

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NEBISCON 5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente: 142,11 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa bianca, rotonda, convessa incisa a croce.

La compressa di NEBISCON può essere divisa 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 o senza 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 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 NEBISCON 5 mg 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. Pertanto, l'uso di NEBISCON in questi pazienti 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 oltre 75 anni, deve essere usata cautela e questi pazienti devono essere strettamente monitorati.

#### *Bambini e adolescenti*

Nebivololo non è raccomandato per l'uso in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

#### *Insufficienza cardiaca cronica*

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

I pazienti devono avere insufficienza cardiaca cronica stabile senza insufficienza acuta durante le ultime sei settimane. È consigliato che lo specialista che segue il trattamento sia esperto nel trattamento dell'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 NEBISCON.

L'aumento del dosaggio iniziale deve essere fatto secondo i seguenti steps a intervalli di 1-2 settimane in base alla tollerabilità del paziente: 1.25 mg di nebigololo da aumentare a 2.5 mg di nebigololo 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 nebigololo 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 minimo di 2 ore per assicurare che lo stato clinico (specialmente per quanto riguarda la pressione sanguigna, battito cardiaco, 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 essere ridotta poco per volta e ristabilita come appropriato.

Durante la fase di aggiustamento del dosaggio, in caso di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o intolleranza, si raccomanda per prima cosa di ridurre la dose di nebigololo, 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 stabile con il nebigololo è generalmente un trattamento a lungo termine.

Si raccomanda di non interrompere bruscamente il trattamento con nebigololo 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 posologico nell'insufficienza renale da lieve a moderata, poiché la titolazione alla massima dose tollerata viene aggiustata individualmente. Non c'è alcuna esperienza in pazienti con insufficienza renale grave (creatinina sierica  $\geq 250 \mu\text{mol/l}$ ). Pertanto, l'uso di nebigololo in questi pazienti non è raccomandato.

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

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

#### *Anziani*

Non è richiesto alcun aggiustamento posologico poiché la titolazione fino alla massima dose tollerata viene aggiustata individualmente.

#### *Bambini e adolescenti*

Il nebevolo non è raccomandato per l'uso in bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

### **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.
- 
- Sindrome del nodo del seno, incluso blocco seno-atriale.
- Blocco cardiaco di secondo e terzo grado (senza pacemaker).
- Asma bronchiale grave o grave patologia polmonare ostruttiva cronica.
- Feocromocitoma non trattato.
- Acidosi metabolica.
- Bradicardia (battito cardiaco < 60 bpm prima di iniziare la terapia).
- Ipotensione (pressione sanguigna sistolica < 90 mmHg)
- Gravi disturbi circolatori periferici.
- Combinazione con floctafenina o con sultopride (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni di impiego**

Vedere anche paragrafo 4.8.

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

#### *Anestesia*

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

Va usata particolare attenzione 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 fino a quando le loro condizioni non si sono stabilizzate.

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, il dosaggio deve essere ridotto.

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;
- in pazienti con angina di Prinzmetal a causa dell'incontrastata vasocostrizione arteriosa coronarica mediata dai recettori alfa: gli antagonisti beta adrenergici possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina.

La combinazione di nebivololo 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, generalmente non è raccomandata, per i dettagli si prega di consultare il paragrafo 4.5.

#### *Metabolismo e Sistema endocrino*

Nebivololo, nei pazienti diabetici, non influisce sui livelli di glucosio. Tuttavia deve essere usato con precauzione nei pazienti diabetici in quanto il nebivololo 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 la costrizione delle vie respiratorie può essere aggravata.

#### *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 nebivololo necessita di regolare monitoraggio. Per la posologia e il metodo di somministrazione si prega di consultare il paragrafo 4.2. L'interruzione del trattamento non deve avvenire bruscamente se non chiaramente indicato. Per ulteriori informazioni si prega di consultare il paragrafo 4.2.

Il medicinale contiene lattosio monoidrato. 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 ed altre forme di interazione**

### Interazioni farmacodinamiche

#### Associazioni 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):* nebivololo non deve essere somministrato contemporaneamente a sultopride poiché c'è un aumentato rischio di aritmia ventricolare, in particolare di torsione di punta.

#### Associazioni 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/diltiazem:* influenza negativa sulla contrattilità e la conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti con trattamento beta-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). Un'improvvisa astensione, particolarmente prima dell'interruzione del beta-bloccante, può aumentare il rischio di "ipertensione di rimbalzo".

#### Associazioni da usare con cautela:

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

*Anestetici - volatili alogenati:* 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 quando il paziente assume NEBISCON.

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

*Baclofen (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 beta-adrenergici potrebbe contribuire al prolungamento dell'intervallo QTc.

#### Associazioni da prendere in considerazione:

*Glucosidi digitalici:* l'uso contemporaneo può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare. Le sperimentazioni cliniche con nebulololo non hanno mostrato evidenza clinica di un'interazione. Nebivololo 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 così 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 nebulololo. Si prega di notare che piccole dosi antitrombotiche giornaliere di acido

acetilsalicilico (per es. 50 o 100 mg) possono essere usate senza pericolo con NEBISCON.

*Agenti simpaticomimetici:* l'uso contemporaneo può contrapporsi all'effetto degli antagonisti beta-adrenergici. Gli agenti beta-adrenergici possono portare ad 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 cambiamento dell'effetto clinico. La co-somministrazione della ranitidina non influisce sulla farmacocinetica del nebivololo. A condizione che NEBISCON venga assunto con il pasto, e un antiacido fra i pasti, i due trattamenti possono essere prescritti insieme.

La combinazione di nebivololo 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 nebivololo. Nebivololo non influisce sulla farmacocinetica e farmacodinamica del warfarin.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### *Uso in gravidanza*

Nebivololo ha effetti farmacologici che possono essere dannosi durante la 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 i recettori beta 1-adrenergici.

Nebivololo non deve essere usato durante la gravidanza se non chiaramente necessario. Se il trattamento con 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.

### *Uso nell'allattamento*

Studi animali hanno mostrato che 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. Pertanto, l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione del nebivololo.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti di nebivololo sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Studi farmacodinamici hanno dimostrato che nebivololo non ha effetti sulla funzione psicomotoria. Alcuni pazienti possono sperimentare effetti avversi (vedere paragrafo 4.8) che sono per lo più dovuti alla riduzione della pressione sanguigna, come capogiri e indebolimento. Se ciò accade, ci si deve astenere dalla guida e da altre attività che richiedono attenzione. Questi effetti si manifestano più probabilmente dopo l'inizio del trattamento o dopo aumenti di 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 riportate sono elencate nella tabella sottostante, classificate per sistemi e organi ed ordinate per frequenza:

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/100, &lt;1/100)</b>	<b>Molto raro (&lt;1/1000)</b>	<b>Non nota</b>
Disturbi del sistema immunitario				Edema angionurotico, ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		Incubi, depressione		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, vertigini, parestesia		Sincope	
Patologie dell'occhio		Visione compromessa		
Patologie cardiache		Bradicardia, insufficienza cardiaca, rallentata conduzione AV/blocco-AV		
Patologie		Ipotensione,		

vascolari		(aument o della) claudicat io intermitt ens		
Patologie respirato rie, toracich e e mediasti niche	Dispnea	Broncospasmo		
Patologie gastroint estinali	Costipazion e, nause a, diarre a	Dispepsia, flatulenz a, vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocut aneo		Prurito, rash eritemat oso	Psoriasi aggravata	Orticaria
Patologie dell'app arato riprodutt ivo e della mammella		Impotenza		
Patologie sistemic he e condizio ni relative alla sede di somini strazion e	Affaticamen to, edem a			

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 oculomucocutanea practololo-simile.

I beta-bloccanti possono causare diminuzione della lacrimazione.

### Insufficienza cardiaca cronica

I dati sulle reazioni avverse in pazienti con insufficienza cardiaca cronica sono disponibili da uno studio clinico placebo-controllato 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%) hanno riportato reazioni avverse, almeno in qualche modo casualmente correlate rispetto ai 334 pazienti trattati col placebo (31,5%). Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti con nebivololo erano bradicardia e vertigini, entrambi manifestati in circa 11% dei pazienti. Le frequenze corrispondenti fra pazienti trattati con placebo erano circa il 2% e il 7%, rispettivamente.

Le seguenti incidenze erano riportate per le reazioni avverse (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 trattati con nebivololo rispetto al 5,2% dei pazienti trattati col placebo.
- Ipotensione posturale è stata riportata nel 2,1% dei pazienti trattati con nebivololo rispetto al 1,0% dei pazienti trattati 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 trattati con nebivololo rispetto allo 0,9% dei pazienti trattati col placebo.
- Edema degli arti inferiori sono stati riportati dall'1,0% dei pazienti trattati con nebivololo rispetto allo 0,2% dei pazienti trattati col 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 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 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 ed 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 contrastato con una 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, finchè non è stato ottenuto l'effetto desiderato. Nei casi refrattari l'isoprenalina può essere combinata con la 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 necessario, 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: Agente beta-bloccante, selettivo.

Codice ATC: C07AB12

Nebivololo è una miscela 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 dovuta 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. Nonostante la riduzione del ritmo cardiaco, la riduzione del flusso cardiaco a riposo e durante l'esercizio fisico può essere limitato a causa di un aumento del volume del battito cardiaco. La rilevanza clinica di queste differenze emodinamiche non è stata pienamente stabilita, in confronto ad altri antagonisti dei recettori beta-1 adrenergici.

Nei pazienti ipertesi, il nebivololo aumenta la risposta vascolare nitrossido-mediata all'acetilcolina (Ach) che è ridotta in pazienti con disfunzione endoteliale.

In uno studio clinico di mortalità/morbilità, placebo-controllato condotto in 2.128 pazienti  $\geq 70$  anni (età media 75,2 anni) con insufficienza cardiaca cronica stabile con o senza compromissione della frazione d'eiezione ventricolare sinistra (LVEF media:  $36 \pm 12,3\%$ , con la seguente distribuzione: LVEF meno del 35% nel 56% dei pazienti, LVEF fra 35% e 45% nel 35% 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 l'intervallo di tempo fino al verificarsi di decessi od ospedalizzazioni per cause cardiovascolari (end-point primario di efficacia) con una riduzione di rischio relativo del 14% (riduzione assoluta: 4,2%). La riduzione del 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, sesso o frazione d'eiezione ventricolare sinistra della popolazione in studio. Il beneficio su tutte le cause di mortalità non

ha raggiunto un significato statistico rispetto al placebo (riduzione assoluta: 2,3%).

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

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

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nebivololo è un beta-bloccante lipofilo, cardioselettivo senza attività simpatico mimetica intrinseca (ISA) o proprietà stabilizzante di membrana (L-enantiomero). Ha anche un effetto vasodilatatore mediato dall'ossido nitrico (d-enantiomero).

### Assorbimento

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

### Metabolismo

Nebivololo è ampiamente metabolizzato, in parte in idrossi-metaboliti attivi. Nebivololo viene metabolizzato per idrossilazione aliciclica e aromatica, N-dealchilazione e glucuronidazione; in aggiunta, si formano i glucuronidi degli idrossi-metaboliti. Il metabolismo del neбиволоlo attraverso idrossilazione aromatica è soggetto al polimorfismo ossidativo genetico CYP2D6 dipendente. La biodisponibilità orale del neбиволоlo è circa del 12% nei metabolizzatori rapidi ed è potenzialmente completa nei metabolizzatori lenti. Allo steady state e allo stesso livello di dose, la concentrazione plasmatica massima del neбиволоlo 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 nelle concentrazioni plasmatiche massime è da 1,3 a 1,4 volte. A causa della variazione nella velocità del metabolismo, la dose di NEBISCON deve essere sempre aggiustata secondo le necessità individuali del paziente: i metabolizzatori lenti 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 neбиволоlo 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 24 ore, e sono circa due volte più lunghe nei metabolizzatori lenti. I livelli plasmatici allo steady-state 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 proporzionali alla dose 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 del 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 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 cancerogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato, amido di mais, croscarmellosa sodica, ipromellosa, polisorbato 80, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Nessuna particolare condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono confezionate in blister di PVC/Al in confezione da 28 compresse divisibili

### **6.6 Istruzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare

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

SO.SE.PHARM S.R.L.

VIA DEI CASTELLI ROMANI, 22, 00071 - POMEZIA - ROMA

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

NEBISCON 5 mg compresse - 28 compresse divisibili AIC 039809013

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

Prima autorizzazione: 6 giugno 2011

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

Agenzia Italiana del Farmaco