

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NEBIVOLOLO EG 5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene nebivololo cloridrato equivalente a 5 mg di nebivololo.

Eccipiente con effetto noto: 167.05 mg di lattosio monoidrato/compressa (vedere paragrafi 4.4 e 6.1).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa rotonda di colore bianco, con tacca a croce.

La compressa può essere divisa in quattro 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  $\geq 70$  anni.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Quando usato per il trattamento dell'ipertensione

Adulti:

La dose è di 1 compressa (5 mg) al giorno, preferibilmente sempre alla stessa ora. Le compresse possono essere assunte durante i pasti.

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

*Associazione con altri farmaci antiipertensivi*

I beta bloccanti possono essere usati da soli o in associazione ad altri farmaci antiipertensivi. Ad oggi è stato osservato un effetto antiipertensivo aggiuntivo solo associando 5 mg di nebivololo con 12,5-25 mg di idroclorotiazide.

Pazienti con insufficienza renale

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

#### Pazienti con insufficienza epatica

I dati sull'impiego del nebivololo in pazienti con insufficienza epatica o compromissione della funzionalità epatica sono limitati. Perciò la somministrazione di Nebivololo EG 5 mg in questi pazienti è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

#### Anziani

Nei pazienti con 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 dal momento che i dati riguardanti l'impiego del nebivololo in pazienti di età superiore a 75 anni sono limitati, la somministrazione del nebivololo deve essere effettuata con cautela e questi pazienti devono essere attentamente monitorati.

#### Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi su bambini e adolescenti. Pertanto, l'uso in bambini e adolescenti non è raccomandato.

#### Quando usato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica (ICC)

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile deve essere iniziato aumentando il dosaggio in modo graduale fino al raggiungimento della dose ottimale di mantenimento a livello individuale.

Nelle precedenti sei settimane i pazienti devono aver presentato un'insufficienza cardiaca cronica senza scompenso acuto. Si raccomanda che il medico sia esperto nella gestione dell'insufficienza cardiaca cronica.

Nel caso di pazienti in trattamento con farmaci cardiovascolari, tra cui diuretici e/o digossina e/o ACE-inibitori e/o antagonisti dell'angiotensina II, il dosaggio di questi farmaci deve essere stabilizzato nel corso delle due settimane precedenti l'inizio della terapia a base di nebivololo.

L'aumento del dosaggio iniziale deve avvenire come di seguito specificato ad intervalli di 1-2 settimane a seconda della tolleranza del paziente: 1,25 mg di nebivololo da aumentare a 2,5 mg una volta al giorno, quindi a 5 mg una volta al giorno e poi a 10 mg una volta al giorno. La massima dose raccomandata è pari a 10 mg di nebivololo una volta al giorno.

L'inizio della terapia e qualsiasi incremento di dosaggio devono avvenire sotto la supervisione di un medico esperto entro un lasso di tempo di almeno 2 ore in modo da assicurarsi che lo stato clinico (soprattutto per quanto riguarda la pressione sanguigna, il battito cardiaco, i disturbi della conduzione, i segni di un peggioramento dell'insufficienza cardiaca) rimanga stabile.

L'insorgenza di effetti indesiderati può pregiudicare la possibilità che tutti i pazienti vengano trattati con la massima dose raccomandata. Se necessario il dosaggio raggiunto può anche essere diminuito man mano ed essere opportunamente reintrodotta.

Se durante la fase di aggiustamento si verifica un peggioramento dell'insufficienza cardiaca oppure intolleranza, si raccomanda innanzi tutto di ridurre il dosaggio di neivololo oppure di sospenderlo immediatamente, se necessario (in caso di grave ipotensione, peggioramento dell'insufficienza cardiaca con edema polmonare acuto, shock cardiogeno, bradicardia sintomatica o blocco atrioventricolare).

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile a base di neivololo è di norma un trattamento a lungo termine.

Il trattamento con neivololo non deve essere sospeso bruscamente per evitare l'eventualità che si verifichi un temporaneo peggioramento dell'insufficienza cardiaca. Se la sospensione è necessaria, si diminuisca il dosaggio gradualmente, dimezzandolo settimanalmente.

