

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NEBIVOLOLO ALTER 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti: 192,4 mg di lattosio monoidrato/compressa

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compresse rotonde, bianche, convesse, di 9 mm incise a croce, con impresso 'N 5' sull'altro lato. La compressa può essere divisa in metà e in quarti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione essenziale

Insufficienza cardiaca cronica (ICC)

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione:

La compressa deve essere deglutita con una sufficiente quantità di liquido (per es. un bicchiere d'acqua). Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.

Ipertensione

Adulti

La dose è una compressa (5 mg) al giorno, preferibilmente alla stessa ora della giornata. Le compresse possono essere assunte con i pasti.

L'effetto di diminuzione della pressione sanguigna diventa evidente dopo 1-2 settimane di trattamento. Occasionalmente, l'effetto ottimale si raggiunge solo dopo 4 settimane.

Associazione con altri agenti antiipertensivi

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

Fino ad ora, è stato osservato un effetto antiipertensivo aggiuntivo solo quando il nebivololo è associato con idroclorotiazide 12,5-25 mg.

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con insufficienza epatica

I dati nei pazienti con insufficienza epatica o con funzione epatica compromessa sono limitati. Quindi in questi pazienti l'uso del nebivololo è controindicato.

Anziani

In pazienti con oltre 65 anni, la dose iniziale raccomandata è 2,5 mg al giorno. Se necessario, la dose giornaliera può essere aumentata a 5 mg. Comunque, vista la limitata esperienza in pazienti con età superiore a 75 anni, deve essere esercitata cautela e questi pazienti devono essere attentamente monitorati.

Bambini e adolescenti

L'uso del neivololo non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni di età, a causa della insufficienza di dati su sicurezza ed efficacia.

Insufficienza cardiaca cronica (ICC)

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile deve essere iniziato con un graduale aumento della dose finché non viene raggiunta la dose individuale ottimale di mantenimento.

I pazienti devono presentare una insufficienza cardiaca cronica stabile senza insufficienza acuta durante le precedenti sei settimane. È raccomandato che lo specialista che segue il trattamento sia esperto nel trattamento di insufficienza cardiaca cronica.

Per quei pazienti che ricevono una terapia farmacologica cardiovascolare che include diuretici e/o digossina e/o ACE inibitori e/o antagonisti dell'angiotensina II, il dosaggio di questi farmaci deve essere stabilizzato durante le due settimane precedenti all'inizio del trattamento con neivololo.

L'aumento iniziale della dose deve essere effettuato secondo le seguenti fasi a intervalli di 1-2 settimane in base alla tollerabilità del paziente:

1,25 mg di neivololo, da aumentare a 2,5 mg di neivololo una volta al giorno, poi a 5 mg una volta al giorno e poi a 10 mg una volta al giorno. La dose massima raccomandata è di 10 mg di neivololo una volta al giorno.

L'inizio della terapia e ogni aumento di dose devono essere attuati sotto la supervisione di un medico esperto per un periodo minimo di 2 ore per assicurare che lo stato clinico (specialmente per quanto riguarda pressione sanguigna, frequenza cardiaca, disturbi della conduzione, segni di peggioramento dell'insufficienza cardiaca) resti stabile.

Il verificarsi di eventi avversi può impedire che tutti i pazienti vengano trattati con la dose massima raccomandata. Se necessario, la dose raggiunta può anche essere ridotta gradualmente e ristabilita come appropriato.

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

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

Si raccomanda di non interrompere bruscamente il trattamento con neivololo dal momento che ciò potrebbe causare un peggioramento transitorio dell'insufficienza cardiaca. Se l'interruzione è necessaria, la dose deve essere diminuita gradualmente divisa in due metà settimanalmente.

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con insufficienza epatica

I dati nei pazienti con insufficienza epatica sono limitati. Quindi l'uso di NEBIVOLOLO ALTER 5 mg in questi pazienti è controindicato.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose perché l'aumento fino alla massima dose tollerata viene aggiustato individualmente.

Bambini e adolescenti

Il nebivololo non è raccomandato in bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni di età a causa dell'insufficienza di dati su sicurezza e efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Insufficienza epatica o compromissione della funzione epatica.
- Insufficienza cardiaca acuta, shock cardiogeno o episodi di scompenso cardiaco che richiedono terapia inotropica infusionale.
- Sindrome del nodo del seno, incluso blocco seno-atriale.
- Blocco cardiaco di secondo e terzo grado (senza un pacemaker).
- Anamnesi di broncospasmo e asma bronchiale.
- Feocromocitoma non trattato.
- Acidosi metabolica.
- Bradicardia (frequenza cardiaca <60 bpm prima di iniziare la terapia).
- Ipotensione (pressione sanguigna sistolica <90 mmHg)
- Gravi disturbi circolatori periferici.
- Associazione con floctafenina (vedere paragrafo 4.5).
- Associazione con sultopride (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Vedere anche paragrafo 4.8.

