

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nebivololo TecniGen 5 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di neбивololo equivalenti a 5.45 mg di neбивololo 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 TecniGen 5 mg compresse può essere divisa in quarti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione.

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Scompenso cardiaco cronico.

Trattamento dello scompenso cardiaco cronico stabile, lieve e moderato in aggiunta a terapie standard in pazienti anziani di età uguale o maggiore di 70 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ipertensione.

Adulti

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

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.

Associazione con altri farmaci antiipertensivi

I beta-bloccanti possono essere usati da soli o in associazione ad altri farmaci antiipertensivi.

Ad oggi, è stato osservato un effetto antiipertensivo aggiuntivo solo quando Nebivololo TecniGen 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 TecniGen 5 mg compresse è controindicato in questi pazienti.

Anziani

In pazienti con oltre 65 anni d'età, 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 esistono studi sui bambini e sugli adolescenti. Pertanto non è raccomandato l'impiego nei bambini e negli adolescenti.

Scompenso cardiaco cronico

Il trattamento dello scompenso cardiaco cronico stabile deve essere iniziato con una graduale titolazione del dosaggio finché non viene raggiunta la dose individuale ottimale di mantenimento.

I pazienti devono avere uno scompenso cardiaco cronico stabile senza insufficienza acuta durante le ultime sei settimane. Si raccomanda che lo specialista che segue il trattamento sia esperto nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico

Nei pazienti in trattamento con farmaci cardiovascolari inclusi 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 TecniGen 5mg compresse.

L'iniziale aumento del dosaggio deve essere fatto a intervalli di 1-2 settimane in base alla tollerabilità del paziente come di seguito indicato:

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 10 mg di neivololo 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 le condizioni cliniche (specialmente per quanto riguarda la pressione sanguigna, battito cardiaco, disturbi della conduzione, segni di peggioramento dello scompenso cardiaco) rimangano stabili.

La dose massima raccomandata potrebbe non essere raggiunta da tutti i pazienti a causa della comparsa di eventi avversi. 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 di intolleranza, si raccomanda prima di ridurre la dose di neivololo, 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 neivololo è generalmente un trattamento a lungo termine.

Si raccomanda di non interrompere bruscamente il trattamento con nebivololo 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.

Le compresse possono essere assunte durante i pasti.

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 esperienza in pazienti con insufficienza renale grave (creatinina sierica $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Pertanto la somministrazione di nebivololo in questi pazienti non è raccomandata.

Pazienti con insufficienza epatica

I dati nei pazienti con insufficienza epatica sono limitati. Quindi l'uso di Nebivololo TecniGen 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 condotti studi sui bambini e sugli adolescenti. Pertanto non è raccomandato l'impiego nei bambini e negli adolescenti.

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 riacutizzazione dello scompenso cardiaco che richiedono terapia inotropica per via endovenosa.

Inoltre, come per gli altri beta bloccanti, Nebivololo TecniGen 5 mg compresse è controindicato in caso di:

- Sindrome del nodo del seno, incluso blocco seno-atriale.
- Blocco cardiaco di secondo e terzo grado (senza pacemaker).
- Storia di broncospasmo e asma bronchiale.
- 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.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Vedi anche paragrafo 4.8 Effetti indesiderati.

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

Anestesia

Il prolungamento 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.

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 cardiopatia ischemica, il trattamento con gli antagonisti beta adrenergici deve essere interrotto gradualmente, ad es. in 1-2 settimane. Se necessario, nello 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;
- pazienti con blocco cardiaco di primo grado, a causa dell'effetto negativo dei beta-bloccanti sul tempo di conduzione;
- pazienti con angina di Prinzmetal a causa della vasocostrizione coronarica dovuta alla non contrastata stimolazione alfa adrenergica: gli antagonisti beta adrenergici possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina.

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 di consultare il paragrafo 4.5.

Metabolismo e Sistema endocrino

Nei pazienti diabetici, Nebivololo TecniGen 5mg compresse, non interferisce con la glicemia. Tuttavia va usato con cautela nei pazienti diabetici in quanto il nebulololo può mascherare alcuni sintomi di ipoglicemia (tachicardia, palpitazioni).

I farmaci antagonisti beta-adrenergici possono mascherare i sintomi di tachicardia nell'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.

L'inizio del trattamento dello scompenso cardiaco cronico con il nebivololo necessita di regolare monitoraggio. Per la posologia e il modo 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.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche:

Le seguenti interazioni riflettono quelle che generalmente vengono descritte per gli antagonisti beta adrenergici.

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: effetto negativo sulla contrattilità e sulla conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con β -bloccanti 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 agenti a livello centrale può peggiorare l'insufficienza cardiaca attraverso una diminuzione del tono simpatico centrale (riduzione della frequenza cardiaca e della portata cardiaca, vasodilatazione) (vedere paragrafo 4.4). Un'improvvisa sospensione, particolarmente prima dell'interruzione del beta-bloccante, può aumentare il rischio di "ipertensione arteriosa da rimbalzo".

Associazioni 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 interruzione del trattamento con beta-bloccanti. L'anestesista deve essere informato quando il paziente assume Nebivololo TecniGen 5 mg compresse.

Insulina e farmaci antidiabetici orali: sebbene il nebivololo non influisca sulla glicemia, l'uso concomitante può mascherare alcuni sintomi di ipoglicemia (palpitazioni, tachicardia).

Baclofene (agente antispastico), amifostina (in aggiunta agli antineoplastici): l'uso contemporaneo con antiipertensivi può aumentare la caduta della pressione sanguigna, pertanto il dosaggio del medicinale antiipertensivo deve essere aggiustato di conseguenza.

Associazioni da tenere in considerazione:

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

Calcio antagonisti di 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): 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.

Farmaci simpaticomimetici: l'uso contemporaneo può contrastare l'effetto degli antagonisti beta-adrenergici. I farmaci beta-adrenergici possono portare ad un'attività alfa-adrenergica incontrastata dei farmaci 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 e chinidina, 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.

Se Nebivololo TecniGen 5 mg compresse viene assunto durante i pasti ed i farmaci antiacidi vengono assunti tra un pasto e l'altro, i due trattamenti possono essere prescritti contemporaneamente.

L'associazione di nebivololo con 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 Gravidanza e allattamento

Uso in gravidanza

Il nebivololo ha effetti farmacologici che possono essere dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato.

In generale, i beta bloccanti riducono la perfusione placentare, che è stata associata a ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto o parto prematuro. Gli effetti avversi (per es. ipoglicemia e bradicardia) possono verificarsi nel feto e nel neonato. Se si ritiene necessario il trattamento con i bloccanti, è preferibile utilizzare 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 uteroplacentare e la crescita fetale devono essere monitorati. In caso di effetti dannosi sulla gravidanza o sul feto deve essere considerato un trattamento alternativo. I neonati devono essere strettamente monitorati. I sintomi di ipoglicemia e bradicardia sono generalmente previsti entro i primi 3 giorni.

Uso nell'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 neivololo e i suoi metaboliti attivi, passano nel latte materno sebbene in misura variabile. Quindi, l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione del neivololo.

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Studi farmacodinamici hanno dimostrato che neivololo non ha effetti sulla funzione psicomotoria. Durante la guida di veicoli o l'impiego di macchinari si deve tenere presente che occasionalmente si possono verificare vertigini e affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi sono elencati separatamente per l'ipertensione e per lo scompenso cardiaco cronico a causa delle differenze tra le patologie.

Ipertensione.

Nella tabella sottostante, raggruppate per classificazione sistemica organica ed elencate in ordine di frequenza, sono riportate le reazioni avverse che sono, nella maggior parte dei casi, di intensità lieve o moderata:

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Edema angioneurotico, ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		Incubi, depressione		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, vertigini, parestesia		Sincope	
Patologie dell'occhio		Compromissione della capacità visiva		
Patologie cardiache		Bradycardia, scompenso cardiaco, rallentata conduzione AV/ blocco AV		
Patologie vascolari		Ipotensione, (aumento della) claudicatio intermittens		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Broncospasmo		
Patologie gastrointestinali	Stipsi, Nausea, diarrea	Dispepsia, flatulenza, vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Purito, rash eritematoso	Aggravamento della psoriasi	Orticaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della		Impotenza		

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1000, <1/100)	Molto raro (≤1/10.000)	Non nota
mammella				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza, edema			

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

Scompenso cardiaco cronico

I dati sulle reazioni avverse in pazienti con scompenso cardiaco cronico derivano da uno studio clinico placebo-controllato relativo a 1067 pazienti che assumevano neбиволоlo e 1061 pazienti che assumevano il placebo. In questo studio, un totale di 449 pazienti trattati con neбиволоlo (42,1%) hanno riportato reazioni avverse almeno possibilmente correlate al farmaco, rispetto ai 334 pazienti trattati col placebo (31.5%). Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti trattati con neбиволоlo 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 le reazioni avverse (almeno in qualche modo farmaco-correlate) che sono considerate specificamente rilevanti nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico:

- L'aggravamento dello scompenso cardiaco verificatosi nel 5.8% dei pazienti che assumevano neбиволоlo rispetto al 5.2% dei pazienti trattati col placebo.
- Ipotensione posturale è stata riportata nel 2.1% dei pazienti trattati con neбиволоlo rispetto al 1.0% dei pazienti trattati col placebo.
- L'intolleranza al farmaco è stata riportata nel 1.6% dei pazienti trattati con neбиволоlo 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 neбиволоlo rispetto allo 0.9% dei pazienti col placebo.
- Edema degli arti inferiori si è manifestato nell'1.0% dei pazienti che assumevano neбиволоlo rispetto allo 0.2% dei pazienti col placebo.

4.9 Sovradosaggio

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

Sintomi

Sintomi di sovradosaggio con beta-bloccanti sono: bradicardia, ipotensione, broncospasma 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. Occorre controllare i livelli ematici del glucosio. 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 o reazioni vagali estese 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 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, 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: 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).
- È dotato di lievi proprietà vasodilatatorie 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.

Nei pazienti ipertesi durante il trattamento acuto e cronico con nebivololo le resistenze vascolari sistemiche diminuiscono. La riduzione della gittata cardiaca a riposo o sotto sforzo può essere contenuta, nonostante la riduzione della frequenza per un aumento della gittata sistolica. 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 Nitrossido-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) affetti da scompenso cardiaco 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 tra 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, in aggiunta alla terapia standard, ha dimostrato di prolungare significativamente il tempo di manifestazione di decessi od ospedalizzazioni per motivi cardiovascolari (end-point primario di 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 e si è mantenuta per tutta la durata del trattamento (durata media: 18 mesi). L'effetto del nebivololo era indipendente dall'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 il nebivololo non ha alcuna attività simpaticomimetica intrinseca.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Il neбивололо è ampiamente metabolizzato, in parte in idrossi-metaboliti attivi. Il neбиволоlo viene metabolizzato per idrossilazione aliciclica e aromatica, N-dealchilazione e glucuronizzazione; in aggiunta, si formano i glucuronidi degli idrossi-metaboliti. Il metabolismo del neбиволоlo attraverso idrossilazione aromatica è soggetto al polimorfismo ossidativo genetico del CYP2D6 dipendente. La biodisponibilità orale del neбиволоlo 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 neбиволоlo 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 va da 1.3 a 1.4 volte. A causa della variazione nella velocità del metabolismo, la dose di Nebivololo TecniGen 5 mg compresse deve essere sempre aggiustata secondo le necessità individuali del paziente: i metabolizzatori deboli quindi possono necessitare di dosi più basse.

Nei metabolizzatori rapidi, le emivite di eliminazione degli enantiomeri del neбиволоlo sono di 10 ore circa. 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 di 24 ore circa, e sono circa due volte più lunghe nei metabolizzatori lenti.

Nella maggior parte dei soggetti (metabolizzatori rapidi) lo steady state viene raggiunto entro 24 ore per il neбивolo 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.

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.

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.
Crospovidone 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 in confezioni da: 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

TECNIGEN S.r.l.
Via Galileo Galilei, 40
20092 Cinisello Balsamo (MI).

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

Nebivololo TecniGen 5 mg compresse, 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC 038524017.
Nebivololo TecniGen 5 mg compresse, 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC 038524029.
Nebivololo TecniGen 5 mg compresse, 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC 038524031.
Nebivololo TecniGen 5 mg compresse, 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC 038524043.
Nebivololo TecniGen 5 mg compresse, 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC 038524056.
Nebivololo TecniGen 5 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC 038524068.
Nebivololo TecniGen 5 mg compresse, 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC 038524070.
Nebivololo TecniGen 5 mg compresse, 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC 038524082.
Nebivololo TecniGen 5 mg compresse, 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC 038524094.
Nebivololo TecniGen 5 mg compresse, 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC 038524106.
Nebivololo TecniGen 5 mg compresse, 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC 038524118.
Nebivololo TecniGen 5 mg compresse, 120 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC 038524120.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

05/07/2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2015.