

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nebivololo Sandoz 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetto noto: 142 mg di lattosio monoidrato per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese rotonde, smussate, di colore bianco o biancastro, con doppia linea di frattura su un lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Insufficienza cardiaca cronica (IC)

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

a) Ipertensione

Adulti

La dose corrisponde a 1 compressa (5 mg) al giorno, da assumere preferibilmente sempre alla stessa ora.

L'effetto antipertensivo diventa evidente dopo 1-2 settimane di trattamento. Occasionalmente l'effetto ottimale viene raggiunto solo dopo 4 settimane.

Associazione con altri farmaci antipertensivi

I beta bloccanti possono essere usati da soli o in associazione ad altri farmaci antipertensivi. Fino a oggi è stato osservato un effetto antipertensivo aggiuntivo solo quando Nebivololo Sandoz 5 mg è stato associato a idroclorotiazide 12,5-25 mg.

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con insufficienza epatica

I dati in pazienti con insufficienza epatica o alterazione della funzionalità epatica sono limitati. Pertanto la somministrazione di Nebivololo Sandoz in questi pazienti è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti anziani

Nei pazienti di età superiore a 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 a causa dell'esperienza limitata in pazienti di età superiore a 75 anni, si deve prestare cautela e questi pazienti devono essere attentamente controllati.

Bambini e adolescenti

A causa della mancanza/insufficienza di dati relativi alla sicurezza e all'efficacia, Nebivololo non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

b) Insufficienza cardiaca cronica (IC)

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile può essere iniziato con un graduale aumento del dosaggio fino a raggiungere la dose di mantenimento individuale ottimale.

I pazienti devono avere un'insufficienza cardiaca cronica stabile senza che nel corso delle ultime 6 settimane si sia manifestato uno scompenso acuto dell'insufficienza cardiaca.

Si raccomanda che il medico abbia esperienza nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

Per i pazienti sottoposti a una terapia a base di farmaci cardiovascolari, compresi diuretici e/o digossina e/o ACE-inibitori e/o antagonisti dell'angiotensina II, il dosaggio di questi medicinali deve essere stato stabilizzato nel corso delle 2 settimane precedenti l'inizio del trattamento con Nebivololo Sandoz.

L'aumento iniziale del dosaggio deve essere effettuato per passi a intervalli di 1-2 settimane, in funzione della tollerabilità del paziente:

1,25 mg di nebivololo, da aumentarsi a 2,5 mg di nebivololo una volta al giorno, poi a 5 mg una volta al giorno e infine 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 della dose devono essere effettuati sotto la supervisione di un medico esperto per un periodo di almeno due ore, per assicurare che lo stato clinico rimanga stabile (in particolare per quanto riguarda pressione arteriosa, frequenza cardiaca, disturbi della conduzione e segni di un peggioramento dell'insufficienza cardiaca).

L'insorgere di effetti indesiderati può impedire che tutti i pazienti vengano trattati con la massima dose raccomandata. Se necessario, la dose raggiunta può essere anche diminuita passo dopo passo e ripristinata come appropriato.

Durante la fase di titolazione, nel caso si manifesti intolleranza o peggioramento dell'insufficienza cardiaca, si raccomanda per prima cosa di ridurre la dose di nebivololo, o di interromperlo del tutto 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 nebivololo è in genere un trattamento a lungo termine.

Il trattamento con nebivololo non deve essere sospeso improvvisamente, poiché ciò può provocare un peggioramento transitorio dell'insufficienza cardiaca. Se si rende necessario interrompere il trattamento, la dose deve essere gradualmente ridotta dimezzandola settimanalmente.

Pazienti con insufficienza renale

In caso di insufficienza renale da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose, poiché l'aumento della dose fino alla massima dose tollerata viene aggiustata a livello individuale. Non esiste alcuna esperienza in pazienti con insufficienza renale grave (creatinina serica $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Pertanto l'uso di nebivololo in questi pazienti non è raccomandato.

