

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nebivololo Ranbaxy 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di nebivololo equivalenti a 5,45 mg di nebivololo cloridrato.
Eccipiente: 85,96 mg di lattosio monoidrato/compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

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

Nebivololo Ranbaxy 5 mg compresse può essere diviso in quarti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Insufficienza cardiaca cronica

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Metodo di somministrazione

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

Ipertensione

Adulti

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

L'effetto di diminuzione della pressione sanguigna risulta evidente dopo 1-2 settimane di trattamento.

Occasionalmente, l'effetto ottimale si raggiunge solo dopo 4 settimane.

Combinazione con altri agenti antiipertensivi

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

Ad oggi, è stato osservato un effetto antiipertensivo aggiuntivo solo quando Nebivololo Ranbaxy 5 mg compresse è associato con idroclorotiazide 12,5-25 mg.

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con insufficienza epatica

I dati in pazienti con insufficienza epatica o con funzionalità epatica compromessa sono limitati. Quindi l'uso di Nebivololo Ranbaxy 5 mg compresse è controindicato in questi pazienti.

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. Tuttavia, vista la limitata esperienza in pazienti con oltre 75 anni, deve essere usata cautela e questi pazienti devono essere strettamente monitorati.

Bambini e adolescenti

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

Insufficienza cardiaca cronica (ICC)

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile deve essere iniziato con una graduale titolazione del dosaggio finché non viene raggiunta la dose individuale ottimale di mantenimento.

I pazienti devono avere insufficienza cardiaca stabile senza insufficienza acuta durante le ultime sei settimane. Si raccomanda che lo specialista che segue il trattamento sia esperto nel trattamento di insufficienza cardiaca cronica.

Per quei pazienti che ricevono una terapia farmacologica cardiovascolare che include diuretici e/o digossina e/o ACE inibitori e/o antagonisti dell'angiotensina II, il dosaggio di questi farmaci deve essere stabilizzato durante le ultime due settimane prima dell'inizio del trattamento con Nebivololo Ranbaxy 5 mg compresse.

La titolazione iniziale deve essere fatta secondo le seguenti fasi a intervalli di 1-2 settimane in base alla tollerabilità del paziente:

1,25 mg di nebulolo da aumentare a 2,5 mg di nebulolo una volta al giorno, poi a 5 mg una volta al giorno e poi a 10 mg una volta al giorno.

La dose massima raccomandata è 10 mg di nebulolo una volta al giorno.

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

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

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

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

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con insufficienza epatica

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

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento di dose poiché la titolazione alla massima dose tollerata è aggiustata individualmente.

Bambini e adolescenti

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Insufficienza epatica o compromissione della funzionalità epatica.
Insufficienza cardiaca acuta, shock cardiogeno o episodi di scompenso cardiaco che richiedono terapia inotropica infusione.

Inoltre, come con altri medicinali beta-bloccanti, Nebivololo Ranbaxy è controindicato in presenza di:
Sindrome del nodo del seno, incluso blocco seno-atriale.
Blocco cardiaco di secondo e terzo grado (senza pacemaker).
Anamnesi di broncospasma e asma bronchiale.
Grave patologia polmonare ostruttiva cronica.
Feocromocitoma non trattato.
Acidosi metabolica.
Bradycardia (battito cardiaco < 60 bpm prima di iniziare la terapia).
Ipotensione (pressione sanguigna sistolica < 90 mmHg).
Gravi disturbi circolatori periferici.
Combinazione di floctafenina e sultopride (vedere anche paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Vedere anche paragrafo 4.8 Effetti indesiderati.

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

Anestesia

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

Particolare attenzione deve essere osservata nell'uso di certi farmaci anestetici che possono causare depressione del miocardio. Il paziente può essere protetto contro le reazioni vagali con somministrazione endovenosa di atropina.

Sistema cardiovascolare

In generale gli antagonisti beta-adrenergici non devono essere usati in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia non trattata, a meno che la loro condizione non si sia stabilizzata.

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

Gli antagonisti beta-adrenergici possono indurre bradicardia: se la frequenza del polso scende al di sotto dei 50-55 bpm a riposo e/o il paziente manifesta sintomi riconducibili alla bradicardia, deve essere ridotta la dose.

Gli antagonisti beta-adrenergici devono essere usati con cautela:

In pazienti con patologie circolatorie periferiche (sindrome o malattia di Raynaud, claudicatio intermittens), poiché potrebbe verificarsi un peggioramento di questi disturbi;

In pazienti con blocco cardiaco di primo grado a causa dell'effetto negativo dei beta-bloccanti sul tempo di conduzione;

Pazienti con angina di Prinzmetal a causa della incontrastata vasocostrizione arteriosa coronarica mediata dai recettori alfa: gli antagonisti beta adrenergici possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina.

Generalmente, la combinazione di nebulololo con antagonisti dei canali del calcio del tipo di verapamil e diltiazem, con farmaci antiaritmici di classe I, e con farmaci antiipertensivi che agiscono a livello centrale, non è raccomandata. Per i dettagli si prega consultare paragrafo 4.5.

Metabolismo e Sistema endocrino

Nei pazienti diabetici il nebulololo, non influisce sui livelli di glucosio. Tuttavia va usato con cautela nei pazienti diabetici in quanto il nebulololo può mascherare alcuni sintomi di ipoglicemia (tachicardia, palpitazioni).

Gli agenti bloccanti beta-adrenergici possono mascherare i sintomi di tachicardia in corso di ipertiroidismo. La brusca sospensione del trattamento può intensificare questi sintomi.

Apparato respiratorio

Nei pazienti con patologie polmonari ostruttive croniche, gli antagonisti beta-adrenergici devono essere usati con cautela in quanto può essere aggravata la costrizione delle vie respiratorie.

Altro

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

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

I beta-bloccanti possono causare riduzione della lacrimazione.

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Le seguenti interazioni riguardano gli antagonisti beta-adrenergici in generale.

Combinazioni controindicate:

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

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

Combinazioni non raccomandate:

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

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

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

Combinazioni da usare con cautela:

Farmaci antiarritmici 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 astensione del trattamento con beta-bloccanti. L'anestesista deve essere informato quando il paziente assume Nebivololo Ranbaxy 5 mg compresse.

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

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

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

Combinazioni da prendere in considerazione:

Glucosidi digitatici: l'uso contemporaneo può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare. Gli studi clinici con il nebulolo non hanno mostrato evidenza clinica di un'interazione. Il nebulolo non influenza la cinetica della digossina.

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

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

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): nessuna conseguenza sull'effetto di riduzione della pressione del sangue del nebivololo. Bisogna segnalare che piccole dosi antitrombotiche giornaliere di acido acetilsalicilico (per es. 50 o 100 mg) possono essere usate senza pericolo con Nebivololo Ranbaxy 5 mg compresse.

Agenti simpaticomimetici: l'uso contemporaneo può contrapporsi all'effetto degli antagonisti beta-adrenergici. Gli agenti beta-adrenergici possono indurre 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 nebivololo coinvolge l'isoenzima CYP2D6, la co-somministrazione di sostanze che inibiscono questo enzima, specialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina, chinidina, terbinafina, bupropione, cloroquina e levomepromazina può portare all'aumento dei livelli plasmatici di nebivololo associato ad un aumentato rischio di bradicardia eccessiva ed eventi avversi.

La co-somministrazione di cimetidina aumenta i livelli plasmatici di nebivololo, senza modificare l'effetto clinico. La co-somministrazione della ranitidina non influisce sulla farmacocinetica del nebivololo. I due trattamenti possono essere prescritti insieme, a condizione che Nebivololo Ranabxy 5 mg compresse venga preso con il pasto, e un antiacido fra i pasti.

La combinazione di nebivololo e nicardipina aumenta lievemente i livelli plasmatici di entrambi i farmaci, senza modificare l'effetto clinico. La co-somministrazione di alcol, furosemide o idroclorotiazide non influisce sulla farmacocinetica del nebivololo. Il nebivololo non influisce sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica del warfarin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il nebivololo possiede effetti farmacologici che possono causare effetti dannosi in gravidanza e/o per il feto/neonato. In generale, i bloccanti i recettori beta-adrenergici riducono la perfusione placentare, che è stata associata a ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto o travaglio precoce. Gli effetti avversi (per es. ipoglicemia e bradicardia) possono verificarsi nel feto e nel bambino neonato. Se il trattamento con i bloccanti i recettori beta-adrenergici è necessario, sono preferibili i bloccanti selettivi dei recettori beta 1-adrenergici.

Il nebivololo non deve essere usato durante la gravidanza se non chiaramente necessario. Se il trattamento con il nebivololo è considerato necessario, il flusso sanguigno uteroplacentale e la crescita fetale devono essere monitorati. In caso di effetti dannosi sulla gravidanza o sul feto deve essere considerato un trattamento alternativo. Il bambino neonato deve essere strettamente monitorato. I sintomi di ipoglicemia e bradicardia sono generalmente previsti entro i primi 3 giorni.