#### Pazienti con insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio nel caso di insufficienza renale da lieve a moderata. Questo perché l'aggiustamento del dosaggio viene regolato individualmente fino alla massima dose tollerata. Non vi è esperienza con pazienti con insufficienza renale grave (creatinina sierica  $\geq 250 \mu\text{mol/L}$ ). Perciò la somministrazione di neivololo in questi pazienti non è raccomandata.

#### Pazienti con insufficienza epatica

I dati sui pazienti con insufficienza epatica sono limitati. Perciò la somministrazione di Nebivololo EG 5 mg in questi pazienti è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

#### Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio poiché l'aggiustamento del dosaggio viene regolato individualmente fino alla massima dose tollerata.

#### Popolazione pediatrica

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

#### *Modo di somministrazione:*

La compressa deve essere ingerita con una quantità sufficiente di liquido (ad es. un bicchiere d'acqua). La compressa può essere assunta indipendentemente dal cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Vedere anche paragrafo 4.8.

Le seguenti avvertenze e precauzioni d'impiego riflettono quelle generalmente riferibili ai farmaci antagonisti beta adrenergici.

##### *Anestesia*

Il mantenimento del beta blocco riduce il rischio di aritmie durante l'induzione e l'intubazione. Qualora, in previsione di un intervento chirurgico si decida di interrompere il beta blocco, la terapia con antagonisti beta adrenergici deve essere interrotta almeno 24 ore prima. Va usata attenzione nell'uso di determinati 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 devono essere usati in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (ICC) non trattata fino a quando le loro condizioni non si sono stabilizzate.

In pazienti con cardiopatia 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 cardiaca scende al di sotto dei 50-55 bpm a riposo e/o il paziente manifesta sintomi riconducibili alla bradicardia, il dosaggio deve essere ridotto.

Gli antagonisti beta adrenergici devono essere usati con precauzione in:

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

L'associazione del nebivololo con calcio antagonisti tipo verapamil e diltiazem, con farmaci antiaritmici di Classe I e con farmaci antiipertensivi ad azione centrale non viene di norma raccomandata. Per maggiori dettagli consultare il paragrafo 4.5.

#### *Metabolismo/Sistema endocrino*

Il nebivololo, nei pazienti diabetici, non interferisce con la glicemia. Tuttavia il nebivololo va usato con cautela nei pazienti diabetici in quanto può mascherare alcuni sintomi dell'ipoglicemia (tachicardia, palpitazioni).

I farmaci antagonisti 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 affetti da bronco pneumopatia cronica ostruttiva gli antagonisti beta adrenergici devono essere usati con cautela in quanto la costrizione delle vie respiratorie può essere aggravata.

#### *Altri*

In pazienti con storia di psoriasi gli antagonisti beta adrenergici devono essere somministrati solo dopo attenta valutazione.

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

L'inizio del trattamento dell'ICC con nebivololo deve essere regolarmente monitorato. Per quanto riguarda la posologia ed il modo di somministrazione si consulti il paragrafo 4.2. La sospensione del trattamento non deve avvenire bruscamente a meno che non sia chiaramente indicato. Per ulteriori informazioni si consulti il paragrafo 4.2.

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

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione**

### Interazioni farmacodinamiche

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

Associazioni non raccomandate:

Antiaritmici di Classe I (chinidina, idrochinidina, cibenzolina, flecainide, disopiramide, lidocaina, mexiletina, propafenone): possibile potenziamento dell'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare ed aumento dell'effetto inotropico negativo (vedere paragrafo 4.4)

Calcio antagonisti tipo verapamil/diltiazem: effetto negativo sulla contrattilità e sulla conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione endovenosa di

verapamil in pazienti in trattamento con beta-bloccanti può causare profonda ipotensione e blocco atrio-ventricolare (vedere paragrafo 4.4).

Antiipertensivi ad azione centrale (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): l'uso concomitante di farmaci antiipertensivi ad azione centrale può peggiorare l'insufficienza cardiaca a causa della diminuzione del tono simpatico a livello centrale (riduzione della frequenza cardiaca e della portata cardiaca, vasodilatazione) (vedere paragrafo 4.4). Un'interruzione brusca, particolarmente se avviene prima della sospensione del beta-bloccante, può incrementare il rischio di "ipertensione rebound".

Associazioni che richiedono prudenza:

Farmaci antiaritmici di Classe III (amiodarone): è possibile un potenziamento dell'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare.

Anestetici volatili alogenati: l'uso concomitante di antagonisti beta-adrenergici ed anestetici può attenuare la tachicardia riflessa ed aumentare il rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4). Come regola generale si eviti di interrompere un trattamento a base di beta-bloccanti in modo brusco. L'anestesista deve essere informato circa l'assunzione di neбиволоlo da parte del paziente.

Insulina ed antidiabetici orali: sebbene il neбиволоlo non influisca sui livelli di glucosio nel sangue, l'uso concomitante può mascherare certi sintomi dell'ipoglicemia (palpitazioni, tachicardia).

Baclofene (agente antispasmo), amifostina (in associazione con antineoplastici): l'uso concomitante di farmaci antiipertensivi è probabile che aumenti la caduta della pressione arteriosa, quindi il dosaggio del farmaco antiipertensivo deve essere adeguato di conseguenza.

Associazioni da considerare:

Glicosidi digitalici: l'uso concomitante potrebbe allungare il tempo di conduzione atrio-ventricolare. Gli studi clinici con neбиволоlo non hanno dimostrato alcuna evidenza clinica di un'interazione. Il neбиволоlo non influenza la cinetica della digossina.

Calcio-antagonisti diidropiridinici (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina): l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e non si può escludere un aumento del rischio di un ulteriore deterioramento della funzione ventricolare in pazienti con insufficienza cardiaca.

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

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): nessun effetto sull'azione antiipertensiva del neбиволоlo.

Agenti simpaticomimetici: l'uso concomitante può contrastare l'effetto degli antagonisti beta-adrenergici. Gli agenti beta-adrenergici possono non opporsi all'azione alfa-adrenergica di certi agenti simpaticomimetici con effetto sia alfa che beta-adrenergico (rischio di ipertensione, grave bradicardia ed arresto cardiaco).

#### Interazioni farmacocinetiche

Dato che l'isoenzima CYP2D6 è coinvolto nel metabolismo del nebivololo la somministrazione concomitante di sostanze che inibiscono questo enzima, soprattutto paroxetina, fluoxetina, tioridazina e chinidina, può determinare un aumento dei livelli plasmatici del nebivololo con conseguente aumento del rischio di eccessiva bradicardia e reazioni avverse.

La co-somministrazione di cimetidina ha determinato un aumento dei livelli plasmatici di nebivololo senza modificarne l'effetto clinico. La somministrazione contemporanea di ranitidina non ha influenzato la farmacocinetica del nebivololo. Dato che Nebivololo EG viene assunto durante i pasti ed i farmaci antiacidi vengono assunti fra i pasti, i due trattamenti possono essere prescritti contemporaneamente.

L'associazione del nebivololo con la nicardipina aumenta debolmente il livello plasmatico di entrambi i farmaci senza modificarne l'effetto clinico. L'assunzione concomitante di alcool, furosemide o idroclorotiazide non ha effetto sulla farmacocinetica del nebivololo. Il nebivololo non ha effetto sulla farmacocinetica e la farmacodinamica di warfarin.

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

#### *Gravidanza*

Il nebivololo manifesta effetti farmacologici che possono causare effetti dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale i bloccanti dei recettori beta-adrenergici riducono la perfusione placentare, la qual cosa è stata associata ad un ritardo della crescita, a morte intrauterina, aborto o parto prematuro. Nel feto e nel neonato si possono manifestare effetti avversi (ad es. ipoglicemia e bradicardia). Se il trattamento con i bloccanti dei recettori beta-adrenergici è necessario è preferibile l'impiego di beta1-bloccanti selettivi.

Il nebivololo non deve essere impiegato durante la gravidanza a meno che il suo utilizzo non sia chiaramente necessario. Nel qual caso è necessario monitorare il flusso sanguigno utero-placentare e la crescita fetale. In caso di effetti dannosi per la gravidanza o per il feto si consideri l'impiego di un trattamento alternativo. Il neonato deve essere attentamente monitorato. Durante i primi 3 giorni sono generalmente attesi sintomi di ipoglicemia e bradicardia.

#### *Allattamento*

Gli studi sugli animali hanno mostrato escrezione di nebivololo nel latte materno. Non è noto se questo farmaco viene escreto nel latte materno umano. La maggior parte dei beta-bloccanti, in particolare i composti lipofili quali ad es. il nebivololo e i suoi metaboliti attivi, sono escreti nel latte materno anche se in maniera variabile. Pertanto non è raccomandato l'allattamento al seno durante la somministrazione di nebivololo.

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

Non sono stati condotti studi relativamente agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Studi di farmacodinamica hanno dimostrato che il nebuloso non ha effetti sulla funzione psicomotoria. Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari, deve essere tenuto presente che si possono occasionalmente manifestare capogiri o affaticamento.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati vengono elencati separatamente per l'ipertensione e per l'insufficienza cardiaca cronica data la diversa natura delle malattie.

##### Ipertensione

Nella tabella sottostante, classificati per sistemi e organi ed elencati in ordine di frequenza, sono riportati gli effetti indesiderati, che sono nella maggior parte dei casi di intensità da lieve a moderata.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (da <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (da <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Molto raro (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Disturbi del sistema immunitario				edema angioneurotico, ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		incubi, depressione		
Patologie del sistema nervoso	cefalea, capogiri, parestesia		sincope	
Patologie dell'occhio		compromissione della vista		
Patologie cardiache		bradicardia, insufficienza cardiaca, rallentata conduzione AV/blocco AV		
Patologie vascolari		ipotensione (aumento della) claudicatio intermittens		

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	dispnea	broncospasmo		
Patologie gastrointestinali	stipsi, nausea, diarrea	dispepsia, flatulenza, vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito, eruzione cutanea eritematosa	aggravamento della psoriasi	orticaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		impotenza		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	stanchezza, edema			

Inoltre sono stati osservati i seguenti eventi avversi con alcuni antagonisti beta adrenergici: allucinazioni, psicosi, confusione, estremità fredde/cianotiche, fenomeno di Raynaud, secchezza agli occhi e tossicità oculo-muco-cutanea prattololo simile.

#### Insufficienza cardiaca cronica

I dati relativi a reazioni avverse in pazienti con insufficienza cardiaca cronica derivano da uno studio clinico controllato con placebo che ha coinvolto 1067 pazienti trattati con nebivololo e 1061 pazienti che hanno assunto il placebo. In questo studio sono state segnalate reazioni avverse considerate almeno potenzialmente riconducibili al farmaco in 449 pazienti trattati con nebivololo (42,1%) ed in 334 pazienti che ricevevano placebo (31,5%). Gli effetti farmacologici avversi più comunemente segnalati nei pazienti in trattamento con nebivololo erano bradicardia e capogiri, che si sono presentati entrambi in circa l'11% dei pazienti. Le frequenze corrispondenti nel gruppo trattato con placebo erano rispettivamente circa il 2% e 7%.

Sono state segnalate le seguenti incidenze di reazioni avverse (almeno possibilmente farmaco-dipendenti) che sono considerate specificatamente rilevanti nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

- L'aggravamento dell'insufficienza cardiaca si è manifestato nel 5,8 % dei pazienti che assumevano nebivololo rispetto al 5,2% dei pazienti che ricevevano il placebo.

- L'ipotensione posturale è stata riportata nel 2,1% dei pazienti che assumevano nebivololo rispetto all'1% dei pazienti che ricevevano il placebo.
- L'1,6% dei pazienti che assumevano nebivololo ha manifestato un'intolleranza al farmaco rispetto allo 0,8% dei pazienti che ricevevano il placebo.
- Blocco atrio-ventricolare di primo grado si è manifestato nell'1,4% dei pazienti che assumevano nebivololo rispetto allo 0,9% dei pazienti che ricevevano il placebo.
- È stato riportato edema agli arti inferiori dall'1% dei pazienti che assumevano nebivololo rispetto allo 0,2% dei pazienti che ricevevano 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 all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio con nebivololo.

##### *Sintomi*

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

##### *Trattamento*

In caso di sovradosaggio o in caso di ipersensibilità il paziente deve essere tenuto sotto stretta sorveglianza e deve essere trattato in un reparto di terapia intensiva. Vanno controllati i livelli ematici del glucosio. L'assorbimento di qualsiasi prodotto farmaceutico eventualmente presente nel tratto gastrointestinale può essere prevenuto con lavanda gastrica e la somministrazione di carbone attivo e lassativi. Può essere necessario praticare la respirazione artificiale. Fenomeni di bradicardia ed intense reazioni vagali vanno trattate con somministrazione di atropina o metilatropina. L'ipotensione e lo shock vanno trattati con plasma/sucedanei del plasma e se necessario con catecolamine. L'effetto beta bloccante può essere contrastato da una lenta somministrazione endovenosa di isoprenalina cloridrato, iniziando con una dose di circa 5 µg/minuto o di dobutamina con dose iniziale di 2,5 µg/minuto fino a quando si ottiene l'effetto richiesto. Nei casi refrattari l'isoprenalina può essere associata alla dopamina. Se ciò non produce l'effetto desiderato, deve essere presa in considerazione la somministrazione endovenosa di 50-100 mg/kg e.v. di glucagone. Se necessario, l'iniezione va ripetuta entro un'ora per essere seguita - eventualmente - da un'infusione e.v. di glucagone 70 µg/kg/h. Nei casi estremi di bradicardia resistente al trattamento si può procedere all'applicazione di un pacemaker.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Beta bloccante, selettivo.

Codice ATC: C07AB12

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Nebivololo è un racemato di due enantiomeri, SRRR-nebivololo (o d-nebivololo) e RSSS-nebivololo (o l-nebivololo). È un farmaco a duplice azione:

- è un antagonista competitivo e selettivo dei beta-recettori: questo effetto viene attribuito all'enantiomero SRRR (d-enantiomero).
- è dotato di lievi proprietà vaso dilatatorie dovute ad una interazione con la via L-arginina/ossido nitrico.

Il nebivololo somministrato a dose singola e ripetuta riduce la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, a riposo e durante esercizio, sia in soggetti normotesi che in pazienti ipertesi. L'effetto antiipertensivo si mantiene durante il trattamento cronico. A dosaggi terapeutici il nebivololo è privo di antagonismo alfa-adrenergico.

Durante il trattamento acuto e cronico con nebivololo in pazienti ipertesi la resistenza vascolare sistemica è diminuita. Nonostante la riduzione della frequenza cardiaca, la riduzione della portata cardiaca a riposo e durante esercizio potrebbe essere limitata a causa di un aumento della gittata sistolica. La rilevanza clinica di queste differenze emodinamiche in comparazione ad altri antagonisti dei recettori beta 1 non è stata completamente stabilita.

Nei pazienti ipertesi il nebivololo aumenta la risposta vascolare mediata da NO verso l'acetilcolina (Ach) che risulta ridotta in pazienti con disfunzione endoteliale.

#### Efficacia clinica e sicurezza

Nell'ambito di uno studio di mortalità-morbilità controllato verso placebo condotto su 2128 pazienti  $\geq 70$  anni (età media 75,2 anni) con insufficienza cardiaca cronica stabile con o senza compromissione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF media:  $36 \pm 12,3\%$ , con la seguente distribuzione: LVEF meno del 35% su 56% di pazienti, LVEF tra 35% e 45% su 25% di pazienti e LVEF maggiore di 45% su 19% di pazienti) seguiti per un periodo medio di 20 mesi, nebivololo, al top della terapia standard, ha significativamente prolungato il tempo di insorgenza di decessi o ospedalizzazioni per ragioni cardiovascolari (end-point primario di efficacia) con una riduzione del rischio relativo del 14% (riduzione assoluta: 4,2%). Questa 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 non dipendeva dall'età, dal sesso o dalla frazione di eiezione ventricolare della popolazione studiata. Il beneficio sulla mortalità per tutte le cause non è risultato statisticamente significativo in comparazione al placebo (riduzione assoluta: 2,3%).

Nei pazienti trattati con nebivololo è stata riscontrata una diminuzione dei casi di morte improvvisa (4,1% vs. 6,6%, riduzione relativa pari a 38%).

Studi sperimentali in vitro e in vivo su animali hanno dimostrato che il neбивололо è privo di attività simpaticomimetica intrinseca. Studi sperimentali in vitro e in vivo su animali hanno dimostrato che a dosaggi farmacologici il neбивололо non possiede attività stabilizzante di membrana.

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

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

### Distribuzione

Nel plasma, entrambi gli enantiomeri del neбивололо sono prevalentemente legati all'albumina. Il legame a proteine plasmatiche è del 98.1% per SRRR-neбивололо e 97.9% per RSSS-neбивололо.

### Biotrasformazione

Il neбивололо viene ampiamente metabolizzato, in parte in idrossi-metaboliti attivi. Il neбивололо è metabolizzato via idrossilazione aromatica e aliciclica, N-dealchilazione e glucuronidazione con ulteriore formazione di glucuronidi degli idrossi-metaboliti. Il metabolismo del neбиволоlo per idrossilazione aromatica è soggetto al polimorfismo genetico ossidativo CYP2D6 dipendente. La biodisponibilità orale del neбиволоlo è in media del 12% nei soggetti con metabolismo rapido ed è virtualmente completa nei soggetti con metabolismo lento. Allo steady-state e allo stesso dosaggio, il picco di concentrazione plasmatica del neбиволоlo immodificato è circa 23 volte più alto nei soggetti con metabolismo lento rispetto ai soggetti con metabolismo rapido. Quando vengono considerate 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, il dosaggio di neбиволоlo deve essere sempre adattato individualmente al singolo paziente: i soggetti con metabolismo lento, perciò, possono richiedere dosaggi più bassi.

Nei soggetti con metabolismo rapido, le emivite di eliminazione degli enantiomeri di neбиволоlo 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 due volte più lunghe nei soggetti con metabolismo lento.

Nella maggior parte dei soggetti (con metabolismo rapido) i livelli plasmatici allo stato stazionario vengono raggiunti entro 24 ore per il neбиволоlo 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 neбиволоlo non viene influenzata dall'età.

### Eliminazione

Dopo una settimana di somministrazione, il 38% della dose viene escreta nelle urine ed il 48% nelle feci. L'escrezione urinaria del neбиволоlo immodificato è in media lo 0,5% della dose.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici derivanti da studi convenzionali di genotossicità e potenziale carcinogeno non rivelano alcun rischio speciale per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Povidone K30  
Lattosio monoidrato  
Amido di mais pregelatinizzato  
Croscarmellosa sodica  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato  
Crospovidone

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **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 fornite in blister (PVC/alluminio).  
Confezioni da 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EG S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

NEBIVOLOLO EG 5 mg compresse, 7 compresse	AIC n. 037806015
NEBIVOLOLO EG 5 mg compresse, 10 compresse	AIC n. 037806116
NEBIVOLOLO EG 5 mg compresse, 14 compresse	AIC n. 037806027
NEBIVOLOLO EG 5 mg compresse, 28 compresse	AIC n. 037806039
NEBIVOLOLO EG 5 mg compresse, 30 compresse	AIC n. 037806041
NEBIVOLOLO EG 5 mg compresse, 50 compresse	AIC n. 037806054
NEBIVOLOLO EG 5 mg compresse, 56 compresse	AIC n. 037806066
NEBIVOLOLO EG 5 mg compresse, 84 compresse	AIC n. 037806078
NEBIVOLOLO EG 5 mg compresse, 98 compresse	AIC n. 037806080
NEBIVOLOLO EG 5 mg compresse, 100 compresse	AIC n. 037806092
NEBIVOLOLO EG 5 mg compresse, 500 compresse	AIC n. 037806104

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

5 Luglio 2010

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