Pazienti con insufficienza epatica

I dati relativi ai pazienti affetti da insufficienza epatica sono limitati. Pertanto l'uso di Nebivololo Sandoz in questi pazienti è controindicato.

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose, poiché l'aumento della dose fino alla massima dose tollerata viene aggiustata a livello individuale.

Bambini e adolescenti

A causa della mancanza/insufficienza di dati relativi alla sicurezza e all'efficacia, Nebivololo Sandoz non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Modo di somministrazione:

La compressa deve essere inghiottita insieme a un'adeguata quantità di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua) in corrispondenza o meno dei pasti.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- insufficienza epatica o alterazione della funzionalità epatica.
- insufficienza cardiaca acuta, shock cardiogeno o episodi di scompenso dell'insufficienza cardiaca che richiedono una terapia inotropica per via endovenosa.

Inoltre, come con altri agenti beta-bloccanti, Nebivololo Sandoz è controindicato in:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Vedere anche paragrafo 4.8.

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

Anestesia

La continuazione del beta-bloccante riduce il rischio di aritmie durante l'induzione e l'intubazione. Se in previsione di un intervento chirurgico si interrompe il beta-blocco, la terapia con antagonisti beta-adrenergici deve essere interrotta almeno 24 ore prima.

Particolare attenzione va impiegata nell'uso di alcuni anestetici che possono causare depressione miocardica. 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 cronica (IC) non trattata, fino a quando le loro condizioni non si siano stabilizzate.

In pazienti con cardiopatia ischemica il trattamento con un antagonista beta-adrenergico deve essere interrotto gradualmente, per esempio nel corso di 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 sotto i 50-55 bpm a riposo e/o il paziente manifesta sintomi riconducibili a bradicardia, il dosaggio deve essere ridotto.

Gli antagonisti beta-adrenergici devono essere usati con cautela in:

- pazienti con disturbi circolatori periferici (sindrome o malattia di Raynaud, *claudicatio intermittens*), poiché può verificarsi un peggioramento di questi disturbi;
- pazienti con blocco cardiaco di I grado, a causa dell'effetto negativo dei beta-bloccanti sul tempo di conduzione;
- pazienti con angina di Prinzmetal, a causa della mancanza di opposizione alla vasocostrizione 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 calcioantagonisti del tipo verapamil e diltiazem, con farmaci antiaritmici di Classe I e con medicinali antipertensivi ad azione centrale non è in genere raccomandata; per ulteriori dettagli vedere paragrafo 4.5.

Metabolismo e sistema endocrino

Nei pazienti diabetici neivololo non interferisce con i livelli di glucosio. Tuttavia va usato con precauzione nei pazienti diabetici, in quanto può mascherare alcuni sintomi di ipoglicemia (tachicardia, palpitazioni).

Gli agenti bloccanti beta-adrenergici possono mascherare sintomi di tachicardia nell'ipertiroidismo. Un'improvvisa sospensione del trattamento può accentuare i sintomi.

Apparato respiratorio

Nei pazienti con disturbi ostruttivi polmonari cronici gli antagonisti beta-adrenergici devono essere usati con cautela, poiché la costrizione delle vie respiratorie può aggravarsi.

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 dell'insufficienza cardiaca cronica con neivololo necessita di regolare supervisione. Per la posologia e il modo di somministrazione consultare il paragrafo 4.2. L'interruzione del trattamento non deve essere improvvisa, a meno che non sia chiaramente indicato (vedere anche paragrafo 4.2).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

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

Combinazioni non raccomandate:

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

Calcioantagonisti del tipo verapamil/diltiazem: influenza negativa sulla contrattilità e sulla conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil nei pazienti in trattamento beta-bloccante può provocare grave ipotensione e blocco atrio-ventricolare (vedere paragrafo 4.4).