Allattamento

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

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

Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Studi farmacodinamici hanno dimostrato che Nebivololo Ranbaxy 5 mg compresse non ha effetti sulla funzione psicomotoria

Quando si guidano veicoli o si usano macchinari si deve tenere presente che possono comparire occasionalmente capogiri e affaticamento.

Questi effetti si manifestano più probabilmente dopo l'inizio del trattamento o dopo aumenti della dose.

4.8 Effetti indesiderati

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

Ipertensione

Le reazioni avverse segnalate, che nella maggioranza dei casi sono di intensità da lieve a moderata, sono elencate nella tabella sotto, classificate per classe sistema-organo e ordinate per frequenza:

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Edema angioneurotico ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		Incubi, depressione		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri, parestesia		Sincope	
Patologie dell'occhio		Visione compromessa		
Patologie cardiache		Bradicardia, insufficienza cardiaca, rallentata Conduzione /blocco-AV		
Patologie vascolari		Ipotensione, (aumento della) claudicatio intermittens		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	broncospasmo		
Patologie gastrointestinali	Costipazione,	Dispepsia,		

	nausea, diarrea	flatulenza, vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, rash eritematoso	Angioedema, psoriasi aggravata	orticaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Impotenza		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento, edema			

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

I beta-bloccanti possono causare diminuzione della lacrimazione.

Insufficienza cardiaca cronica

I dati sugli effetti indesiderati in pazienti con insufficienza cardiaca cronica derivano da uno studio clinico placebo-controllato relativo a 1067 pazienti che assumevano nebivololo e 1061 pazienti che assumevano il placebo. In questo studio, un totale di 449 pazienti con nebivololo (42,1%) hanno riportato effetti indesiderati, con nesso di casualità almeno possibile rispetto ai 334 pazienti trattati col placebo (31,5%). Gli effetti indesiderati più comunemente riportate nei pazienti trattati con nebivololo erano bradicardia e vertigini, ed entrambi si sono manifestati nell'11% circa dei pazienti. Le corrispondenti frequenze nei pazienti trattati con placebo erano del 2% e del 7% circa, rispettivamente.

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

L'aggravamento dell'insufficienza cardiaca verificatosi nel 5,8% dei pazienti con nebivololo rispetto al 5,2% dei pazienti trattati col placebo.

Ipotensione posturale è stata riportata nel 2,1% dei pazienti con nebivololo rispetto al 1,0% dei pazienti col placebo.

L'intolleranza al farmaco è stata riportata nel 1,6% dei pazienti trattati con nebivololo rispetto allo 0,8% dei pazienti trattati col placebo.

Blocco atrio-ventricolare di primo grado è stato riportato nell'1,4% dei pazienti con nebivololo rispetto allo 0,9% dei pazienti trattati col placebo.

Edema degli arti inferiori si è manifestato nell'1,0% dei pazienti che assumevano nebivololo rispetto allo 0,2% dei pazienti col placebo.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati riguardanti il sovradosaggio con Nebivololo Ranbaxy 5 mg.

Sintomi

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

Trattamento

In caso di sovradosaggio o ipersensibilità, il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione e curato in un reparto di terapia intensiva. Devono essere monitorati i livelli di glicemia. L'assorbimento di qualunque residuo di farmaco ancora presente nel tratto gastro-intestinale può essere impedito con una lavanda gastrica e la somministrazione di carbone attivo e di un lassativo. Può essere necessaria la respirazione artificiale. Bradicardia e intense reazioni vagali devono essere trattate con somministrazione di atropina o metilatropina. Ipotensione e shock devono essere trattati con sostituti plasma/plasma e, se necessario, catecolamine. L'effetto beta-bloccante può essere neutralizzato con lenta somministrazione endovenosa di isoprenalina cloridrato, iniziando con una dose di circa 5 µg/minuto, o dobutamina, iniziando con una dose di 2,5 µg/minuto, finché non è stato ottenuto l'effetto desiderato. Nei casi refrattari l'isoprenalina può essere combinata con dopamina. Se neanche questo dovesse produrre l'effetto desiderato, deve essere presa in considerazione la somministrazione endovenosa di glucagone 50-100 µg/kg endovena. Se necessario, 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: Agenti beta bloccanti, selettivi.

Codice ATC: C07AB12

Nebivololo è un racemica 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 del recettore beta: questo effetto è attribuito all'enantiomero SRRR (d-enantiomero).
- Ha proprietà di lieve vasodilatazione dovute ad una interazione con la via metabolica della L-arginina/ossido nitrico.