Anestesia

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

Si deve osservare cautela nell'uso di certi anestetici che causano depressione del miocardio. Il paziente può essere protetto contro le reazioni vagali con somministrazione endovenosa di atropina.

Sistema cardiovascolare

In generale, gli antagonisti beta adrenergici non devono essere usati in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (ICC) non trattata, fino a quando le loro condizioni non si siano stabilizzate.

In pazienti con patologia cardiaca ischemica, il trattamento con un antagonista beta adrenergico deve essere interrotto gradualmente, ad es. in 1-2 settimane. Se necessario, allo stesso tempo deve essere instaurata una terapia sostitutiva per prevenire un'esacerbazione dell'angina pectoris.

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

Gli antagonisti beta adrenergici devono essere usati con cautela:

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

L'associazione del nebivololo con antagonisti dei canali del calcio del tipo di verapamil e diltiazem, con farmaci antiaritmici di classe I, e con farmaci antiipertensivi ad azione centrale, generalmente non è raccomandata, per i dettagli consultare il paragrafo 4.5.

Metabolismo/Sistema endocrino

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

I bloccanti beta-adrenergici possono mascherare i sintomi di tachicardia in corso di ipertiroidismo. L'improvvisa sospensione del trattamento può intensificare i sintomi.

Apparato respiratorio

Nei pazienti con disturbi polmonari cronici ostruttivi, gli antagonisti beta adrenergici devono essere usati con cautela in quanto la costrizione delle vie respiratorie si può aggravare.

Altro

I pazienti con anamnesi di psoriasi devono assumere gli antagonisti beta adrenergici solo dopo attenta valutazione. Gli antagonisti beta adrenergici possono aumentare la sensibilità verso gli allergeni e la gravità delle reazioni anafilattiche.

I beta bloccanti possono causare diminuzione della lacrimazione (informazione per chi indossa le lenti a contatto).

L'inizio del trattamento dell' insufficienza cardiaca cronica con nebivololo necessita di un regolare monitoraggio. Per la posologia e il modo di somministrazione fare riferimento al paragrafo 4.2. L'interruzione del trattamento non deve avvenire in maniera improvvisa se non chiaramente indicato. Per ulteriori informazioni fare riferimento al paragrafo 4.2.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche:

Associazioni controindicate:

Floctafenina: in caso di shock o ipotensione causati da floctafenina, i beta-bloccanti attenuano i meccanismi compensatori cardiovascolari.

Sultopride: aumentato rischio di aritmia ventricolare, in particolare di torsione di punta.

Associazioni non raccomandate:

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

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

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

Associazioni da usare con cautela:

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

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

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

Associazioni da prendere in considerazione:

Glicosidi digitalici: l'uso contemporaneo può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare. Le sperimentazioni cliniche con nebulololo non hanno mostrato alcuna evidenza clinica di interazione. Il nebulololo non influenza la cinetica della digossina.

Calcio antagonisti del tipo diidropiridinico (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina): l'uso contemporaneo può aumentare il rischio di ipotensione, e non può essere escluso un aumento del rischio di un ulteriore deterioramento della funzionalità della pompa ventricolare nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Antipsicotici, antidepressivi (triciclici, barbiturici e fenotiazine), nitrati organici e altri antiipertensivi: l'uso contemporaneo può aumentare l'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti (effetto additivo).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): nessuna conseguenza sull'effetto del nebulololo di riduzione della pressione del sangue.

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

Interazioni farmacocinetiche

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

La co-somministrazione di cimetidina aumenta i livelli plasmatici di nebulololo, senza cambiare l'effetto clinico.

La co-somministrazione della ranitidina non influisce sulla farmacocinetica del nebulololo. A condizione che NEBIVOLOLO ALTER 5 mg venga preso con i pasti, e un antiacido fra i pasti, i due trattamenti possono essere prescritti insieme.

L'associazione di nebulololo e nicardipina aumenta leggermente i livelli plasmatici di entrambi i farmaci, senza cambiare l'effetto clinico. La co-somministrazione di alcol, furosemide o idroclorotiazide non influisce sulla farmacocinetica del nebulololo. Il nebulololo non influisce sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica del warfarin.

4.6 Gravidanza e allattamento

Uso in gravidanza

Il nebulololo ha effetti farmacologici che possono causare effetti dannosi durante la gravidanza e/o per il feto/neonato. In generale, i bloccanti dei recettori beta adrenergici riducono la perfusione placentare, e ciò è stato associato al ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto o travaglio precoce. Gli effetti avversi (per es. ipoglicemia e bradicardia) possono verificarsi nel feto e nel neonato. Se il trattamento

con i bloccanti dei recettori beta adrenergici è necessario, sono preferibili i bloccanti selettivi dei recettori beta₁ adrenergici.

Il nebivololo non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente indispensabile. Se il trattamento con nebivololo è considerato necessario, il flusso sanguigno utero-placentare e la crescita fetale devono essere monitorati. In caso di effetti dannosi sulla gravidanza o sul feto deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Il neonato deve essere strettamente monitorato. I sintomi di ipoglicemia e bradicardia sono generalmente previsti entro i primi 3 giorni.

Uso durante l'allattamento

Studi su animali hanno mostrato che il nebivololo viene escreto nel latte materno. Non è noto se questo farmaco sia escreto nel latte umano. Molti beta-bloccanti, in particolare i composti lipofili come il nebivololo e i suoi metaboliti attivi, passano nel latte materno anche se in misura variabile. Quindi, l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione del nebivololo.

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

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti del nebivololo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Studi farmacodinamici hanno dimostrato che il nebivololo non influisce sulla funzione psicomotoria. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari si deve tenere presente che possono verificarsi occasionalmente vertigini e stanchezza.

(vedere paragrafo 4.8)

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati separatamente per l'ipertensione e per l'ICC a causa delle differenze del quadro patologico.

Ipertensione

Gli effetti indesiderati segnalati sono riportati nella tabella sottostante, per classi di sistemi e organi e ordinati per frequenza:

| Classificazione per sistemi e organi | Comune (≥1/100, <1/10) | Non comune (≥1/1.000, <1/100) | Molto raro (≤1/10.000) |
|---|----------------------------------|---|--|
| Disturbi psichiatrici | | Incubi, depressione | |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea, capogiri, parestesia | | Sincope |
| Patologie dell'occhio | | Visione compromessa | |
| Patologie cardiache | | Bradycardia, insufficienza cardiaca, rallentata conduzione AV/blocco-AV | |
| Patologie vascolari | | Ipotensione, (aumento) 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 eritematosa | Edema angioneurotico, psoriasi aggravata |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | Impotenza | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Affaticamento, edema | | |

Sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati: allucinazioni, psicosi, confusione, estremità fredde/cianotiche, fenomeno di Raynaud, occhi secchi e tossicità oculo-mucocutanea practololo-simile

Insufficienza cardiaca cronica

I dati sugli effetti indesiderati in pazienti con ICC sono disponibili da uno studio clinico controllato con placebo riguardante 1067 pazienti che assumevano nebivololo e 1061 pazienti che assumevano il placebo. In questo studio, un totale di 449 pazienti trattati con nebivololo (42,1%) rispetto a 334 pazienti trattati col placebo (31,5%) hanno riportato effetti indesiderati, almeno in qualche modo casualmente collegati. Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati nei pazienti trattati con nebivololo erano bradicardia e vertigini, entrambi manifestati in circa l'11% dei pazienti. Le frequenze corrispondenti nei pazienti con placebo erano circa il 2% e il 7%, rispettivamente.

Per gli effetti indesiderati (almeno possibilmente associati al farmaco) che sono considerati specificatamente rilevanti nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica erano segnalate le seguenti incidenze:

- aggravamento dell'insufficienza cardiaca verificatosi nel 5,8% dei pazienti trattati con nebivololo rispetto al 5,2% dei pazienti trattati col placebo.
- ipotensione posturale è stata segnalata nel 2,1% dei pazienti trattati con nebivololo confrontati con l'1,0% dei pazienti trattati col placebo.
- intolleranza al farmaco è stata segnalata nell'1,6% dei pazienti trattati con nebivololo rispetto allo 0,8% dei pazienti trattati col placebo.
- blocco atrio-ventricolare di primo grado è stato segnalato nell' 1,4% dei pazienti trattati con nebivololo rispetto allo 0,9% dei pazienti trattati col placebo.
- edema degli arti inferiori è stato segnalato dall'1,0% dei pazienti trattati con nebivololo rispetto allo 0,2% dei pazienti trattati col placebo.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati riguardanti il sovradosaggio con nebivololo.

Sintomi

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

Trattamento

In caso di sovradosaggio o ipersensibilità, il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione e curato in un reparto di terapia intensiva. Devono essere monitorati i livelli di glucosio nel sangue. L'assorbimento di qualunque residuo di farmaco ancora presente nel tratto gastro-intestinale può essere impedito con una lavanda gastrica e la somministrazione di carbone attivo e un lassativo. Può essere necessaria la respirazione artificiale. Bradicardia e intense reazioni vagali devono essere trattate con somministrazione di atropina o metilatropina. Ipotensione e shock devono essere trattati con plasma/sostituti del plasma e, se necessario, catecolamine. L'effetto beta-bloccante può essere neutralizzato con la somministrazione endovenosa lenta di isoproterenolo cloridrato, iniziando con una dose di circa 5 µg/minuto, o dobutamina, iniziando con una dose di 2,5 µg/minuto, finchè non è stato ottenuto l'effetto desiderato. Nei casi refrattari l'isoproterenolo può essere associato con dopamina. Se neanche questo dovesse produrre l'effetto desiderato, deve essere presa in considerazione la somministrazione endovenosa di glucagone 50-100 µg/kg endovena. Se richiesto, l'iniezione deve essere ripetuta entro un'ora, e può essere seguita, se richiesto, da un'infusione endovenosa di glucagone 70 µg/kg/h. In casi estremi di bradicardia resistente al trattamento, deve essere introdotto un pacemaker.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Beta-bloccanti, selettivi.

Codice ATC: C07AB12

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

- è un antagonista competitivo e selettivo dei recettori beta: questo effetto è attribuito all'enantiomero SRRR (d-enantiomero).
- ha proprietà di lieve vasodilatazione dovuta a un'interazione con la via metabolica della L-arginina/ossido nitrico.

Dosi singole e ripetute di nebivololo riducono la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna a riposo e durante l'esercizio fisico, sia in soggetti normotesi che in pazienti ipertesi. L'effetto antiipertensivo viene mantenuto durante il trattamento cronico.

A dosi terapeutiche, il nebivololo è privo di effetto antagonista alfa-adrenergico.

Durante il trattamento acuto e cronico con nebivololo in pazienti ipertesi, la resistenza vascolare sistemica diminuisce. Nonostante la riduzione della frequenza cardiaca, la riduzione del flusso cardiaco a riposo e durante l'esercizio fisico può essere limitata a causa di un aumento del volume della frequenza cardiaca. La rilevanza clinica di queste differenze emodinamiche non è stata pienamente stabilita, in confronto ad altri antagonisti dei recettori beta₁.

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

In uno studio di mortalità/morbilità, controllato con placebo condotto in 2128 pazienti di età ≥ 70 anni (età media 75,2 anni) con insufficienza cardiaca cronica stabile con o senza frazione d'iezione ventricolare sinistra compromessa (FEVS media: $36 \pm 12,3\%$, con la seguente distribuzione: FEVS meno del 35% nel 56% dei pazienti, FEVS tra 35% e 45% nel 25% dei pazienti e FEVS maggiore del 45% nel 19% dei pazienti) seguita per un periodo medio di 20 mesi, il nebivololo, al massimo della terapia standard, ha prolungato significativamente il tempo di manifestazione di decessi o ospedalizzazioni per motivi cardiovascolari (end-point primario per l'efficacia) con una riduzione del rischio relativo del 14% (riduzione assoluta: 4,2%). La riduzione del rischio si è sviluppata dopo 6 mesi di trattamento ed è stata mantenuta per tutta la durata del trattamento (durata media: 18 mesi). L'effetto del nebivololo era indipendente da età, sesso, o frazione d'iezione ventricolare sinistra della popolazione dello studio. Il beneficio sulla mortalità per tutte le cause non ha raggiunto la significatività statistica rispetto al placebo (riduzione assoluta: 2,3%).

È stata osservata una riduzione di morte improvvisa nei pazienti trattati con nebivololo (4,1% vs 6.6%, riduzione relativa del 38%).

Esperimenti in vitro e in vivo su animali hanno mostrato che il nebivololo non ha alcuna attività simpaticomimetica intrinseca.

Esperimenti in vitro e in vivo su animali hanno mostrato che il nebivololo a dosi farmacologiche non ha alcuna azione stabilizzante di membrana.

In volontari sani, il nebivololo non ha alcun effetto significativo sulla capacità massima o sulla durata dell'esercizio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Il nebivololo è ampiamente metabolizzato, in parte in idrossi-metaboliti attivi. Il nebivololo viene metabolizzato per ossidrilazione aliciclica e aromatica, N-dealchilazione e glucuronidazione; in aggiunta, si formano i glucuronidi degli idrossi-metaboliti. Il metabolismo del nebivololo attraverso ossidrilazione aromatica è soggetto al polimorfismo ossidativo genetico CYP2D6-dipendente. La biodisponibilità orale del nebivololo è circa del 12% nei metabolizzatori rapidi ed è potenzialmente completa nei metabolizzatori lenti. Allo stato stazionario e allo stesso livello di dose, la concentrazione plasmatica massima del nebivololo non modificato è circa 23 volte più alta nei metabolizzatori lenti rispetto ai metabolizzatori rapidi. Quando vengono considerati il farmaco non modificato più i metaboliti attivi, la differenza delle concentrazioni plasmatiche massime è da 1,3 a 1,4 volte. A causa della variabilità della velocità di metabolismo, la dose di nebivololo deve essere sempre aggiustata secondo le necessità individuali del paziente: i metabolizzatori lenti quindi possono necessitare di dosi più basse.

Nei metabolizzatori rapidi, le emivite di eliminazione degli enantiomeri del nebivololo sono di circa 10 ore. Nei metabolizzatori lenti, esse sono 3-5 volte più lunghe. Nei metabolizzatori rapidi, i livelli plasmatici dell'enantiomero RSSS sono leggermente più alti di quelli dell'enantiomero SRRR. Nei metabolizzatori lenti, questa differenza è più ampia. Nei metabolizzatori rapidi, le emivite di eliminazione degli idrossi-metaboliti di entrambi gli enantiomeri sono di circa 24 ore, e sono circa due volte più lunghe nei metabolizzatori lenti.

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

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

Il legame alle proteine plasmatiche è del 98,1% per l'SRRR-nebivololo e del 97,9% per l'RSSS-nebivololo.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di genotossicità e potenziale carcinogenico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Sodio croscarmellosa
Macrogol 6000
Lattosio monoidrato

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVDC-Alluminio di 7, 10 o 15 compresse e contenitore in HDPE con tappo sigillato in LDPE

Confezioni:

Blister: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 500 compresse e confezione ospedaliera da 500 (10 x 50) compresse.

Contenitore di compresse in HDPE: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 500 compresse e confezione ospedaliera da 500 (10 x 50).

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

Laboratori Alter s.r.l., via Egadi 7, 20144 Milano

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

Nebivololo Alter:

5 mg compresse 7 compresse in blister PVDC/AL - AIC n. 038512012

5 mg compresse 14 compresse in blister PVDC/AL - AIC n. 038512024

5 mg compresse 20 compresse in blister PVDC/AL - AIC n. 038512036

5 mg compresse 28 compresse in blister PVDC/AL - AIC n. 038512048

5 mg compresse 30 compresse in blister PVDC/AL - AIC n. 038512051

5 mg compresse 50 compresse in blister PVDC/AL - AIC n. 038512063

5 mg compresse 56 compresse in blister PVDC/AL - AIC n. 038512075

5 mg compresse 60 compresse in blister PVDC/AL - AIC n. 038512087

5 mg compresse 90 compresse in blister PVDC/AL - AIC n. 038512099

5 mg compresse 100 compresse in blister PVDC/AL - AIC n. 038512101

5 mg compresse 500 compresse in blister PVDC/AL - AIC n. 038512113

5 mg compresse 500 compresse in blister PVDC/AL confezione ospedaliera- AIC n. 038512125/M

5 mg compresse 7 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038512137

5 mg compresse 14 compresse in contenitore HDPE- AIC n. 038512149

5 mg compresse 20 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038512152

5 mg compresse 28 compresse in contenitore HDPE- AIC n. 038512164

5 mg compresse 30 compresse in contenitore HDPE- AIC n. 038512176

5 mg compresse 50 compresse in contenitore HDPE- AIC n. 038512188

5 mg compresse 56 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038512190

5 mg compresse 60 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038512202

5 mg compresse 90 compresse in contenitore HDPE- AIC n. 038512214

5 mg compresse 100 compresse in contenitore HDPE- AIC n. 038512226

5 mg compresse 500 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038512238

5 mg compresse 500 compresse in contenitore HDPE confezione ospedaliera- AIC n. 038512240

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

23 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2010