Antipertensivi ad azione centrale (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): l'uso concomitante di farmaci antipertensivi ad azione centrale può provocare un peggioramento dell'insufficienza cardiaca a causa di una diminuzione del tono simpatico centrale (riduzione della frequenza e della portata cardiaca, vasodilatazione – vedere paragrafo 4.4). Un'interruzione

improvvisa, in particolare se antecedente a quella del beta-bloccante, può accrescere il rischio di “ipertensione di rimbalzo”.

Combinazioni da usare con cautela

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

Anestetici – alogenati volatili: l'uso concomitante di antagonisti beta-adrenergici e anestetici può attenuare la tachicardia riflessa e aumentare il rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4). Come regola generale, evitare di interrompere improvvisamente il trattamento beta-bloccante. Quando il paziente assume Nebivololo Sandoz, l'anestesista deve essere informato.

Insulina e altri farmaci antidiabetici orali: sebbene nebulolo non alteri i livelli glicemici, l'uso concomitante può mascherare alcuni 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.

Combinazioni da prendere in considerazione

Glicosidi della digitale: l'uso concomitante può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare. Gli studi clinici con nebulolo non hanno mostrato alcuna evidenza clinica di interazione. Nebivololo non influenza la cinetica della digossina.

Calcio-antagonisti del tipo diidropiridinico (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina): l'uso concomitante può accrescere il rischio di ipotensione. Nei pazienti con insufficienza cardiaca non può essere inoltre escluso un aumento del rischio di un ulteriore deterioramento della funzione di pompa ventricolare.

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

Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS): nessuna influenza sull'effetto di riduzione pressoria di nebulolo.

Agenti simpaticomimetici: l'uso concomitante può contrastare gli effetti degli antagonisti beta-adrenergici. Gli agenti beta-adrenergici possono provocare un'incontrastata attività alfa-adrenergica degli agenti simpaticomimetici con effetti sia alfa- sia beta-adrenergici (rischio di ipertensione, bradicardia grave e blocco cardiaco).

Interazioni farmacocinetiche:

Poiché il metabolismo di nebulolo coinvolge l'isoenzima CYP2D6, la somministrazione concomitante di sostanze che inibiscono questo enzima, in particolare paroxetina, fluoxetina, tioridazina e chinidina, può provocare un incremento dei livelli plasmatici di nebulolo associato a un aumento del rischio di bradicardia eccessiva e di eventi avversi.

La somministrazione concomitante con cimetidina aumenta i livelli plasmatici di nebulolo senza modificarne l'effetto clinico. La somministrazione concomitante di ranitidina non influenza le proprietà farmacocinetiche di nebulolo. A patto che Nebivololo Sandoz sia assunto con il pasto e un farmaco antiacido tra i pasti, i due trattamenti possono essere prescritti contemporaneamente.

L'associazione di nebulolo con nicardipina aumenta leggermente i livelli plasmatici di entrambi i farmaci senza modificarne l'effetto clinico. L'assunzione concomitante di alcool, furosemide o idroclorotiazide non ha effetto sulle proprietà farmacocinetiche di nebulolo. Nebivololo non influisce sulle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di warfarin.

4.6 Gravidanza e allattamento

Uso in gravidanza

Gli effetti farmacologici di nebulolo possono provocare effetti nocivi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale i beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, un effetto che è stato associato a ritardo nella crescita, morte intrauterina, aborto e parto anticipato. Inoltre nel feto e nel

neonato si possono manifestare effetti avversi (per esempio ipoglicemia e bradicardia). Se è necessario il trattamento con betabloccanti, è preferibile usare bloccanti beta₁- selettivi.

Nebivololo non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che non sia chiaramente necessario. Se il trattamento con neivololo è considerato necessario si deve monitorare il flusso sanguigno utero placentare e la crescita del feto. Nel caso di effetti nocivi sulla gravidanza o sul feto, deve essere considerato un trattamento alternativo. Il neonato deve essere sottoposto ad attenta osservazione. I sintomi di ipoglicemia e di bradicardia si manifestano in genere entro i primi 3 giorni.

Uso durante l'allattamento

Studi sugli animali hanno dimostrato che neivololo viene escreto nel latte materno.

Non è noto se neivololo venga escreto anche nel latte materno umano. La maggior parte dei beta-bloccanti, in particolare i composti lipofili come neivololo e i suoi metaboliti attivi, passano nel latte materno, sebbene in quantità variabili. Per questa ragione durante la terapia con neivololo l'allattamento al seno non è raccomandato.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari. Studi farmacodinamici hanno dimostrato che Nebivololo Sandoz non influenza la funzione psicomotoria. Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari va tenuto presente che occasionalmente si possono verificare capogiri e affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

A causa delle differenze tra le due malattie di base, gli effetti indesiderati vengono riportati separatamente per l'ipertensione e l'IC.

Ipertensione

Gli effetti indesiderati riportati vengono elencati nella seguente tabella, suddivisi in funzione della classe sistemica organica e ordinati in base alla frequenza.

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1000, < 1/100)	Molto raro (< 1/10,000)	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Edema angioneurotico, ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		Incubi, depressione		
Patologie del sistema nervoso	cefalea, capogiri, parestesia		sincope	
Patologie dell'occhio		indebolimento della vista		
Patologie cardiache		bradicardia, insufficienza cardiaca,		

		rallentamento della conduzione AV/blocco AV		
Patologie vascolari		ipotensione, (aumento della) <i>claudicatio intermittens</i>		
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	edema angioneurotico, 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 stati riportati i seguenti effetti indesiderati: allucinazioni, psicosi, confusione, estremità fredde/cianotiche, fenomeno di Raynaud, secchezza degli occhi e tossicità oculo-mucocutanea practololo-simile.

Insufficienza cardiaca cronica

I dati relativi agli effetti indesiderati sui pazienti affetti da IC derivano da uno studio clinico placebo-controllato su 1067 pazienti trattati con nebivololo e 1061 trattati con placebo. In questo studio un totale di 449 pazienti che ricevevano nebivololo (42,1%) ha riportato reazioni avverse di relazione causale almeno possibile, rispetto a 334 pazienti che ricevevano il placebo (31,5%). Gli effetti indesiderati più comunemente riportati nei pazienti con nebivololo sono stati bradicardia e capogiri, entrambi in circa l'11% dei pazienti. Le frequenze corrispondenti nel gruppo con placebo sono state rispettivamente pari al 2 e al 7%.

Le seguenti incidenze sono state riportate per reazioni avverse (di relazione causale con il farmaco almeno possibile) considerati specificamente rilevanti nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica:

- peggioramento dell'insufficienza cardiaca nel 5,8% dei pazienti trattati con nebivololo rispetto al 5,2% dei pazienti trattati con placebo.
- ipotensione ortostatica nel 2,1% dei pazienti trattati con nebivololo rispetto all'1,0% dei pazienti trattati con placebo.
- intolleranza al farmaco nell'1,6% dei pazienti trattati con nebivololo rispetto allo 0,8% dei pazienti trattati con placebo.

- blocco atrio-ventricolare di I grado nell'1,4% dei pazienti trattati con neбивололо rispetto allo 0,9% dei pazienti trattati con placebo.
- edema degli arti inferiori è stato riportato nell'1,0% dei pazienti trattati con neбивололо 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati relativi al sovradosaggio con neбивололо.

Sintomi

I sintomi di sovradosaggio con beta-bloccanti sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo e 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. I livelli ematici di glucosio devono essere controllati. L'assorbimento di un qualsiasi residuo di medicinale eventualmente presente nel tratto gastrointestinale può essere prevenuto con lavanda gastrica e somministrazione di carbone attivo e lassativi. Può essere necessario praticare la respirazione artificiale. La bradicardia e le reazioni vagali intense devono essere trattate con somministrazione di atropina o metilatropina. L'ipotensione e lo shock vanno trattati con plasma/sostituti del plasma e se necessario con catecolamine. L'effetto beta-bloccante può essere contrastato mediante una lenta somministrazione endovenosa di cloridrato di isoprenalina, iniziando con una dose di circa 5 µg/min, o di dobutamina, con dose iniziale di 2,5 µg/min, fino a quando si ottiene l'effetto richiesto. Nei casi refrattari l'isoprenalina può essere associata alla dopamina. Se neppure questo produce l'effetto desiderato, deve essere presa in considerazione la somministrazione endovenosa di 50-100 µg/kg di glucagone. Se necessario, l'iniezione deve essere ripetuta entro un'ora per essere eventualmente seguita da un'infusione per via endovenosa di glucagone 70 µg/kg/h. Nei casi estremi di bradicardia resistente al trattamento si può procedere all'applicazione di un pacemaker.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti selettivi.

Codice ATC: C07AB12.

Nebivololo è un racemato di due enantiomeri, SRRR-neбивололо (o d-neбивололо) e RSSS-neбивололо (o l-neбиволоlo). Nebivololo combina due attività farmacologiche:

- è un antagonista competitivo e selettivo dei beta₁-recettori; questo effetto viene attribuito all'enantiomero SRRR (d-enantiomero);
- è dotato di blande proprietà vasodilatatorie dovute a un'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 come durante l'esercizio, sia in soggetti normotesi che in pazienti ipertesi. L'attività antipertensiva si mantiene durante il trattamento cronico.

A dosaggi terapeutici neбивололо è privo di antagonismo alfa-adrenergico.

In corso di trattamento acuto e cronico con neбивололо, nei pazienti ipertesi la resistenza vascolare sistemica è diminuita. Nonostante la diminuzione della frequenza cardiaca, la riduzione della

portata cardiaca a riposo e in esercizio può essere limitata a causa di un aumento della gittata sistolica. L'importanza clinica di queste differenze emodinamiche rispetto ad altri antagonisti dei beta-recettori non è stata ancora pienamente stabilita.

Nei pazienti ipertesi neivololo aumenta la risposta vascolare NO-mediata ad acetilcolina (ACh), che viene ridotta nei pazienti con disfunzione endoteliale.

In uno studio di mortalità/morbilità placebo-controllato effettuato su 2128 pazienti di età ≥ 70 anni (età media 75,2 anni) affetti da insufficienza cardiaca cronica stabile con o senza insufficienza nella frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF media: $36 \pm 12.3\%$, con la seguente distribuzione: LVEF inferiore al 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) seguiti per un periodo medio di 20 mesi, neivololo, aggiunto alla terapia standard, ha ritardato in modo significativo la morte o la necessità di ricorrere all'ospedalizzazione per ragioni cardiovascolari (end-point primario per quanto riguarda l'efficacia), con una riduzione del rischio relativo del 14% (riduzione assoluta: 4,2%). Questa riduzione del rischio si è sviluppata 6 mesi dopo il trattamento e si è mantenuta per tutta la durata del trattamento stesso (durata media: 18 mesi). L'effetto di neivololo è indipendente dall'età, dal sesso o dalla frazione di eiezione del ventricolo sinistro della popolazione sottoposta a studio. Il beneficio sulla mortalità generale non ha raggiunto la significatività statistica rispetto al placebo (riduzione assoluta: 2,3%).

Nei pazienti trattati con neivololo è stata osservata una diminuzione della morte improvvisa (4,1% versus 6,6%, per una riduzione relativa del 38%).