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

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

Durante il trattamento acuto e cronico con nebivololo in pazienti ipertesi, la resistenza vascolare sistemica diminuisce. Anche se si ha una diminuzione della frequenza cardiaca, la riduzione del flusso cardiaco può essere limitata a riposo e durante l'esercizio fisico, aumentando il volume del battito cardiaco. La rilevanza clinica di queste differenze emodinamiche non è stata pienamente stabilita, in confronto ad altri recettori beta 1-antagonisti.

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

In uno studio clinico controllato verso placebo, per indagare eventi di mortalità/morbilità, condotto in 2128 pazienti di età ≥ 70 anni (età media 75,2 anni) con insufficienza cardiaca cronica stabile con o senza frazione d'eiezione ventricolare sinistra compromessa (LVEF media: $36 \pm 12,3\%$, con la seguente distribuzione: LVEF meno del 35% nel 56% dei pazienti, LVEF fra 35% e 45% nel 25% dei pazienti

e LVEF maggiore del 45% nel 19% dei pazienti) seguita per un periodo medio di 20 mesi, il nebivololo, al massimo della terapia standard, ha prolungato significativamente il tempo di manifestazione di decessi od ospedalizzazioni per motivi cardiovascolari (end-point primario per efficacia) con una riduzione di rischio relativa del 14% (riduzione assoluta: 4,2%). La riduzione di rischio si è sviluppata dopo 6 mesi di trattamento e si è mantenuta per tutta la durata del trattamento (durata media: 18 mesi). L'effetto del nebivololo era indipendente da età, dal genere o dalla frazione d'eiezione ventricolare sinistra della popolazione in studio. Il beneficio su tutte le cause di mortalità non ha raggiunto una 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 Nebivololo non ha alcuna attività simpaticomimetica intrinseca.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

Metabolismo

Il nebivololo è ampiamente metabolizzato, in parte in idrossi-metaboliti attivi. Il nebivololo viene metabolizzato per idrossilazione aliciclica e aromatica, N-dealchilazione e glucuronizzazione; in aggiunta, si formano i glucuronidi degli idrossi-metaboliti. Il metabolismo del nebivololo attraverso idrossilazione aromatica è soggetto al polimorfismo ossidativi genetico CYP2D6 dipendente. La biodisponibilità orale del nebivololo è del 12% circa nei metabolizzatori rapidi ed è potenzialmente completa nei metabolizzatori lenti. Allo stato stazionario e allo stesso livello di dose, la concentrazione plasmatica massima nel nebivololo immodificato è circa 23 volte più alta nei metabolizzatori lenti rispetto ai metabolizzatori rapidi. Se si considera il farmaco immodificato più i metaboliti attivi, la differenza nelle concentrazioni plasmatiche massime è da 1,3 a 1,4 volte. A causa della variazione nella velocità di metabolismo, la dose di Nebivololo Ranbaxy 5 mg compresse deve essere sempre aggiustata secondo le necessità individuali del paziente: i metabolizzatori deboli quindi possono necessitare di dosi più basse.

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

Nei metabolizzatori 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 idrossimetaboliti di entrambi gli enantiomeri sono circa di 24 ore, e sono circa due volte più lunghe nei metabolizzatori lenti.

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

Distribuzione

Nel plasma, entrambi gli enantiomeri del neбиволоlo sono prevalentemente legati all'albumina. Il legame alle proteine plasmatiche è del 98,1% per SRRR-neбиволоlo e 97,9% per RSSS-neбиволоlo. Il volume di distribuzione è fra 10,1 e 39,4 l/kg.

Escrezione

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato,
Cros повідone Tipo A,
Polossamero 188,
Povidone K 30,
Cellulosa Microcristallina,
Magnesio Stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono disponibili in blister di PVC/PE/PVDC/Al da 7, 10 e 14. Confezioni: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 Milano

8. NUMERO/I DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- AIC n° 038525010 - 5 mg compresse – 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
- AIC n° 038525022 - 5 mg compresse – 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
- AIC n° 038525034 - 5 mg compresse – 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
- AIC n° 038525046 - 5 mg compresse – 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
- AIC n° 038525059 - 5 mg compresse – 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
- AIC n° 038525061 - 5 mg compresse – 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
- AIC n° 038525073 - 5 mg compresse – 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
- AIC n° 038525085 - 5 mg compresse – 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
- AIC n° 038525097 - 5 mg compresse – 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
- AIC n° 038525109 - 5 mg compresse – 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
- AIC n° 038525111 - 5 mg compresse – 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
- AIC n° 038525123 - 5 mg compresse – 120 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO