufficienza cardiaca) rimanga stabile.

La comparsa di eventi avversi può impedire che tutti i pazienti vengano trattati con la dose massima raccomandata. Se necessario, la dose raggiunta può anche essere diminuita gradualmente e reintrodotta come appropriato.

Durante la fase di titolazione, in caso di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o di intolleranza, si consiglia di diminuire la dose di nebivololo o di sospendere immediatamente la somministrazione, se necessario (in caso di grave ipotensione, peggioramento dell'insufficienza cardiaca con edema polmonare acuto, shock cardiogeno, bradicardia sintomatica o blocco AV).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2018

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).

La terapia dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con nebivololo è generalmente un trattamento a lungo termine.

Non è raccomandato sospendere improvvisamente il trattamento con nebivololo, poiché questo potrebbe portare a un peggioramento transitorio dell'insufficienza cardiaca. Se è necessario sospendere la terapia, la dose deve essere diminuita gradualmente dividendola in metà ogni settimana.

Pazienti con insufficienza renale

Non è necessario alcun adeguamento della dose in caso di insufficienza renale da lieve a moderata, in quanto la titolazione in aumento fino al massimo della dose viene adeguata individualmente. Non vi è esperienza nei pazienti con insufficienza renale grave (creatinina nel siero ≥ 250 µmol/L). Pertanto, l'uso di nebivololo in questi pazienti non è raccomandato.

Pazienti con insufficienza epatica

I dati nei pazienti con insufficienza epatica sono limitati. Pertanto, l'uso di nebivololo in questi pazienti è controindicato.

Anziani

Non è necessario alcun adeguamento della dose, in quanto la titolazione in aumento fino alla dose massima tollerata viene adeguata individualmente.

Non sono disponibili dati in bambini e adolescenti. Pertanto, l'uso nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato.

Modo di somministrazione:

Per somministrazione orale. La compressa deve essere ingerita con una quantità di liquido sufficiente (ad es. un bicchiere d'acqua). La compressa può essere presa 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 funzionalità epatica compromessa.
- Insufficienza cardiaca acuta, shock cardiogeno o episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono una terapia inotropa per via endovenosa (e.v.).

Inoltre, come con altri beta-bloccanti, nebivololo è controindicato in caso di:

- malattia del nodo del seno, blocco seno-atriale compreso;
- blocco atrio ventricolare di secondo e terzo grado (senza un pacemaker);
- storia di broncospasmo e asma bronchiale;
  - broncopneumopatia cronica ostruttiva grave
- feocromocitoma non trattato;
- acidosi metabolica;
- bradicardia (frequenza cardiaca < 60 bpm prima di iniziare la terapia);
- ipotensione (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg);
- disturbi della circolazione periferica gravi;
- associazioni con floctafenina e sultopride (vedere anche il paragrafo 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2018
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).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Vedere anche il paragrafo 4.8. Effetti indesiderati

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

Anestesia

Il proseguimento del beta-blocco diminuisce il rischio di aritmie durante induzione e intubazione. Se il beta-blocco viene interrotto in preparazione a un intervento chirurgico, l'antagonista beta-adrenergico deve essere sospeso almeno 24 ore prima.

Prestare cautela con gli anestetici che possono causare depressione miocardica. Il paziente può essere protetto nei confronti di reazioni vagali mediante somministrazione di atropina per endovena.

Patologie cardiovascolari

In generale, gli antagonisti beta-adrenergici non devono essere usati nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (ICC) non trattata, salvo che la loro condizione sia stata stabilizzata.

Nei pazienti con cardiopatia ischemica, il trattamento con un antagonista beta-adrenergico deve essere sospeso gradualmente, vale a dire nell'arco di 1-2 settimane. Se necessario, iniziare contemporaneamente una terapia sostitutiva per evitare l'esacerbazione dell'angina pectoris.

Gli antagonisti beta-adrenergici possono indurre bradicardia: se la frequenza del polso diminuisce al di sotto di 50-55 bpm a riposo e/o se il paziente manifesta sintomi che suggeriscono una bradicardia, il dosaggio deve essere ridotto.

Gli antagonisti beta-adrenergici devono essere usati con cautela:

- nei pazienti con disturbi della circolazione periferica (malattia o sindrome di Raynaud, claudicazione intermittente), in quanto questi disturbi potrebbero aggravarsi;
- nei pazienti con blocco atrio ventricolare di primo grado, a causa dell'effetto negativo dei beta-bloccanti sul tempo di conduzione;
- nei pazienti con angina di Prinzmetal, a causa della vasocostrizione delle arterie coronarie mediata dai recettori alfa senza opposizione: gli antagonisti beta-adrenergici possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina.

L'associazione di nebivololo con calcioantagonisti del tipo di verapamil e diltiazem, con farmaci antiaritmici di Classe I e con antipertensivi ad azione centrale non è generalmente raccomandato; per i dettagli, vedere il paragrafo 4.5.

Patologie metaboliche/endocrinologiche

Il nebivololo non influisce sui livelli glicemici nei pazienti diabetici. Tuttavia, occorre prestare attenzione nei pazienti diabetici, in quanto nebivololo può mascherare alcuni sintomi di ipoglicemia (tachicardia, palpitazioni).

I beta-bloccanti adrenergici possono mascherare i sintomi di tachicardia nell'ipertiroidismo. L'interruzione improvvisa può intensificare i sintomi.

Patologie respiratorie

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2018
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).

Nei pazienti che soffrono di disturbi polmonari ostruttivi cronici, gli antagonisti beta-adrenergici devono essere usati con cautela in quanto possono aggravare la costrizione delle vie aeree.

Altro

I pazienti con una storia di psoriasi devono assumere antagonisti beta-adrenergici solo dopo attenta considerazione.

Gli antagonisti beta-adrenergici possono aumentare la sensibilità agli allergeni e la gravità delle reazioni anafilattiche.

L'inizio del trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica con nebivololo richiede un monitoraggio regolare. Per la posologia e il metodo di somministrazione, vedere il paragrafo 4.2. La sospensione del trattamento non deve essere improvvisa, salvo chiare indicazioni. Per ulteriori informazioni, vedere il paragrafo 4.2.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche:

Le interazioni seguenti si applicano in generale agli antagonisti beta-adrenergici.

Associazioni controindicate:

Floctafenina (FANS): i beta-bloccanti possono impedire le reazioni cardiovascolari compensatorie associate a ipotensione o shock che possono essere indotte da floctafenina.

Sultopride (antipsicotico): nebivololo non deve essere somministrato in concomitanza con sultopride, in quanto sussiste un rischio aumentato di aritmia ventricolare.

Associazioni non raccomandate:

Antiaritmici di Classe I (chinidina, idrochinidina, cibenzolina, flecainide, disopiramide, lidocaina, mexiletina, propafenone): l'effetto sul tempo di conduzione atrioventricolare potrebbe essere potenziato e l'effetto inotropo negativo potrebbe aumentare (vedere il paragrafo 4.4).

Calcioantagonisti del tipo di verapamil/diltiazem : influenza negativa sulla contrattilità e sulla conduzione atrioventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con beta-bloccanti può portare a ipotensione profonda e blocco atrioventricolare (vedere il paragrafo 4.4).

Antipertensivi ad azione centrale (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidine): l'uso concomitante di antipertensivi ad azione centrale può peggiorare l'insufficienza cardiaca con una riduzione del tono simpatico centrale (diminuzione della frequenza e della gittata cardiaca, vasodilatazione) (vedere il paragrafo 4.4). L'interruzione improvvisa, soprattutto se precedente alla sospensione dei beta-bloccanti, può aumentare il rischio di riesacerbazioni dell'ipertensione.

Associazioni da usare con cautela

Antiaritmici di Classe III (amiodarone): l'effetto sul tempo di conduzione atrioventricolare può essere potenziato.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2018
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).

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

Insulina e antidiabetici orali: sebbene nebivololo non influisca sul livello della glicemia, l'uso concomitante può mascherare alcuni sintomi di ipoglicemia (palpitazioni, tachicardia).

Baclofene (antispastico), amifostina (antineoplastico adiuvante): l'uso concomitante con antipertensivi può aumentare la diminuzione della pressione arteriosa; pertanto, il dosaggio dell'antipertensivo deve essere adeguato di conseguenza.

Meflochina (farmaco antimalarici): Teoricamente co-somministrazione con agenti bloccanti β-adrenergici potrebbe contribuire ad un prolungamento dell'intervallo QTc.

Associazioni da prendere in considerazione

Glicosidi della digitale: l'uso concomitante può aumentare il tempo di conduzione atrioventricolare. Le sperimentazioni cliniche con nebivololo non hanno prodotto alcuna evidenza clinica di un'interazione. Nebivololo non influenza la cinetica di digossina.

Calcioantagonisti del tipo diidropiridinici (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina): l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e, nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, non è possibile escludere un aumento del rischio di un ulteriore deterioramento della funzionalità della pompa ventricolare.

Antipsicotici, antidepressivi (triciclici, barbiturici e fenotiazine), nitrati organici, come pure antipertensivi: l'uso concomitante può potenziare l'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti (effetto additivo).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): nessuna influenza sull'effetto ipotensivo di nebivololo.

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

Interazioni farmacocinetiche:

Poiché il metabolismo di nebivololo coinvolge l'isoenzima CYP2D6, la somministrazione concomitante con sostanze che inibiscono questo enzima, soprattutto paroxetina, fluoxetina, tioridazina, chinidina terbinafina, bupropione, clorochina e levomepromazina può portare a livelli plasmatici di nebivololo aumentati, associati a un rischio maggiore di bradicardia eccessiva ed eventi avversi.

La somministrazione concomitante di cimetidina ha aumentato i livelli plasmatici di nebivololo, senza modificare l'effetto clinico. La somministrazione concomitante di ranitidina non ha influenzato la farmacocinetica di nebivololo. A condizione che Nebivololo Teva Italia venga assunto ai pasti e con un antiacido tra i pasti, i due trattamenti possono essere prescritti in associazione.

L'associazione di nebivololo con nicardipina ha aumentato leggermente i livelli plasmatici di entrambi i farmaci, senza alterare l'effetto clinico. La somministrazione concomitante di alcool, furosemide e idroclorotiazide non ha influenzato la farmacocinetica di nebivololo. Nebivololo non influisce sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica di warfarin.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2018
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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il nebivololo ha effetti farmacologici che possono causare effetti nocivi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale, i beta-bloccanti adrenocettoriali diminuiscono la perfusione placentare, una condizione che è stata associata a ritardo della crescita, decesso intrauterino, aborto o parto prematuro. Nel feto e nel neonato possono verificarsi effetti avversi (ad es. ipoglicemia e bradicardia). Se è necessario un trattamento con beta-bloccanti adrenocettoriali, sono preferibili beta-bloccanti adrenocettoriali $beta_1$-selettivi.

Il nebivololo non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non ritenuto strettamente necessario. Se il trattamento con nebivololo è considerato necessario, il flusso ematico uteroplacentare e la crescita del feto devono essere monitorati. In caso di effetti nocivi sulla gravidanza o sul feto, prendere in considerazione trattamenti alternativi. Il neonato deve essere attentamente monitorato. Generalmente i sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano nei primi 3 giorni.
Allattamento

Studi condotti su animali hanno dimostrato che nebivololo viene escreto nel latte materno. Non è noto se questo farmaco venga escreto nel latte umano. La maggior parte dei beta-bloccanti, in particolare i composti lipofili come nebivololo e i suoi metaboliti attivi, passano nel latte materno anche se in misura 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 sugli effetti di nebivololo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Studi di farmacodinamica hanno dimostrato che nebivololo non influisce sulla funzionalità psicomotoria. Si deve tenere in considerazione la possibilità di avvertire capogiri e stanchezza durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi sono elencati separatamente per ipertensione e insufficienza cardiaca cronica, date le differenze delle patologie di base.

Ipertensione

Sono stati utilizzati i seguenti termini per classificare la frequenza degli effetti indesiderati:
molto comune (≥1/10), comune (≥1/100 e <1/10), non comune (≥1/1.000 e <1/100), raro (≥1/10.000 e <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	Comune (da ≥ 1/100 a < 1/10)	Non comune (da ≥ 1/1.100 a ≤ 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,		Sincope	

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2018
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).

	parestesie			
Patologie dell'occhio		Vista offuscata		
Patologie cardiache		Bradicardia, insufficienza cardiaca, conduzione AV rallentata/blocco AV		
Patologie vascolari		Ipotensione, (aumento della) claudicazione intermittente		
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	Psoriasi aggravata	orticaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Impotenza		
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-muco-cutanea practololo-simile.

Insufficienza cardiaca cronica

I dati sulle reazioni avverse nei pazienti affetti da ICC provengono da una sperimentazione clinica controllata con placebo condotta su 1067 pazienti che hanno assunto nebivololo e 1061 pazienti che hanno assunto il placebo. In questo studio, un totale di 449 pazienti trattati con nebivololo (42,1%) ha segnalato reazioni avverse almeno potenzialmente correlate a livello causale rispetto a 334 pazienti controllati con placebo (31,5%). Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti trattati con nebivololo sono state bradicardia e capogiri, che si sono entrambi verificati in circa l'11% dei pazienti. Le frequenze corrispondenti tra i pazienti trattati con placebo sono state rispettivamente del 2% e del 7%.

Sono state segnalate le incidenze seguenti per le reazioni avverse (almeno potenzialmente correlate ai farmaci) che sono considerate specificamente rilevanti nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica:

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2018
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

- aggravamento dell'insufficienza cardiaca nel 5,8% dei pazienti trattati con nebivololo a confronto con il 5,2% dei pazienti trattati con il placebo;
- ipotensione posturale segnalata nel 2,1% dei pazienti trattati con nebivololo a confronto con l'1,0% dei pazienti trattati con il placebo;
- intolleranza al farmaco nell'1,6% dei pazienti trattati con nebivololo a confronto con lo 0,8% dei pazienti trattati con il placebo;
- blocco atrioventricolare di primo grado nell'1,4% dei pazienti trattati con nebivololo a confronto con lo 0,9% dei pazienti trattati con il placebo;
- edema degli arti inferiori segnalato dall'1,0% dei pazienti trattati con nebivololo a confronto con lo 0,2% dei pazienti trattati con il 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 www.agenziafarmaco.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio con nebivololo.

Sintomi

I 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 attenta supervisione e trattato in un reparto di terapia intensiva. I livelli di glucosio nel sangue devono essere controllati. L'assorbimento di qualsiasi residuo del farmaco ancora presente nel tratto gastrointestinale può essere evitato mediante lavanda gastrica e somministrazione di carbone attivo e di un lassativo.

Può essere necessaria la respirazione artificiale. La bradicardia o reazioni vagali estese devono essere trattate somministrando atropina o metilatropina. Ipotensione e shock devono essere trattati con plasma/sostituti del plasma e, se necessario, catecolamine. L'effetto betabloccante può essere contrastato mediante somministrazione endovenosa lenta di isoprenalina cloridrato, iniziando con una dose di circa 5 µg/minuto, oppure di dobutamina, iniziando con una dose di 2,5 µg/minuto, fino all'ottenimento dell'effetto richiesto. In casi di refrattarietà, isoprenalina può essere associata a dopamina. Se questo non produce l'effetto desiderato, è possibile prendere in considerazione la somministrazione endovenosa di 50-100 µg/kg di glucagone.
Se necessario, l'iniezione deve essere ripetuta nell'arco di un'ora e seguita, se occorre, da un'infusione endovenosa di 70 µg/kg/h di glucagone. In casi estremi di bradicardia resistente al trattamento, si può inserire un pace-maker.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci beta-bloccanti, selettivi.

Codice ATC: C07AB12

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2018
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

Il nebivololo è un racemato di due enantiomeri, SRRR-nebivololo (o d-nebivololo) e RSSS nebivololo (o l-nebivololo). Combina due attività farmacologiche:

- è un antagonista beta-recettoriale competitivo e selettivo: questo effetto è attribuito all'SRRR-enantiomero (d-enantiomero).
- ha lievi proprietà vasodilatanti grazie a un'interazione con la via dell'L-arginina/ossido nitrico.

Effetti farmacodinamici
Dosi singole e ripetute di nebivololo diminuiscono la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa a riposo e durante l'attività fisica, sia in soggetti normotesi, sia in pazienti ipertesi. L'effetto antipertensivo viene mantenuto durante il trattamento cronico.

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

Durante il trattamento acuto e cronico con nebivololo nei pazienti ipertesi, la resistenza vascolare sistemica diminuisce. Nonostante la diminuzione della frequenza cardiaca, la diminuzione della gittata cardiaca a riposo e durante l'attività fisica può essere limitata da un aumento della gittata sistolica. La rilevanza clinica di queste differenze emodinamiche a confronto con altri antagonisti $beta_1$-recettoriali non è stata completamente stabilita.

Nei pazienti ipertesi, nebivololo aumenta la risposta vascolare mediata dall'ossido nitrico all'acetilcolina (ACh) che è ridotta nei pazienti con disfunzione endoteliale.

Efficacia e sicurezza clinica
In una sperimentazione controllata con placebo sulla mortalità-morbilità condotta su 2128 pazienti di 70 anni (età mediana di 75,2 anni) con insufficienza cardiaca cronica stabile con o senza frazione di eiezione ventricolare sinistra compromessa (LVEF media: 36 ± 12,3 %, con la seguente distribuzione: LVEF meno del 35% nel 56% dei pazienti, LVEF tra il 35% e il 45% nel 25% dei pazienti e LVEF maggiore del 45% nel 19% dei pazienti) seguita per un tempo medio di 20 mesi, nebivololo, come primo farmaco di una terapia standard, ha prolungato significativamente il tempo al decesso o all'ospedalizzazione per ragioni cardiovascolari (endpoint primario per efficacia) con una diminuzione del rischio relativo del 14 % (riduzione assoluta: 4,2 %). Questa diminuzione del rischio si è sviluppata dopo 6 mesi di trattamento ed è stata mantenuta per tutta la durata del trattamento (durata mediana: 18 mesi). L'effetto di nebivololo non è dipeso da età, sesso o frazione di eiezione ventricolare sinistra della popolazione in studio. Il beneficio sulla mortalità per tutte le cause non ha raggiunto una significatività statistica a confronto con il placebo (riduzione assoluta: 2,3 %).

È stata osservata una diminuzione della morte improvvisa nei pazienti trattati con nebivololo (4,1% vs. 6,6%, riduzione relativa del 38%).

Le sperimentazioni in vitro e in vivo condotte sugli animali hanno dimostrato che nebivololo non ha alcuna attività simpaticomimetica intrinseca.

Le sperimentazioni in vitro e in vivo condotte sugli animali hanno dimostrato che a dosi farmacologiche nebivololo non ha alcuna azione di stabilizzazione delle membrane.

Nei volontari sani, nebivololo non ha alcun effetto significativo sulla massima capacità fisica o sulla resistenza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2018
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).

Entrambi gli enantiomeri di nebivololo vengono assorbiti rapidamente dopo la somministrazione per via orale. L'assorbimento di nebivololo non è influenzato dal cibo; nebivololo può essere somministrato a stomaco pieno o vuoto.

Biotrasformazione
Nebivololo viene ampiamente metabolizzato, in parte in idrossimetaboliti attivi. Nebivololo viene metabolizzato mediante idrossilazione aliciclica e aromatica, N-dealchilazione e glucuronidazione; inoltre, si formano glucuronide degli idrossimetaboliti. Il metabolismo di nebivololo mediante idrossilazione aromatica è soggetto al polimorfismo ossidativo genetico dipendente dal CYP2D6. La biodisponibilità orale di nebivololo è in media del 12% nei soggetti con metabolismo veloce e virtualmente completo nei soggetti con metabolismo lento. Allo steady state e allo stesso dosaggio, la concentrazione plasmatica di picco di nebivololo inalterato è circa 23 volte superiore nei metabolizzatori lenti rispetto ai rapidi metabolizzatori. Se si considerano il farmaco inalterato più i metaboliti attivi, la differenza delle concentrazioni plasmatiche di picco è di 1,3-1,4 volte. Data la diversità di velocità del metabolismo, la dose di nebivololo deve essere sempre adeguata ai requisiti individuali del paziente: i metabolizzatori lenti possono quindi richiedere dosi più basse.

Nei metabolizzatori rapidi, le emivite di eliminazione degli enantiomeri di nebivololo sono in media di 10 ore. Nei metabolizzatori lenti, sono 3-5 volte più lunghe. Nei metabolizzatori rapidi, i livelli plasmatici dell'RSSS-enantiomero sono leggermente superiori a quelli dell'SRRR-enantiomero. Nei metabolizzatori lenti, questa differenza è maggiore. Nei metabolizzatori rapidi, le emivite di eliminazione degli idrossimetaboliti di entrambi gli enantiomeri è in media di 24 ore e sono circa il doppio nei metabolizzatori lenti.

Distribuzione

Nella maggior parte dei soggetti (rapidi metabolizzatori), i livelli plasmatici dello steady-state vengono raggiunti entro 24 ore per nebivololo ed entro alcuni giorni per gli idrossimetaboliti.

Le concentrazioni plasmatiche sono comprese tra 1 e 30 mg in proporzione alla dose. La farmacocinetica di nebivololo non è influenzata dall'età.

Nel plasma, entrambi gli enantiomeri di nebivololo si legano prevalentemente all'albumina.

Il legame alle proteine del plasma è del 98,1% per SRRR-nebivololo e del 97,7% per RSSS-nebivololo.

Eliminazione
Una settimana dopo la somministrazione, il 38% della dose viene escreto nelle urine e il 48% nelle feci. L'escrezione urinaria di nebivololo inalterato è inferiore allo 0,5% della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Croscarmellosa sodica
Cellulosa microcristallina

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2018
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

Ipromellosa (E464)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

Blister di PVC/PVdC-alluminio chiari/trasparenti. Confezioni da 7, 8, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 500 e 50 x 1 blister a dose unitaria (confezione ospedaliera).

È 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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
5 mg Compresse, 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040028019
5 mg Compresse, 8 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040028021
5 mg Compresse, 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040028033
5 mg Compresse, 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040028045
5 mg Compresse, 15 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040028058
5 mg Compresse, 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040028060
5 mg Compresse, 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040028072
5 mg Compresse, 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040028084
5 mg Compresse, 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040028096
5 mg Compresse, 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040028108
5 mg Compresse, 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040028110
5 mg Compresse, 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040028122
5 mg Compresse, 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040028134
5 mg Compresse, 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040028146
5 mg Compresse, 500 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040028159
5 mg Compresse, 50 compresse in blister monodose PVC/PVDC/AL AIC n. 040028161

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2011

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2018
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).

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2018

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).