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

Studi sperimentali *in vitro* e *in vivo* su animali hanno dimostrato che a dosi farmacologiche neivololo non possiede attività stabilizzante della membrana.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Nebololo viene ampiamente metabolizzato, in parte in idrossi-metaboliti attivi. Neivololo viene metabolizzato attraverso idrossilazione aromatica e aliciclica, N-dealchilazione e glucuronidazione; inoltre si verifica la formazione di glucuronidi degli idrossi-metaboliti. Il metabolismo di neivololo per idrossilazione aromatica è soggetto al polimorfismo genetico ossidativo CYP2D6-dipendente. La biodisponibilità orale di neivololo è in media del 12% nei soggetti con metabolismo rapido ed è virtualmente completa nei soggetti con metabolismo lento. Allo *steady state* e alla stessa dose, il picco di concentrazione plasmatica di neivololo immodificato è circa 23 volte più alto nei soggetti con metabolismo lento rispetto ai soggetti con metabolismo rapido. Quando viene considerata la somma delle concentrazioni del farmaco immodificato e dei metaboliti attivi, la differenza delle concentrazioni plasmatiche al picco è di 1,3-1,4 volte. A causa della variabilità del metabolismo, la dose di Neivololo Sandoz deve sempre essere adattata alle esigenze del singolo paziente: pertanto i soggetti con metabolismo lento possono richiedere dosi più basse.

Nei soggetti con metabolismo rapido, le emivite di eliminazione degli enantiomeri di neivololo hanno una media di 10 ore. Nei soggetti con metabolismo lento sono 3-5 volte più lunghe. Nei soggetti con metabolismo rapido i livelli plasmatici dell'enantiomero RSSS sono leggermente superiori a quelli dell'enantiomero SRRR. Nei soggetti con metabolismo lento questa differenza è più grande. Nei soggetti con metabolismo rapido, le emivite di eliminazione degli idrossi-metaboliti di entrambi gli enantiomeri hanno una media di 24 ore e sono circa 2 volte più lunghe nei soggetti con metabolismo lento. Nella maggior parte dei soggetti (con metabolismo rapido) lo *steady state* dei livelli plasmatici viene raggiunto entro 24 ore per neivololo ed entro pochi giorni per gli idrossi-metaboliti. Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alla dose nell'intervallo fra 1 e 30 mg. La farmacocinetica di neivololo non viene influenzata dall'età.

Nel plasma, entrambi gli enantiomeri di neivololo sono prevalentemente legati all'albumina.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno rivelato alcun pericolo particolare per l'uomo, sulla base di studi convenzionali sulla genotossicità e sul potenziale carcinogenico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Amido di mais
Cellulosa microcristallina
Ipromellosa 5 cps
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister: 2 anni.

Flacone: 2 anni.

Dopo la prima apertura del contenitore: 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Alluminio

Confezioni: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 e 500 compresse.

Flaconi in polietilene con chiusure in polietilene anti-manomissione

Confezioni: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 e 500 compresse.

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

Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

5 mg compresse 7 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 038132015
5 mg compresse 10 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 038132027
5 mg compresse 14 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 038132039
5 mg compresse 20 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 038132041
5 mg compresse 28 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 038132054
5 mg compresse 30 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 038132066
5 mg compresse 50 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 038132078
5 mg compresse 56 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 038132080
5 mg compresse 60 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 038132092
5 mg compresse 84 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 038132104
5 mg compresse 90 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 038132116
5 mg compresse 98 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 038132128
5 mg compresse 100 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 038132130
5 mg compresse 500 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 038132142

5 mg compresse 7 compresse in flacone PE
AIC n. 038132155
5 mg compresse 10 compresse in flacone PE
AIC n. 038132167
5 mg compresse 14 compresse in flacone PE
AIC n. 038132179
5 mg compresse 20 compresse in flacone PE
AIC n. 038132181
5 mg compresse 28 compresse in flacone PE
AIC n. 038132193
5 mg compresse 30 compresse in flacone PE
AIC n. 038132205
5 mg compresse 50 compresse in flacone PE
AIC n. 038132217
5 mg compresse 56 compresse in flacone PE
AIC n. 038132229
5 mg compresse 60 compresse in flacone PE
AIC n. 038132231
5 mg compresse 84 compresse in flacone PE
AIC n. 038132243
5 mg compresse 90 compresse in flacone PE
AIC n. 038132256
5 mg compresse 98 compresse in flacone PE
AIC n. 038132268
5 mg compresse 100 compresse in flacone PE
AIC n. 038132270
5 mg compresse 500 compresse in flacone PE

AIC n. 038132282

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco