



P A T I E N T A N D C A R D I O V A S C U L A R R I S K

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

www.patientandcvr.com

Anno XIV - Estratto 1 al N. 1, Marzo 2022

ISSN 2039-8360

I β -bloccanti nel trattamento dell'ipertensione: focus sul Nebivololo

Gianfranco Sinagra, Aldostefano Porcari,
Mario Chiatto, Davide Stolfo

mediAabout

Editore

MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 83547230
E-mail: info@mediabout.it
www.mediabout.it

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

Responsabile scientifico della collana di approfondimento
Giovambattista Desideri

Comitato scientifico Ettore Ambrosioni
Vittorio Costa
Ada Dormi
Claudio Ferri
Guido Grassi
Giuseppe Mancia
Dario Manfellotto
Enzo Manzato
Simone Mininni
Maria Grazia Modena
Maria Lorenza Muiesan
Roberto Pontremoli
Giuseppe Rosano
Enrico Strocchi
Stefano Taddei
Bruno Trimarco
Paolo Verdecchia
Augusto Zaninelli

Capo redattore Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica MEDIABOUT S.r.l.

Segreteria di redazione MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione MEDIABOUT S.r.l.

Stampa Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonchè per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Copyright ©2022 MEDIABOUT S.r.l.

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

Siamo anche in rete
www.patientandcivr.com

I β -bloccanti nel trattamento dell'ipertensione: focus sul Nebivololo

Gianfranco Sinagra¹, Aldostefano Porcari^{1,2}, Mario Chiatto³, Davide Stolfo^{1,4}

¹ Centro per la Diagnosi e Cura delle Cardiomiopatie, Dipartimento Cardioracovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Università di Trieste

² National Amyloidosis Centre, Division of Medicine, University College London, Royal Free Campus, Rowland Hill Street, London NW3 2PF, UK

³ UOC di Cardiologia, UTIC, Ospedale Civile dell'Annunziata, Cosenza, Italy

⁴ Division of Cardiology, Department of Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Il Nebivololo, un β -bloccante di terza generazione, è un farmaco indicato per l'ipertensione essenziale e per lo scompenso cardiaco cronico dell'anziano. Ha un profilo farmacologico unico: è il β -bloccante più selettivo per β_1 (elevata cardioselettività e tollerabilità); inoltre, ha proprietà vasodilatanti e antiossidanti grazie all'incremento della produzione di ossido nitrico.

1. L'ipertensione arteriosa: eziopatologia e focus sul sistema adrenergico

L'ipertensione arteriosa viene definita come la rilevazione di una pressione arteriosa sistolica (SBP) > 140mmHg e/o diastolica >90mmHg (DBP) (1). Sulla base delle multifattoriali origini eziopatologiche dell'ipertensione arteriosa si distingue generalmente fra ipertensione primitiva e secondaria. Quest'ultima, trova origine in condizioni mediche preesistenti come stenosi dell'arteria renale o iperaldosteronismo primitivo; in questo caso, il trattamento è mirato all'eliminazione della causa di ipertensione sottostante (2). L'ipertensione primitiva (o essenziale), invece, solitamente origina da un errato stile di vita e/o predisposizioni genetiche e rappresenta il 90-95% di tutti i casi di ipertensione diagnosticati: essa viene quindi trattata tramite modifiche dello stile di vita e l'assunzione di farmaci antipertensivi, qualora necessario.

Tra i vari fattori coinvolti nell'insorgenza dell'ipertensione, è importante citare obesità, stress e eccessiva assunzione di alcol e sale, che concorrono ad alterazioni dei sistemi di ritenzione e escrezione del sodio,

disfunzione endoteliale e attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS) e del tono adrenergico (3). L'attivazione del SNS, mediata da elevati livelli di catecolamine circolanti, porta infatti ad un incremento sia della frequenza e contrattilità cardiaca sia della funzionalità del RAAS (Sistema renina-angiotensina-aldosterone) causando quindi ritenzione di acqua e sodio e vasocostrizione periferica (3).

Le principali catecolamine coinvolte nell'attivazione del tono adrenergico sono i neurotrasmettitori adrenalina e noradrenalina, che esercitano il loro effetto legandosi a specifici recettori adrenergici di superficie, suddivisi in α e β (4). In particolare, l'attivazione dei recettori α_1 adrenergici, localizzati nei vasi sanguigni periferici, porta alla loro costrizione. Allo stesso modo, l'attivazione del recettore β_2 , localizzato principalmente nella muscolatura liscia bronchiale e dei grandi vasi periferici, conduce a contrazione muscolare e conseguente costrizione bronchiale e vasale (4). Il recettore β_3 , invece, risulta essere principalmente localizzato nel tessuto adiposo, dove sembra svolgere il ruolo di attivazione di lipasi che agiscono sui trigliceridi di deposito (5).

Esistono 3 generazioni di β -bloccanti. La prima generazione non presenta un'affinità selettiva per β_1 o β_2 , la seconda garantisce selettività superiore per β_1 , mentre la terza è caratterizzata da proprietà addizionali oltre al β_1 -antagonismo.

Il muscolo cardiaco esprime tutti e 3 i recettori appartenenti alla famiglia dei recettori β -adrenergici, che rivestono il ruolo di regolazione della frequenza e della contrattilità cardiaca in risposta ad adrenalina e noradrenalina; tuttavia, il recettore β -adrenergico con una selettiva predominanza nel muscolo cardiaco risulta essere il β_1 (6).

Riassumendo, l'attivazione dei recettori adrenergici comporta una varietà di effetti cardiovascolari come un'azione ionotropa, cronotropa e lusitropa positiva a livello del muscolo cardiaco (aumento della contrattilità, frequenza e velocità di rilassamento) e una costrizione dei vasi periferici, che concorrono certamente all'eziopatogenesi e al mantenimento dell'ipertensione arteriosa.

Tuttavia, il sistema adrenergico non è il solo contribuente al tono e alla costrizione vascolare; infatti, l'endotelio stesso è in grado di produrre, in risposta a stimoli fisiologici o patologici, una serie di mediatori vasocostrittori o dilatatori. Fra questi ultimi, è utile ricordare in particolar modo l'ossido nitrico (NO) che gioca un ruolo principale nella regolazione del tono vascolare e della pressione arteriosa.

2. Farmaci antipertensivi: classe dei β -bloccanti

I β -bloccanti sono una classe di farmaci utilizzata da più di 30 anni nella terapia antipertensiva (7). Nonostante siano accomunati dal meccanismo d'azione, in quanto antagonisti di recettori adrenergici, le molecole appartenenti a questa classe si differenziano marcatamente per diversi parametri che impattano sull'effetto clinico: il profilo di selettività d'azione per β_1 e β_2 , l'eventuale attività simpaticomimetica intrinseca, il differente grado di solubilità che influisce sull'assorbimento a livello del sistema nervoso centrale, il profilo farmacocinetico e proprietà aggiuntive di agonismo inverso o di vasodilatazione (7).

Esistono 3 generazioni di farmaci β -bloccanti, col tempo introdotte nella pratica clinica (7). La prima generazione include molecole che non presentano un'affinità selettiva per β_1 o β_2 ; di conseguenza, a

causa dell'azione antagonizzante su β_2 a livello periferico, l'utilizzo di questa generazione di farmaci causa comuni e rilevanti effetti collaterali come il broncospasmo, la vasocostrizione periferica (causa di sensazione di arti freddi e disfunzione erettile) e l'aumento di peso (dovuto all'antagonismo dei recettori β_2 a livello del pancreas) (6,7). Gli effetti collaterali appena citati non solo incidono in modo rilevante sulla qualità della vita dei pazienti, ma sono anche alla base della controindicazione di questa generazione di β -bloccanti per il trattamento dell'ipertensione in pazienti con alterazioni metaboliche o asmatici. Dall'esigenza di evitare gli effetti collaterali dovuti dall'antagonismo dei recettori β_2 , mantenendo però l'azione antipertensiva a livello cardiaco data dal blocco dei recettori β_1 , sono nati i farmaci β -bloccanti di seconda generazione, caratterizzati da una selettività superiore (ma non assoluta) e dose-dipendente per il recettore β_1 e quindi meglio tollerati, soprattutto nei pazienti respiratori o con patologie vascolari periferiche (7). La terza generazione di β -bloccanti, invece, è composta da molecole sia selettive sia non selettive per β_1 che però possiedono proprietà addizionali (7) (come la capacità vasodilatatoria di stimolare la produzione di NO) che devono essere prese in considerazione per ottimizzare una terapia di tipo personalizzato.

Inoltre, come già accennato, alcuni farmaci β -bloccanti possiedono un'attività simpaticomimetica intrinseca (ISA), ovvero una residua capacità di stimolare l'attività basale dei β -recettori, agendo come agonisti parziali in assenza di catecolamine (7); questa caratteristica può diventare funzionale qualora fosse necessario limitare una condizione di eccessiva bradicardia a riposo.

Infine, alcune molecole appartenenti alla classe dei β -bloccanti, possono esercitare un meccanismo d'azione da agonista inverso (7): in questo caso, a differenza degli antagonisti competitivi che si sostituiscono al ligando endogeno, le molecole possono agire inibendo l'attività recettoriale basale anche in assenza di catecolamine.

Tutte le proprietà presentate, quindi, entrano in gioco nel definire il profilo di un β -bloccante, in un'ottica di terapia centrata sulle esigenze e caratteristiche cliniche del paziente. Da ricordare, infine, che secondo le linee guida europee, l'utilizzo dei β -bloccanti nel trattamento dell'ipertensione è particolarmente raccomandato in specifiche condizioni, come in presenza di una evidente ed eccessiva stimolazione simpatica.

3. NEBIVOLOLO

IL NEBIVOLOLO A COLPO D'OCCHIO:



3.1 Indicazioni e posologia

Il Nebivololo è una molecola β -bloccante sviluppata negli anni '80 e introdotta nella pratica clinica in Europa nel 1997 (8). Le indicazioni terapeutiche approvate per il Nebivololo sono per il trattamento di:

- Ipertensione essenziale;
- Scompenso cardiaco cronico stabile di grado lieve e moderato in aggiunta alle terapie standard nei pazienti anziani di età ≥ 70 anni.

Riguardo al trattamento dell'ipertensione, il Nebivololo somministrato a dose singola giornaliera riduce la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, a riposo e durante esercizio, sia in soggetti normotesi che in pazienti ipertesi. La posologia indicata prevede l'assunzione di 5 mg al giorno, possibilmente mantenendo sempre lo stesso orario.

L'effetto antipertensivo del Nebivololo è evidente dopo 1-2 settimane dall'inizio del trattamento e, nonostante possano essere necessarie 4 settimane per il raggiungimento della risposta ottimale, esso si mantiene durante il trattamento cronico. Come gli altri β -bloccanti, il Nebivololo può essere utilizzato in monoterapia o in associazione; nebivololo è disponibile anche in associazione preconstituita con idroclorotiazide (12,5-25 mg), combinazione con documentata evidenza di efficacia antipertensiva addizionale (9).

Per quanto riguarda il trattamento dello scompenso cardiaco, invece, la somministrazione di Nebivololo deve prevedere una graduale titolazione della dose. L'iniziale aumento del dosaggio deve essere effettuato ad intervalli di 1-2 settimane in base alla tollerabilità del paziente, come segue: 1,25 mg di Nebivololo, da aumentare a 2,5 mg una volta al giorno, poi a 5 mg una volta al giorno e successivamente a 10 mg una volta al giorno. La dose massima raccomandata è di 10 mg di Nebivololo una volta al giorno. La dose massima raccomandata potrebbe non essere tollerata da tutti i pazienti. Se necessario, il dosaggio raggiunto può essere anche diminuito gradualmente e poi adeguatamente rimodulato in base alle specifiche esigenze del paziente.

3.2 Meccanismo d'azione

Il Nebivololo appartiene alla terza generazione di β -bloccanti e, infatti, possiede non solo un'elevata selettività per β_1 , ma anche proprietà vasodilatatorie (8).

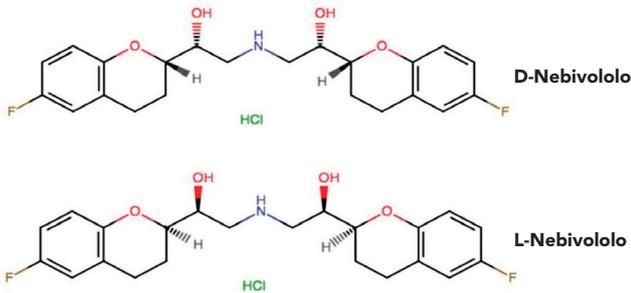
In particolare, il Nebivololo è la molecola, rispetto ai β -bloccanti di generazioni precedenti, con più alta selettività per β_1 (8,10); inoltre, non sembra possedere né ISA né antagonismo α -adrenergico (8).

La struttura del Nebivololo è caratterizzata da moderata lipofilia e dalla presenza di centri chirali: infatti, esso viene somministrato come racemato di due enantiomeri (D-nebivololo e L-nebivololo, Figura 1) che possiedono attività farmacologiche diverse (8).

Il D-nebivololo è il responsabile dell'attività a livello cardiaco e renale di antagonismo competitivo di β_1 , per il quale risulta 175 volte più affine rispetto al suo enantiomero L-nebivololo. Quindi, il D-nebivololo media, attraverso il blocco del recettore β_1 , l'azione cronotropa, inotropica e lusitropica negativa nel muscolo cardiaco e la riduzione del rilascio di renina (con conseguente riduzione dell'attivazione del RAAS) a livello dell'apparato iuxtaglomerulare (8).

Invece, l'L-nebivololo è coinvolto nel rilascio di NO da

Struttura chimica dei due enantiomeri del Nebivololo: D-nebivololo e L-nebivololo



Modificato da Olawi et al., *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019.

Figura 1

parte dell'endotelio, conferendo al farmaco attività vasodilatatoria (8,11–14); nonostante questo effetto sia stato dimostrato in diversi studi, l'esatto meccanismo d'azione sottostante rimane non chiaro. Tuttavia, l'opzione più accreditata, sembra essere quella riguardante un aumento dell'attività dell'enzima produttore di NO a livello endoteliale (ossido nitrico sintasi endoteliale, eNOS) e il conseguente incremento del rilascio di NO. Gli effetti principali derivanti dall'aumento dei livelli di NO sono la vasodilatazione (14), mediata da un decremento dei livelli di calcio all'interno delle cellule della muscolatura liscia vascolare, e la riduzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) (8), che sono causate da fumo, ipertensione, ipercolesterolemia ecc., e che concorrono all'insorgenza di disfunzione endoteliale. È importante sottolineare come, sia la presenza di ROS sia la carenza di NO circolanti siano fattori con un ruolo comprovato nello sviluppo dell'ipertensione essenziale (15,16). Inoltre, elevati livelli di NO sono in grado di inibire la proliferazione di cellule della muscolatura liscia vascolare e la conseguente iperplasia, riducendo quindi il tono vascolare e la pressione arteriosa (17). Per questi motivi, l'azione sinergica del Nebivololo nel ridurre la pressione arteriosa e nell'aumentare il rilascio di NO nei pazienti che lo assumono, sembra essere associata ad un miglioramento della disfunzione endoteliale intesa come una progressiva perdita, a seguito di danni causati da fumo/ipertensione/ipercolesterolemia ed altri fattori di rischio cardiovascolari, delle tipiche proprietà endoteliali come la regolazione vasomotoria e la modulazione in senso inibitorio dell'adesione/aggregazione piastrinica e dei fenomeni coagulativi.

Infine, il Nebivololo è anche un agonista dei recettori β_3 a livello del tessuto adiposo (18,19), inducendo lipolisi (degradazione e rimozione dei grassi di deposito) e termogenesi attraverso l'attivazione del metabolismo energetico, della funzione mitocondriale e del consumo di ossigeno. In aggiunta, un'azione agonista sui recettori β_3 presenti sull'adipocita e sul muscolo scheletrico potrebbe rivestire un ruolo nell'incrementare la sensibilità insulinica, portando ad una maggiore captazione del glucosio; è stata infine dimostrata la presenza dei recettori β_3 anche a livello endoteliale dove, a seguito della loro attivazione, conduce alla stimolazione della NO sintasi che produce NO a partire dall'amminoacido arginina (20,21). L'attivazione dei recettori β_3 a livello endoteliale può quindi essere alla base delle proprietà vasodilatatorie del Nebivololo. L'azione su β_3 a livello cardiaco rimane ancora oggi invece poco investigata, ma i primi studi sembrano confermare un meccanismo cardio-protettivo (8).

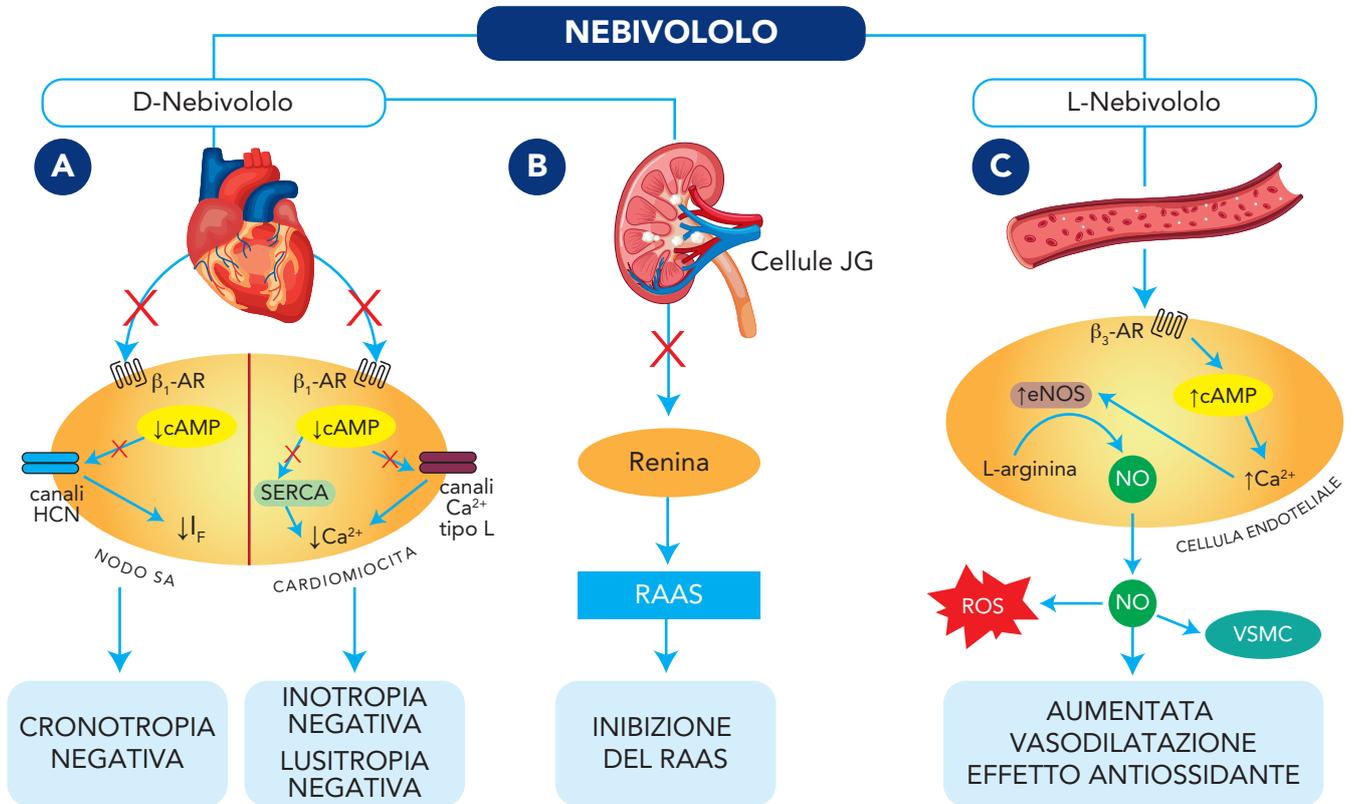
I meccanismi d'azione farmacologica del Nebivololo, sono illustrati in Figura 2.

3.3 Farmacocinetica

L'assorbimento di entrambi gli enantiomeri del Nebivololo avviene rapidamente dopo assunzione per via orale e non è influenzato dalla concomitanza con i pasti. Tuttavia, il metabolismo del Nebivololo coinvolge l'isoenzima CYP2D6 e, di conseguenza, non è raccomandata l'assunzione concomitante con sostanze che inibiscono questo enzima come paroxetina, fluoxetina, tioridazina e chinidina. Il metabolismo del Nebivololo per idrossilazione aromatica è quindi soggetto al polimorfismo genetico di CYP2D6: la biodisponibilità orale del Nebivololo è in media del 12% nei metabolizzatori rapidi ed è praticamente completa nei metabolizzatori lenti. A causa della variabilità nella velocità del metabolismo, la dose di Nebivololo deve sempre essere adattata individualmente alle esigenze del singolo paziente: i metabolizzatori lenti, perciò, potrebbero richiedere dosi più basse.

Nella maggior parte dei soggetti (metabolizzatori rapidi) lo steady-state viene raggiunto entro 24 ore per il Nebivololo ed entro alcuni giorni per gli idrossi-metaboliti. Nel plasma, entrambi gli enantiomeri del Nebivololo sono prevalentemente legati all'albumina. L'eliminazione del farmaco e dei metaboliti avviene sia per via urinaria che fecale. Per quanto riguarda le interazioni con altri medicinali, le indicazioni corrispondono a quelle generalmente descritte per tutti gli antagonisti β -adrenergici; l'associazione del Nebivololo è quindi non raccomandata

Panoramica dei meccanismi d'azione del Nebivololo a livello del muscolo cardiaco, del rene e del sistema vascolare



(A) Il D-nebivololo agisce da antagonista del recettore adrenergico β_1 (β_1 -RA) a livello cardiaco: questo, nel nodo seno atriale (SA), diminuisce la concentrazione intracellulare di cAMP che inibisce direttamente i canali HCN e di conseguenza la corrente funny (I_f). Il risultato di questa azione è la riduzione della velocità di conduzione del potenziale d'azione, con successivo effetto cronotropo negativo. A livello del cardiomiocita, invece, la diminuzione intracellulare di cAMP porta all'inibizione sia dei canali del calcio di tipo L (che trasportano il Ca^{2+} extracellulare all'interno del miocita) sia delle calcio ATP-asi SERCA (che trasportano nel citosol Ca^{2+} dal deposito dei reticoli sarcoplasmatici). L'effetto finale di questa azione sarà ionotropia e lusitropia negativa. (B) Il blocco dei β_1 -RA nelle cellule dell'apparato iuxtaglomerulare (JG) del rene da parte del D-nebivololo, causa una riduzione del rilascio di renina che inibisce l'attivazione del RAAS. (C) L' L-nebivololo, agendo come agonista sui recettori β_3 , promuove la sintesi di NO mediato da eNOS, tramite l'aumento dei livelli citoplasmatici di cAMP e Ca^{2+} . L'ossido nitrico rilasciato agisce come antiossidante e mediatore vasodilatatorio sulle VSMC (cellule muscolari lisce vascolari).

Modificato da Olawi et al., Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019.

Figura 2

con antiaritmici di classe I, calcioantagonisti e antipertensivi ad azione centrale.

3.4 Sicurezza e tollerabilità

Gli effetti collaterali più comuni durante l'assunzione del Nebivololo sono cefalea, affaticamento e parestesia. Altri effetti collaterali non comuni sono invece incubi e depressioni (dovuti alla moderata lipofilia della molecola che è quindi in grado di raggiungere il sistema nervoso centrale), bradicardia, broncospasmo e ipotensione. Tut-

tavia, grazie alla sua elevata selettività per il recettore β_1 rispetto a β_2 , il Nebivololo risulta essere meglio tollerato rispetto ai farmaci di generazioni precedenti (22,23). Infatti, effetti collaterali piuttosto comuni in pazienti che assumono β -bloccanti di prima e seconda generazione come bradicardia e sindrome di Raynaud (causata da vasocostrizione periferica), si verificano in maniera più sporadica durante l'assunzione del Nebivololo. Analogamente, in corso di assunzione di nebivololo, sono meno frequenti effetti indesiderati piuttosto rilevanti per altri

b-bloccanti non selettivi come broncocostrizione, asma e disfunzioni metaboliche (es: propensione allo sviluppo del diabete di tipo II) dipendenti dall'antagonismo periferico del recettore β_2 . Per questo motivo, il Nebivololo non sembra quindi alterare né la performance sportiva durante l'esercizio fisico in soggetti sani (22), né la glicemia nei pazienti diabetici (24). Infine, per la sua proprietà vasodilatatoria NO-dipendente, il Nebivololo è, attualmente, il β -bloccante con un effetto neutro sulla funzione erettile (8).

A causa di mancanza di dati, l'utilizzo del Nebivololo per il trattamento dell'ipertensione in pazienti con insufficienza epatica o in bambini/adolescenti è controindicato. Per i pazienti con insufficienza renale o con età maggiore di 65 anni, invece, la dose iniziale consigliata è di 2,5 mg al giorno, che può essere successivamente aumentata a 5 mg. Infine, nei pazienti di età maggiore di 75 anni, la somministrazione di Nebivololo deve essere attentamente monitorata.

Il Nebivololo non deve essere poi usato in gravidanza se non in caso di assoluta necessità; infatti, esso ha effetti farmacologici che possono essere dannosi sulla gestazione e sul feto. Inoltre, basandosi su dati pre-clinici, il Nebivololo sembrerebbe essere escreto dal latte materno: per questo motivo, l'allattamento al seno non è consigliato durante l'assunzione di questo farmaco.

Come per tutti gli altri β -bloccanti, il Nebivololo è poi controindicato in caso di malattia del nodo del seno, storia di broncospasmo e asma bronchiale, feocromocitoma non trattato, acidosi metabolica, bradicardia (frequenza cardiaca < 60 bpm prima dell'inizio del trattamento) e gravi disturbi circolatori periferici.

Nonostante il Nebivololo non alteri la glicemia, esso va utilizzato con cautela nei pazienti diabetici che assumono insulina o altri farmaci antidiabetici orali, in quanto può mascherare alcuni sintomi di ipoglicemia come la tachicardia e le palpitazioni.

3.5 Studi clinici più rilevanti

- The SENIORS Study (25) (2005): il Nebivololo è efficace e ben tollerato nei pazienti anziani con scompenso cardiaco

Lo studio SENIORS (25) (Study of the effect of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) è stato uno studio chiave nella dimostrazione dell'efficacia e sicurezza del Nebivololo nel trattare pazienti anziani con scompenso cardiaco. La struttura di questo studio internazionale è randomizza-

Il SENIORS STUDY, dimostra l'efficacia del Nebivololo nel ridurre morbilità e mortalità per eventi cardiovascolari nei pazienti over 75 con scompenso cardiaco. Lo YESTONO STUDY conferma che il Nebivololo non altera il profilo metabolico e glicemico dei pazienti diabetici. Infine, il MR NOED STUDY conferma che il Nebivololo non ha effetti negativi sulla funzionalità erettile.

ta, a doppio cieco e multicentrica. Numerosi trial clinici hanno dimostrato che l'assunzione di β -bloccanti è in grado di portare beneficio nei pazienti con scompenso cardiaco, determinando una significativa riduzione del rischio di ospedalizzazione e di morte (26–28). Tuttavia, al tempo dello studio, mancavano ancora dati riguardanti efficacia e sicurezza del Nebivololo su un'ampia coorte di pazienti anziani con scompenso cardiaco, nei quali la somministrazione di β -bloccanti deve essere attentamente monitorata (25). Era quindi necessario svolgere maggiori approfondimenti sull'equilibrio tra efficacia e tolleranza in pazienti anziani con scompenso cardiaco, indipendentemente dalla frazione di eiezione. Il Nebivololo, essendo un β -bloccante con un profilo peculiare, risultava essere potenzialmente più tollerato da questo gruppo di pazienti. In particolare, nello studio è stato valutato l'effetto del Nebivololo sulla morbilità e mortalità di pazienti ≥ 70 anni (età media 76 anni) con scompenso cardiaco, in confronto ad un gruppo placebo. L'assunzione del Nebivololo nel trattamento dello scompenso cardiaco prevedeva, come di prassi, progressiva titolazione: i pazienti hanno infatti iniziato la terapia con 1,25 mg al giorno per arrivare, nel giro di 7 settimane, alla dose target ottimale di 10 mg. Nonostante i pazienti anziani fossero a maggior rischio di effetti di ipotensione e bradicardia, il 68% di pazienti è riuscito a raggiungere la massima dose, supportando l'ipotesi di un buon profilo di tollerabilità del Nebivololo.

Il risultato emerso dallo studio è la riduzione significativa del rischio di mortalità per tutte le cause o ospedalizzazioni per motivi cardiovascolari in corso di trattamento con Nebivololo rispetto al placebo. L'effetto benefico appare dopo 6 mesi dall'inizio della terapia e la riduzione del rischio aumenta nel tempo in corso di trattamento.

Lo studio SENIORS (25) mostra quindi, in un'ampia popolazione di pazienti, che il vasodilatatore e antagonista β_1 -selettivo Nebivololo è ben tollerato e efficace nel ri-

durre la mortalità e la morbilità nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca, indipendentemente dalla frazione di eiezione iniziale.

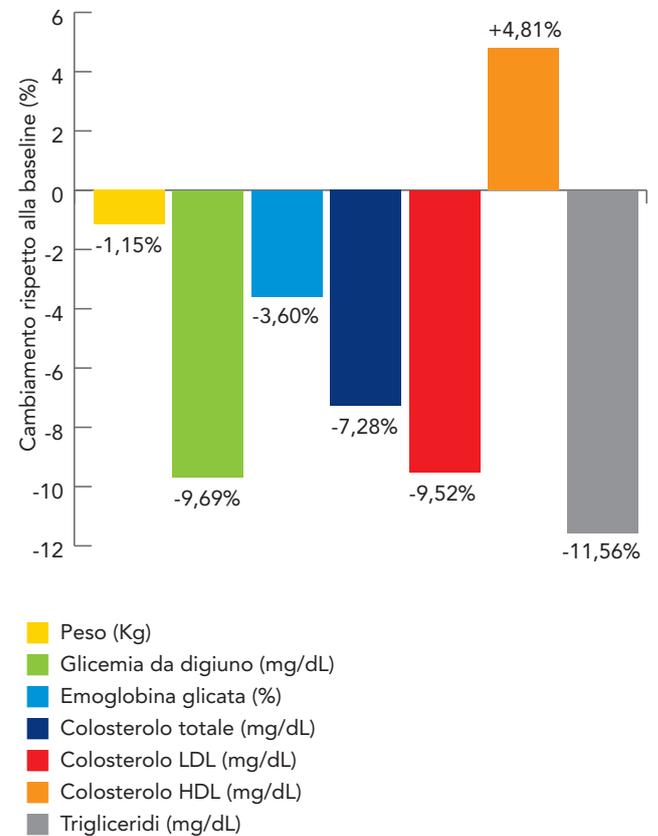
- The YESTONO Study (24) (2007): il Nebivololo è un β -bloccante adatto ai pazienti ipertesi e diabetici

Lo studio YESTONO (24) è il più ampio studio prospettico, aperto, multicentrico e di monitoraggio post-marketing, svolto con l'obiettivo di verificare gli effetti ipotensivi e metabolici del Nebivololo in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 (con o senza altre comorbidità). Ai pazienti arruolati è stato prescritto il trattamento con Nebivololo, in monoterapia o in aggiunta ad altri farmaci antipertensivi, e la raccolta dei dati è stata effettuata dopo 3 mesi dall'inizio della terapia.

La pressione arteriosa è un parametro critico per i pazienti diabetici che necessita di essere monitorato e trattato farmacologicamente nel caso di ipertensione. Infatti, l'elevata pressione arteriosa nei pazienti diabetici determina un aumento del rischio di complicanze micro e macrovascolari come nefropatie, retinopatie, malattie vascolari periferiche e patologie cardiovascolari che possono risultare fatali (24). Per questo motivo le linee guida sottolineano l'importanza dell'aggiunta di un farmaco antipertensivo nella terapia di pazienti diabetici ipertesi per il raggiungimento di livelli di pressione arteriosa <140/90 e possibilmente <130/80 mmHg. Numerosi studi hanno riscontrato come i β -bloccanti di prima e seconda generazione siano associati a un effetto non favorevole sui parametri metabolici e glicemici (29). Per tale ragione, questa classe di farmaci antipertensivi è solitamente poco considerata per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti diabetici. Tuttavia, essendo il Nebivololo un β -bloccante di ultima generazione con un doppio profilo da β_1 -antagonista selettivo e agente vasodilatante, esso è un valido candidato per il trattamento dell'ipertensione in questa categoria di pazienti.

L'obiettivo primario dello studio era quello di valutare l'efficacia antipertensiva del Nebivololo nei pazienti diabetici; come ulteriori obiettivi dello studio sono stati valutati gli effetti di nebivololo sui parametri metabolici, la tollerabilità del trattamento e la sua influenza sulla performance fisica. Dopo tre mesi dall'introduzione in terapia del Nebivololo, la SBP e la DBP sono diminuite rispettivamente di 21,1 e 10,9 mmHg e il 62% dei pazienti è risultato raggiungere l'obiettivo raccomandato di BP < 130/80 mmHg, dimostrando l'efficacia dell'effetto antipertensivo della molecola anche in questo sottotipo di pazienti.

Effetto del Nebivololo sul profilo metabolico di pazienti ipertesi e diabetici



Riassunto dei cambiamenti metabolici registrati nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 arruolati dallo studio YESTONO. Il peso, la glicemia a digiuno, l'emoglobina glicata, il colesterolo totale, il colesterolo LDL e i trigliceridi risultano significativamente ridotti dopo 3 mesi dall'inizio della terapia con Nebivololo; il colesterolo HDL, invece, risulta leggermente ma significativamente aumentato. Tutti i cambiamenti illustrati in figura risultano significativi rispetto alla baseline (p < 0,001).

Modificato da Schmidt et al., Clin Drug Investig, 2007.

Figura 3

Inoltre, a seguito dell'introduzione in terapia del Nebivololo, è stato riscontrato un leggero ma significativo aumento della quota di pazienti in grado di svolgere attività fisica di grado medio-elevato (56,6% dei pazienti prima dell'inizio dello studio vs 61,5% a seguito dell'introduzione del Nebivololo), risultati indicativi di un miglioramento delle capacità fisiche dei pazienti. Inoltre, solo 9 pazienti sulla totalità dei pazienti arruolati (pari al 0,3%), ha riportato eventi avversi, dimostrando quindi la buona

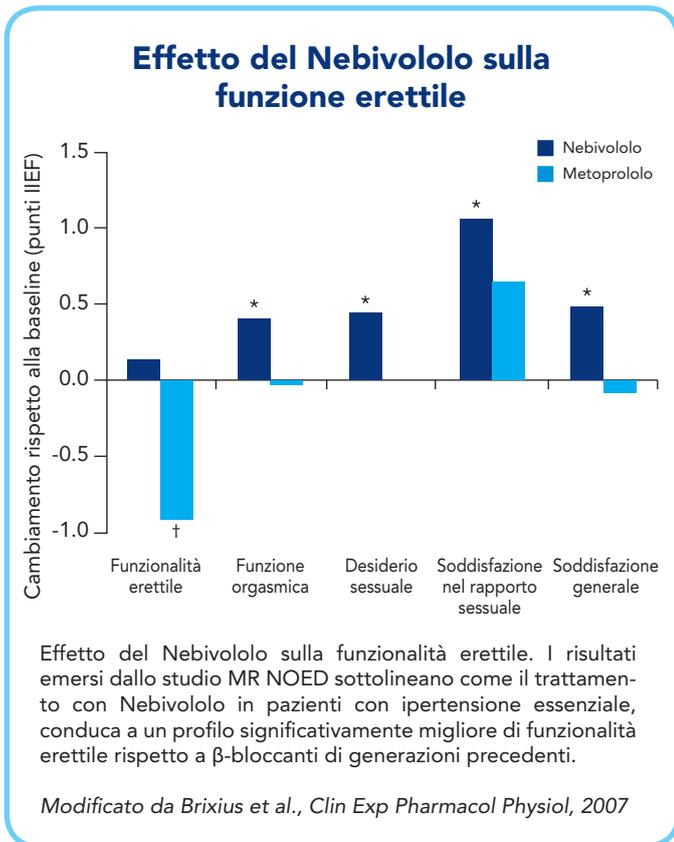


Figura 4

tollerabilità del Nebivololo. I parametri più rilevanti valutati in questo studio erano però i parametri metabolici come glicemia a digiuno, emoglobina glicata (HbA1c), peso, colesterolo totale e trigliceridi. A 3 mesi dall'inizio dell'assunzione di Nebivololo, tutti i parametri elencati sono risultati essere significativamente migliorati rispetto ai livelli registrati all'inizio dello studio, supportando l'ipotesi che, il Nebivololo, a differenza dei β -bloccanti della prima e seconda generazione, non solo non altera negativamente i parametri metabolici del paziente, ma, in media, ne migliora il profilo. I valori metabolici medi registrati nello studio YESTONO prima e dopo 3 mesi dall'inizio della terapia con Nebivololo, sono riassunti nella Figura 3.

Il profilo metabolico favorevole del Nebivololo nei pazienti diabetici potrebbe essere una conseguenza della sua azione da agonista sul recettore β_3 espresso sugli adipociti e sulle cellule muscolari scheletriche, che stimola la lipolisi e aumenta la sensibilità insulinica (24). Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per meglio chiarire questo aspetto.

In conclusione, questo studio, ha confermato in modo convincente come il Nebivololo sia un farmaco β -bloccante adatto anche ai pazienti diabetici, in quanto ne migliora la capacità di sforzo fisico e il profilo glicemico e lipidico.

- The MR NOED Study (30) (2007): l'assunzione di Nebivololo riduce il rischio di disfunzione erettile, rispetto ad altri β -bloccanti

Un effetto indesiderato e fortemente impattante sulla qualità di vita frequentemente riportato dagli uomini con ipertensione in trattamento con β -bloccanti, è la disfunzione erettile (ED), definita come l'incapacità di raggiungere o mantenere una funzione erettile sufficiente per prestazioni sessuali soddisfacenti (30).

Lo studio MR NOED ha avuto come obiettivo quello di investigare gli effetti del Metoprololo (β -bloccante di seconda generazione) e del Nebivololo sulla ED di pazienti con ipertensione essenziale, fra i 40 e i 55 anni e senza storia di disfunzione erettile in passato.

Dopo due settimane di placebo, i pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco. I livelli di ED sono stati poi valutati in base a un questionario di valutazione dell'indice internazionale di funzione erettile (IIEF) e un diario personale dei pazienti.

Il Nebivololo e il Metoprololo sono risultati ugualmente efficaci nell'abbassare la pressione arteriosa; tuttavia, il Metoprololo, ma non il Nebivololo, ha portato a una significativa diminuzione della valutazione IIEF nelle prime otto settimane dopo l'inizio dell'assunzione del β -bloccante, in termini di funzionalità erettile e soddisfazione generale. Inoltre, il trattamento con Nebivololo è risultato associato ad effetti tendenzialmente favorevoli su alcuni specifici parametri di funzionalità erettile e sessuale (Figura 4). È immediato pensare che queste differenze di effetto fra il Nebivololo e il Metoprololo sulla funzionalità erettile, siano dovute a un diverso meccanismo d'azione: infatti, a differenza del Metoprololo, il Nebivololo oltre ad essere un β -bloccante cardioselettivo, è anche in grado, come già detto, di modulare positivamente la sintesi e il rilascio di NO, portando a vasodilatazione. Ne consegue un miglior profilo emodinamico, che può contribuire anche sulla funzionalità erettile (30).

La minor incidenza di ED nei pazienti trattati con Nebivololo rispetto agli altri β -bloccanti, è stata successivamente confermata su altre categorie di soggetti, come i pazienti sottoposti a bypass coronarico (CABG), per i quali è raccomandata l'assunzione di β -bloccanti in fase pre- e

post-operatoria (31,32). Nel 2017 è stato infatti pubblicato uno studio clinico (32) in cui sono stati confrontati gli indici di ED in soggetti sottoposti a CABG in terapia con Nebivololo o Metoprololo. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nell'efficacia antischemica tra i due β -bloccanti considerati; tuttavia, l'incidenza di gravi ED è stata significativamente superiore nei pazienti in trattamento con Metoprololo rispetto al Nebivololo. In conclusione, l'uso di β -bloccanti è classicamente associato a effetti collaterali correlati con la funzione erettile. Tuttavia, sempre più studi sono a sostegno di una minor frequenza di tali disfunzioni in corso di trattamento con Nebivololo, che, in alcuni studi, sembra dare addirittura un apporto positivo alla funzionalità erettile per il suo profilo di agente vasodilatante (31,32).

3.6 Conclusioni

I farmaci β -bloccanti sono inseriti nelle linee guida per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. Tuttavia, le molecole β -bloccanti appartenenti alla prima e seconda generazione avevano rivelato un effetto subottimale nel ridurre la pressione arteriosa e gli eventi cardiovascolari rispetto alle altre classi di ipertensivi (8) e, inoltre, gli effetti collaterali ad esse correlate risultavano impattanti sulla qualità della vita dei pazienti. Oggi però, l'utilizzo di farmaci β -bloccanti di terza generazione con un'efficacia integrata da specifiche proprietà aggiuntive, ha ridotto notevolmente l'incidenza di effetti collaterali ed ha di conseguenza migliorato la qualità della vita e la compliance dei pazienti.

Il Nebivololo è un farmaco β -bloccante di terza generazione indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e lo scompenso cardiaco. Esso possiede un profilo farmacologico unico rispetto agli altri farmaci della classe: antagonista β_1 selettivo, vasodilatatore NO-dipendente e agonista β_3 . Fra i vantaggi che la terapia con Nebivololo comporta rispetto ai β -bloccanti delle generazioni precedenti, troviamo i significativi miglioramenti di disfunzioni endoteliali, e il minor impatto sui casi di disfunzione erettile e sul profilo metabolico ed emodinamico. Infatti, i più recenti trial clinici sono per lo più focalizzati sul confronto di efficacia, sicurezza e tollerabilità fra β -bloccanti di terza generazione, tra cui il Nebivololo, e i farmaci delle generazioni precedenti (8). Grazie a questi studi, sono anche emerse specifiche e peculiari proprietà del Nebivololo: per esempio, esso è risultato essere un emergente candidato per terapie di prima linea nella riduzione della pressione arteriosa sistolica in associazione con al-

tri antipertensivi come l'idroclorotiazide (9) e il valsartan (33); inoltre, in un recente studio retrospettivo (34) su più di 80.000 pazienti, è stato riscontrato come il rischio di ospedalizzazione per eventi cardiovascolari fosse significativamente superiore nei β -bloccanti di prima e seconda generazione (come l'atenololo e il metoprololo) rispetto al Nebivololo.

In conclusione, appare evidente come il Nebivololo possieda dei vantaggi terapeutici rispetto alle altre generazioni di β -bloccanti. Queste peculiarità di Nebivololo rendono particolarmente indicato nella generalità dei pazienti con ipertensione arteriosa e/o scompenso cardiaco, anche nei casi di concomitanti comorbidità metaboliche o respiratorie, in ragione di una documentata efficacia protettiva e di un profilo di tollerabilità superiore rispetto ad altri beta-bloccanti.

Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-2219. doi:10.1093/eurheartj/eh151
2. Taler SJ. Secondary causes of hypertension. *Prim Care*. 2008;35(3):489-500, vi. doi:10.1016/j.pop.2008.06.001
3. Johnson RJ, Feig DI, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. *J Hypertens*. 2008;26(3):381-391. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f29876
4. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1747-1762. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.015
5. Enocksson S, Shimizu M, Lönnqvist F, Nordenström J, Arner P. Demonstration of an in vivo functional beta 3-adrenoceptor in man. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2239-2245. doi:10.1172/JCI117914
6. Pathak A, Mrabeti S. β -Blockade for Patients with Hypertension, Ischemic Heart Disease or Heart Failure: Where are We Now? *Vasc Health Risk Manag*. 2021;Volume 17:337-348. doi:10.2147/VHRM.S285907
7. Fumagalli C, Maurizi N, Marchionni N, Fornasari D. β -blockers: Their new life from hypertension to cancer and migraine. *Pharmacol Res*. 2020;151:104587. doi:10.1016/j.phrs.2019.104587
8. Olawi N, Krüger M, Grimm D, Infanger M, Wehland M. Nebivolol in the treatment of arterial hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;125(3):189-201. doi:10.1111/bcpt.13248
9. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, et al. Multicenter Randomized Double-Blind Comparison of Nebivolol

- plus HCTZ and Irbesartan plus HCTZ in the Treatment of Isolated Systolic Hypertension in Elderly Patients: Results of the NEHIS Study. *Adv Ther.* 2016;33(12):2173-2187. doi:10.1007/s12325-016-0427-1
10. Czuriga I, Rieckensky I, Bodnar J, et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003;17(3):257-263. doi:10.1023/a:1026180325278
 11. Zepeda RJ, Castillo R, Rodrigo R, et al. Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;111(5):309-316. doi:10.1111/j.1742-7843.2012.00911.x
 12. Maffei A, Lembo G. Nitric oxide mechanisms of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009;3(4):317-327. doi:10.1177/1753944709104496
 13. Okamoto LE, Gamboa A, Shibao CA, et al. Nebivolol, but not metoprolol, lowers blood pressure in nitric oxide-sensitive human hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2014;64(6):1241-1247. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04116
 14. Bowman AJ, Chen CP, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;38 (3):199-204. doi:10.1111/j.1365-2125.1994.tb04342.x
 15. Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, Harvey A, Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Can J Cardiol.* 2015;31(5):631-641. doi:10.1016/j.cjca.2015.02.008
 16. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(11):85. doi:10.1007/s11906-015-0596-3
 17. Napoli C, Paolisso G, Casamassimi A, et al. Effects of nitric oxide on cell proliferation: novel insights. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(2):89-95. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.070
 18. Bordicchia M, Pocognoli A, D'Anzeo M, et al. Nebivolol induces, via β_3 adrenergic receptor, lipolysis, uncoupling protein 1, and reduction of lipid droplet size in human adipocytes. *J Hypertens.* 2014;32(2):389-396. doi:10.1097/HJH.0000000000000024
 19. Dessy C, Saliez J, Ghisdal P, et al. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation.* 2005;112(8):1198-1205. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532960
 20. Rozec B, Gauthier C. beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. *Pharmacol Ther.* 2006;111(3):652-673. doi:10.1016/j.pharmthera.2005.12.002
 21. de Groot AA, Mathy MJ, van Zwieten PA, Peters SLM. Involvement of the beta3 adrenoceptor in nebivolol-induced vasorelaxation in the rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42(2):232-236. doi:10.1097/00005344-200308000-00012
 22. Van Bortel LM, van Baak MA. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1992;6(3):239-247. doi:10.1007/BF00051145
 23. Van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs Devices Interv.* 2008;8(1):35-44. doi:10.2165/00129784-200808010-00005
 24. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood Pressure-Lowering Effect of Nebivolol in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The YESTONO Study. *Clin Drug Investig.* 2007;27(12):841-849. doi:10.2165/00044011-200727120-00006
 25. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26(3):215-225. doi:10.1093/eurheartj/ehi115
 26. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-1355. doi:10.1056/NEJM199605233342101
 27. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 1999;353(9146):9-13.
 28. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet Lond Engl.* 1999;353(9169):2001-2007.
 29. Lithell HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care.* 1991;14(3):203-209. doi:10.2337/diacare.14.3.203
 30. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, Jahn E, Schwinger RHG. NITRIC OXIDE, ERECTILE DYSFUNCTION AND BETA-BLOCKER TREATMENT (MR NOED STUDY): BENEFIT OF NEBIVOLOL VERSUS METOPROLOL IN HYPERTENSIVE MEN: Beta-blockers and erectile function. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(4):327-331. doi:10.1111/j.1440-1681.2007.04551.x
 31. Aldemir M, Keles I, Karalar M, et al. Nebivolol compared with metoprolol for erectile function in males undergoing coronary artery bypass graft. *Anatol J Cardiol.* Published online September 7, 2015. doi:10.5152/akd.2015.5936
 32. Gür Ö, Gurkan S, Yumun G, Turker P. The Comparison of the Effects of Nebivolol and Metoprolol on Erectile Dysfunction in the Cases with Coronary Artery Bypass Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;23(2):91-95. doi:10.5761/atcs.oa.16-00242
 33. Sander GE, Giles TD. Nebivolol and valsartan as a fixed-dose combination for the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(5):763-770. doi:10.1517/14656566.2015.1020790
 34. Basile J, Egan B, Punzi H, et al. Risk of Hospitalization for Cardiovascular Events with β -Blockers in Hypertensive Patients: A Retrospective Cohort Study. *Cardiol Ther.* 2018;7(2):173-183. doi:10.1007/s40119-018-0117-y

LOBIVON[®]

nebivololo 5 mg

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Lobivon 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Ogni compressa di Lobivon contiene 5 mg di nebivololo (come nebivololo cloridrato): 2,5 mg di SRRR-nebivololo (o d-nebivololo) e 2,5 mg di RSSS-nebivololo (o l-nebivololo). Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 141.75 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4 e 6.1) Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA Compressa. Compressa con doppia barra di frattura, rotonda, di colore bianco. La compressa può essere divisa in quattro parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche **Iperensione** Trattamento dell'ipertensione essenziale. **Scompenso cardiaco cronico** Trattamento dello scompenso cardiaco cronico stabile di grado lieve e moderato in aggiunta alle terapie standard nei pazienti anziani di età ≥ 70 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione **Posologia Iperensione** **Adulti** La dose è di 1 compressa (5 mg) al giorno, preferibilmente sempre alla stessa ora. L'effetto antiipertensivo è evidente dopo 1-2 settimane di trattamento. Occasionalmente l'effetto ottimale viene raggiunto solo dopo 4 settimane di trattamento. **Associazione con altri farmaci antiipertensivi** I beta-bloccanti possono essere usati da soli o in associazione con altri farmaci antiipertensivi. Ad oggi è stato osservato un effetto antiipertensivo aggiuntivo solo associando Lobivon 5 mg con idroclorotiazide 12,5-25 mg. **Pazienti con insufficienza renale** In pazienti con insufficienza renale la dose iniziale consigliata è di 2,5 mg al giorno. Se necessario la dose giornaliera può essere aumentata a 5 mg. **Pazienti con insufficienza epatica** I dati sull'impiego del nebivololo in pazienti con insufficienza epatica o compromissione della funzionalità epatica sono limitati. Pertanto la somministrazione di Lobivon in questi pazienti è controindicata. **Persone anziane** Nei pazienti con età maggiore di 65 anni, la dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg al giorno. Se necessario, la dose giornaliera può essere aumentata a 5 mg. Tuttavia i dati riguardanti l'impiego di nebivololo in pazienti di età superiore a 75 anni sono limitati. Pertanto la somministrazione di nebivololo deve essere effettuata con cautela ed i pazienti devono essere attentamente monitorati. **Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di Lobivon nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati. Pertanto non è raccomandato l'impiego nei bambini e negli adolescenti.

Scompenso cardiaco cronico Il trattamento dello scompenso cardiaco cronico stabile deve iniziare con un graduale aumento del dosaggio fino al raggiungimento della dose di mantenimento ottimale per il singolo paziente. I pazienti devono presentare uno scompenso cardiaco cronico stabile senza riacutizzazioni nelle sei settimane precedenti. È raccomandato che il medico curante abbia esperienza 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 due settimane precedenti, prima di iniziare il trattamento con Lobivon. L'iniziale aumento del dosaggio deve essere effettuato ad intervalli di 1-2 settimane in base alla tollerabilità del paziente, come di seguito indicato: 1,25 mg di nebivololo, da aumentare a 2,5 mg una volta al giorno, poi a 5 mg una volta al giorno e successivamente a 10 mg una volta al giorno. La dose massima raccomandata è di 10 mg di nebivololo una volta al giorno. L'inizio della terapia e ogni incremento di dose devono avvenire sotto la supervisione di un medico esperto per un periodo di almeno due ore per accertarsi che le condizioni cliniche (con particolare riguardo a pressione arteriosa, frequenza cardiaca, disturbi di 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 effetti avversi. Se necessario, il dosaggio raggiunto può essere anche diminuito gradualmente e reintrodotta in modo appropriato. Durante la fase di titolazione, in caso di peggioramento dello scompenso cardiaco o di intolleranza, si raccomanda per prima cosa di ridurre la dose di nebivololo o di sospenderlo immediatamente se necessario (in caso di grave ipotensione, peggioramento dello scompenso cardiaco con edema polmonare acuto, shock cardiogenico, bradicardia sintomatica o blocco atrioventricolare). Il trattamento dello scompenso cardiaco cronico stabile con nebivololo è generalmente un trattamento a lungo termine. Il trattamento con nebivololo non deve essere interrotto bruscamente in quanto ciò potrebbe portare ad un temporaneo peggioramento dello scompenso cardiaco. Qualora sia necessaria un'interruzione, il dosaggio deve essere gradualmente ridotto, dimezzando la dose settimanalmente. **Pazienti con insufficienza renale** Non è necessario alcun aggiustamento posologico nell'insufficienza renale da lieve a moderata, dato che la titolazione fino alla massima dose tollerata viene aggiustata individualmente. Non c'è esperienza su pazienti con grave insufficienza renale (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 relativi all'impiego di nebivololo in pazienti con insufficienza epatica sono limitati. Pertanto, la somministrazione di Lobivon in questi pazienti è controindicata. **Persone anziane** Non è necessario alcun aggiustamento posologico, dato che la titolazione fino alla massima dose tollerata viene aggiustata individualmente. **Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di Lobivon nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Pertanto non è raccomandato l'impiego nei bambini e negli adolescenti. Non sono disponibili dati. **Modo di somministrazione** Uso orale. Le compresse possono essere assunte durante i pasti.

4.3 Controindicazioni - Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 - Insufficienza epatica o compromissione della funzionalità epatica - Scompenso cardiaco acuto, shock cardiogenico o episodi di riacutizzazione dello scompenso cardiaco che richiedono terapia inotropica per via endovenosa. Inoltre, come per gli altri beta-bloccanti, Lobivon è controindicato in caso di: - malattia del nodo del seno, compreso il blocco seno-atriale - blocco cardiaco di secondo e terzo grado (senza pacemaker) - storia di broncospasmo e asma bronchiale - feocromocitoma non trattato - acidosi metabolica - bradicardia (frequenza cardiaca < 60 bpm prima dell'inizio del trattamento) - ipotensione (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg) - gravi disturbi circolatori periferici

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Vedere anche paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati". Le seguenti avvertenze e precauzioni d'impiego riflettono quelle generalmente riferibili ai farmaci antagonisti beta-adrenergici. **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 decida di interrompere il blocco dei recettori beta, la terapia con antagonisti beta-adrenergici deve essere interrotta almeno 24 ore prima. Va usata particolare attenzione nell'uso di certi farmaci anestetici che causano depressione del miocardio. Il paziente può essere protetto contro le reazioni vagali con somministrazione endovenosa di atropina. **Sistema Cardiovascolare** In generale gli antagonisti beta-adrenergici non devono essere usati in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia non trattata a meno che le loro condizioni non siano state stabilizzate. In pazienti con cardiopatia ischemica il trattamento con gli antagonisti beta-adrenergici deve essere interrotto gradualmente, cioè in 1-2 settimane. Se necessario, allo stesso tempo deve essere instaurata una terapia sostitutiva per prevenire un'esacerbazione dell'angina pectoris. Gli antagonisti beta-adrenergici possono indurre bradicardia: se la frequenza cardiaca scende al di sotto dei 50-55 bpm a riposo e/o il paziente manifesta sintomi riconducibili alla bradicardia, il dosaggio deve essere ridotto. Gli antagonisti beta-adrenergici devono essere usati con precauzione in: - pazienti con patologie circolatorie periferiche (sindrome o malattia di Raynaud, claudicatio intermittens), poiché potrebbe verificarsi un peggioramento di questi disturbi; - pazienti con blocco cardiaco di primo grado a causa dell'effetto negativo dei beta-bloccanti sul tempo di conduzione; - pazienti con angina di Prinzmetal a causa della vasocostrizione

coronarica dovuta alla non contrastata stimolazione alfa adrenergica: gli antagonisti beta-adrenergici possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina. - La somministrazione di nebulololo associata a calcioantagonisti del tipo verapamil e diltiazem, a farmaci antiaritmici di Classe I e ad antiipertensivi ad azione centrale non è generalmente raccomandata, per i dettagli vedere paragrafo 4.5. **Metabolismo e sistema endocrino** Lobivon, nei pazienti diabetici, non interferisce con la glicemia. Tuttavia va usato con attenzione 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 affetti da disturbi polmonari cronici ostruttivi gli antagonisti beta-adrenergici devono essere usati con cautela in quanto la costrizione delle vie respiratorie può essere aggravata. **Altri** In pazienti con storia di psoriasi gli antagonisti beta-adrenergici devono essere somministrati solo dopo attenta valutazione. Gli antagonisti beta-adrenergici possono aumentare la sensibilità verso gli allergeni e la gravità delle reazioni anafilattiche. L'inizio del trattamento dello scompenso cardiaco cronico con il nebulololo richiede un regolare monitoraggio. Per la posologia ed il modo di somministrazione, vedere paragrafo 4.2. Il trattamento non deve essere interrotto bruscamente a meno che ciò non sia esplicitamente indicato. Per ulteriori informazioni, vedere 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:** **Antiaritmici di Classe I (chinidina, idrochinidina, cibenzolina, flecainide, disopiramide, lidocaina, mexiletina, propafenone):** l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato e può essere incrementato l'effetto inotropo negativo (vedere paragrafo 4.4.). **Calcioantagonisti tipo verapamil/diltiazem:** effetto negativo sulla contrattilità e sulla conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con beta-bloccanti può portare a profonda ipotensione e blocco atrio-ventricolare (vedere paragrafo 4.4.). **Antiipertensivi ad azione centrale (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina):** l'uso concomitante di antiipertensivi ad azione centrale può aggravare lo scompenso cardiaco mediante diminuzione del tono simpatico centrale (riduzione della frequenza cardiaca e della portata cardiaca, vasodilatazione) (vedere paragrafo 4.4). L'improvvisa sospensione, in particolare se prima dell'interruzione del beta-bloccante, può aumentare il rischio di "ipertensione arteriosa da rebound". **Associazioni da usare con cautela** **Antiaritmici di Classe III (amiodarone):** può potenziare l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare. **Anestetici-volatili alogenati:** l'uso concomitante di antagonisti beta-adrenergici ed anestetici può attenuare la tachicardia riflessa ed aumentare il rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4). In linea generale, evitare l'improvvisa interruzione del trattamento con beta-bloccanti. L'anestesista deve essere informato sull'assunzione di Lobivon da parte del paziente. **Insulina e farmaci antidiabetici orali:** nonostante il nebulololo non abbia influenza sulla glicemia, l'uso concomitante può mascherare certi sintomi di ipoglicemia (palpitazioni, tachicardia). Baclofene (un agente antispastico), amifostina (in aggiunta agli antineoplastici): l'uso concomitante con antiipertensivi può aumentare la caduta della pressione sanguigna, pertanto il dosaggio del farmaco antiipertensivo deve essere aggiustato di conseguenza. **Associazioni da tenere in considerazione** **Glicosidi della digitale:** l'uso concomitante può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare. Studi clinici con nebulololo non hanno fornito alcuna evidenza clinica di interazione. Il nebulololo non ha effetto sulla cinetica della digossina. **Calcioantagonisti di tipo diidropiridinico (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina):** l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e, nei pazienti con scompenso cardiaco, non può essere escluso un aumento del rischio di ulteriore deterioramento della funzione di pompa ventricolare. **Antipsicotici, antidepressivi (triciclici, barbiturici e fenotiazine):** l'uso concomitante può potenziare l'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti (effetto additivo). **Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS):** nessuna interferenza sull'effetto ipotensivo del nebulololo. **Farmaci simpaticomimetici:** l'uso concomitante può contrastare l'effetto degli antagonisti beta-adrenergici. I farmaci beta adrenergici possono portare ad una non contrastata attività alfa adrenergica dei farmaci simpaticomimetici con effetti sia alfa che beta-adrenergici (rischio di ipertensione, grave bradicardia e arresto cardiaco). **Interazioni farmacocinetiche:** Poiché nel metabolismo del nebulololo è implicato l'isoenzima CYP2D6, la somministrazione concomitante di sostanze che inibiscono questo enzima, in particolare paroxetina, fluoxetina, tioridazina e chinidina, può portare ad un aumento dei livelli plasmatici di nebulololo, associato all'aumento del rischio di eccessiva bradicardia ed eventi avversi. La concomitante somministrazione di cimetidina ha aumentato i livelli plasmatici di nebulololo senza modificare l'effetto clinico. La concomitante somministrazione di ranitidina non ha influenzato la farmacocinetica del nebulololo. Se Lobivon viene assunto durante i pasti ed i farmaci antiacidi vengono assunti fra un pasto e l'altro, i due trattamenti possono essere prescritti contemporaneamente. L'associazione di nebulololo con nicardipina ha aumentato debolmente i livelli plasmatici di entrambi i farmaci senza modificare l'effetto clinico. L'assunzione concomitante di alcool, furosemide o idroclorotiazide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di nebulololo. Il nebulololo non ha effetto sulla farmacocinetica e la farmacodinamica di warfarin. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Gravidanza** Il nebulololo ha effetti farmacologici che possono risultare dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale i beta-bloccanti riducono la perfusione placentare e ciò è stato associato a ritardo nella crescita, morte intrauterina, aborto o parto prematuro. Nel feto e nel neonato si possono manifestare effetti avversi (per esempio ipoglicemia e bradicardia). Se si ritiene necessario il trattamento con i beta-bloccanti, è preferibile utilizzare bloccanti beta1 selettivi. Il nebulololo non deve essere usato in gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Se si ritiene necessario il trattamento con nebulololo, si devono monitorare il flusso sanguigno uteroplacentare e la crescita fetale. Nel caso di effetti dannosi sulla gravidanza o sul feto si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo. I neonati devono essere attentamente monitorati. I sintomi di ipoglicemia e di bradicardia sono generalmente attesi nei primi 3 giorni. **Allattamento** Studi sugli animali hanno dimostrato che il nebulololo è escreto nel latte materno. Non è noto se questo farmaco venga escreto nel latte materno umano. La maggior parte dei beta-bloccanti, in particolare i composti lipofili come il nebulololo e i suoi metaboliti attivi, passano nel latte materno anche se in maniera variabile. Pertanto l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione di nebulololo. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Studi farmacodinamici hanno dimostrato che Lobivon 5 mg non ha effetti sulla funzione psicomotoria. Durante la guida di veicoli o l'impiego di macchinari 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 fra 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 SISTEMICA ORGANICA	Comune (da ≥1/100 a <1/10)	Non comune (da ≥1/1.000 a ≤1/100)	Molto raro (≤1/10.000)	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Edema angioneurotico, ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		Incubi; depressione		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri, parestesie		Sincope	

CLASSIFICAZIONE SISTEMICA ORGANICA	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$)	Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Non nota
Patologie dell'occhio		Compromissione della capacità visiva		
Patologie cardiache		Bradycardia, scompenso cardiaco, rallentata conduzione AV/ blocco AV		
Patologie vascolari		Ipotensione (aumento dell'ipotensione), claudicatio intermittens		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Broncospasmo		
Patologie gastrointestinali	Stipsi, nausea, diarrea	Dispepsia, flatulenza, vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, rash eritematoso	Aggravamento della psoriasi	Orticaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Impotenza		
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, secchezza agli occhi e tossicità oculo-muco-cutanea prattololo simile.

Scompenso cardiaco cronico I dati sulle reazioni avverse in pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico derivano da uno studio clinico controllato contro placebo condotto su 1067 pazienti trattati con nebulolo e 1061 pazienti trattati con placebo. In questo studio un totale di 449 pazienti trattati con nebulolo (42,1%) rispetto a 334 pazienti del gruppo placebo (31,5%), ha riportato reazioni avverse almeno possibilmente correlate al farmaco. Le reazioni avverse riportate più comunemente nei pazienti trattati con nebulolo sono state bradicardia e vertigini, manifestatesi entrambe in circa l'11% dei pazienti. La frequenza corrispondente nei pazienti trattati con placebo è stata rispettivamente di circa il 2% e 7%. Le reazioni avverse (almeno possibilmente correlate al farmaco) considerate specificamente rilevanti nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico sono state riportate con le seguenti incidenze:

- Aggravamento dell'insufficienza cardiaca nel 5,8% dei pazienti trattati con nebulolo rispetto al 5,2% dei pazienti trattati con placebo.
- Ipotensione posturale è stata riportata nel 2,1% dei pazienti trattati con nebulolo rispetto all'1,0% dei pazienti trattati con placebo.
- Intolleranza al farmaco si è manifestata nell'1,6% dei pazienti trattati con nebulolo rispetto allo 0,8% dei pazienti trattati con placebo.
- Blocco atrio-ventricolare di primo grado si è manifestato nell'1,4% dei pazienti trattati con nebulolo rispetto allo 0,9% dei pazienti trattati con placebo.
- Edema agli arti inferiori è stato riportato dall'1,0% dei pazienti trattati con nebulolo rispetto allo 0,2% dei pazienti trattati con 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio Non sono disponibili dati sul sovradosaggio con Lobivon. **Sintomi** Sintomi di sovradosaggio con beta-bloccanti sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo ed insufficienza cardiaca acuta. **Trattamento** In caso di sovradosaggio o di ipersensibilità il paziente deve essere tenuto sotto stretta sorveglianza e deve essere trattato in un reparto di terapia intensiva. Occorre controllare i livelli ematici del glucosio. L'assorbimento di ogni residuo di farmaco ancora presente nel tratto gastrointestinale può essere impedito con lavanda gastrica e somministrazione di carbone attivo e di un lassativo. Può essere necessario praticare la respirazione artificiale. Bradycardia o reazioni vagali estese devono essere trattate con somministrazione di atropina o metilatropina. L'ipotensione e lo shock devono essere trattati con plasma/sucedanei del plasma e se necessario con catecolamine. L'effetto beta-bloccante può essere contrastato da una lenta somministrazione endovenosa di cloridrato di isoprenalina, iniziando con una dose di circa 5 µg/minuto o di dobutamina con dose iniziale di 2,5 µg/minuto fino a quando si ottiene l'effetto richiesto. Nei casi refrattari l'isoprenalina può essere associata alla dopamina. Se ciò non produce l'effetto desiderato, deve essere presa in considerazione la somministrazione endovenosa di 50-100 µg/kg e.v. di glucagone. Se necessario, l'iniezione va ripetuta entro un'ora per essere seguita - eventualmente - da un'infusione e.v. di glucagone 70 µg/kg/h. Nei casi estremi di bradicardia resistente al trattamento si può procedere all'applicazione di un pacemaker.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: Beta-bloccante, selettivo Codice ATC: C07AB12 Il nebulolo è un racemato di due enantiomeri, SRRR-nebulolo (o d-nebulolo) e RSSS-nebulolo (o l-nebulolo). È un farmaco a duplice attività farmacologica: - è un antagonista competitivo e selettivo dei beta-recettori; questo effetto è attribuito all'enantiomero SRRR (d-enantiomero). - è dotato di lievi proprietà vasodilatorie dovute all'interazione con la via L-arginina/ossido nitrico. Nebulolo somministrato a dose singola e ripetuta riduce la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, a riposo e durante esercizio, sia in soggetti normotesi che in pazienti ipertesi. L'effetto antiipertensivo si mantiene durante il trattamento cronico. A dosi terapeutiche il nebulolo è privo di antagonismo alfa adrenergico. Nei pazienti ipertesi durante il trattamento acuto e cronico con nebulolo 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 rispetto agli altri beta-1 antagonisti non è stata completamente stabilita. Nei pazienti ipertesi il nebulolo aumenta la risposta vascolare nitrossido-mediata all'acetilcolina (ACh), risposta che risulta ridotta in pazienti con disfunzione endoteliale. In uno studio controllato contro placebo di mortalità-morbilità eseguito su 2128 pazienti di età ≥ 70 anni (mediana dell'età: 75,2 anni) affetti da scompenso cardiaco cronico stabile, con o senza compromissione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF media: $36 \pm 12,3\%$, con la seguente distribuzione: nel 56% dei pazienti LVEF inferiore al 35%, nel 25% dei pazienti LVEF tra 35% e 45% e nel 19% dei pazienti LVEF superiore al 45%), seguiti per un periodo medio di 20 mesi, nebulolo, in aggiunta alla terapia standard, ha dimostrato di prolungare significativamente l'intervallo di tempo fino al verificarsi di morte o ospedalizzazione per cause cardiovascolari (endpoint primario di efficacia) con una riduzione del rischio relativo del 14% (riduzione assoluta: 4,2%). Tale riduzione del rischio si è evidenziata dopo 6 mesi di trattamento e si è mantenuta tale per tutta la durata dello stesso (mediana della durata: 18 mesi). L'effetto del nebulolo è stato indipendente da età, sesso o frazione di eiezione ventricolare sinistra dei soggetti in studio. Il beneficio su tutte le cause di mortalità non ha raggiunto significatività statistica rispetto al placebo (riduzione assoluta: 2,3%). Nei pazienti trattati con nebulolo è stata osservata una diminuzione dei casi di morte improvvisa (4,1% rispetto a 6,6%, riduzione relativa del 38%). Studi

sperimentali in vitro e in vivo su animali hanno dimostrato che il nebulolo è privo di attività simpaticomimetica intrinseca. Studi sperimentali in vitro e in vivo su animali hanno dimostrato che a dosi farmacologiche il nebulolo non possiede attività stabilizzante di membrana. In volontari sani, il nebulolo non ha effetti significativi sulla capacità massima di esercizio o sulla resistenza. L'evidenza preclinica e clinica disponibile nei pazienti ipertesi non ha dimostrato che il nebulolo abbia un effetto negativo sulla funzione erettile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche Entrambi gli enantiomeri del nebulolo sono rapidamente assorbiti dopo somministrazione orale. L'assorbimento del nebulolo non è influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo; il nebulolo può essere assunto con o senza cibo. Il nebulolo viene ampiamente metabolizzato, in parte in idrossi-metaboliti attivi. Il nebulolo è metabolizzato via idrossilazione aromatica e aliciclica, N-dealchilazione e glucuronidazione con ulteriore formazione di glucuronidi degli idrossi-metaboliti. Il metabolismo del nebulolo per idrossilazione aromatica è soggetto al polimorfismo genetico ossidativo CYP2D6 dipendente. La biodisponibilità orale del nebulolo è in media del 12% nei metabolizzatori rapidi ed è praticamente completa nei metabolizzatori lenti. Allo steady-state e allo stesso livello di dose, la concentrazione plasmatica di picco del nebulolo immodificato è circa 23 volte più alta nei metabolizzatori lenti rispetto ai metabolizzatori rapidi. Quando vengono considerate la somma delle concentrazioni del farmaco immodificato e dei metaboliti attivi, la differenza delle concentrazioni plasmatiche di picco è di 1,3-1,4 volte. A causa della variabilità nella velocità del metabolismo, la dose di Lobivon deve sempre essere adattata individualmente alle esigenze del singolo paziente: i metabolizzatori lenti, perciò, potrebbero richiedere dosi più basse. Nei metabolizzatori rapidi, le emivite di eliminazione degli enantiomeri del nebulolo hanno una media di 10 ore. Nei metabolizzatori lenti sono 3-5 volte più lunghe. Nei metabolizzatori rapidi i livelli plasmatici dell'enantiomero RSSS sono leggermente superiori a quelli dell'enantiomero SRRR. Nei metabolizzatori lenti questa differenza è più grande. Nei metabolizzatori rapidi, le emivite di eliminazione degli idrossimetaboliti di entrambi gli enantiomeri hanno una media di 24 ore 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 nebulolo ed entro alcuni giorni per gli idrossi-metaboliti. Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alla dose nell'intervallo fra 1 e 30 mg. La farmacocinetica del nebulolo non viene influenzata dall'età. Nel plasma, entrambi gli enantiomeri del nebulolo sono prevalentemente legati all'albumina. Il legame proteico plasmatico è del 98,1% per SRRR-nebulolo e del 97,9% per RSSS-nebulolo. Dopo una settimana di somministrazione, il 38% della dose viene escreta nelle urine ed il 48% nelle feci. L'escrezione urinaria di nebulolo immodificato è inferiore allo 0,5% della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza I dati non-clinici 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 Polisorbato 80 (E433) ipromellosa (E464) lattosio monoidrato amido di mais croscaramellosa sodica (E468) cellulosa microcristallina (E460) silice colloidale anidra (E551) magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore Le compresse vengono fornite in blister (blister in PVC/Alluminio). Confezioni da 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 100, 500 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE srl - Via Sette Santi n. 3 - 50131 FIRENZE

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO 28 compresse da 5 mg - A.I.C. n. 032210015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE: Data di prima autorizzazione: 12 Febbraio 1997 Data dell'ultimo rinnovo: 18 Ottobre 2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Novembre 2018

Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR). Rimborsabile in classe A - Prezzo al Pubblico: 7,71 Euro
Prezzo comprensivo delle riduzioni temporanee di cui alle determinazioni
AIFA 30 dicembre 2005, 3 luglio 2006, 27 settembre 2006



LOBIVON[®] OSSIDO NITRICO

nebivololo

cod. 81Y016



INDICAZIONI TERAPEUTICHE

- ▶ Trattamento dell'ipertensione essenziale
- ▶ Trattamento dello scompenso cardiaco cronico stabile di grado lieve moderato in aggiunta alle terapie standard nei pazienti anziani di età ≥ 70 anni.

POSOLOGIA¹

- ▶ **Ipertensione:** la dose è di 1 compressa (5 mg) al giorno, preferibilmente sempre alla stessa ora.
- ▶ **Scompenso cardiaco cronico:** il trattamento dello scompenso cardiaco cronico stabile deve iniziare con un graduale aumento del dosaggio ad intervalli di 1-2 settimane in base alla tollerabilità del paziente, come di seguito indicato: 1,25 mg/die da aumentare a 2,5 mg 1 volta/die, poi a 5 mg 1 volta/die fino a dose massima raccomandata di 10 mg 1 volta/die.

Per ulteriori informazioni consultare l'RCP.

Bibliografia

1. RCP LOBIVON

Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR). Rimborsabile in classe A. Prezzo al pubblico: 7,71 Euro.
Prezzo comprensivo delle riduzioni temporanee di cui alle determinazioni AIFA 30 dicembre 2005, 3 luglio 2006, 27 settembre 2006



Depositato presso AIFA in data 14/06/2022

LOBI 22 05