

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nebitrix, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 5,45 mg nebiwololu chlorowodoru, co odpowiada 5 mg nebiwololu (*Nebivololum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 145,0 mg laktozy jednowodnej w tabletki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Okrągłe, białe, lekko obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki z wytłoczonym 'N' i 'L' po obu stronach linii podziału z jednej strony i gładkie z drugiej strony.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego.

Przewlekła niewydolność serca

Leczenie stabilnej, łagodnej i umiarkowanej przewlekłej niewydolności serca jako leczenie uzupełniające standardową terapię u pacjentów w podeszłym wieku powyżej 70 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Dorośli

Dawka wynosi 5 mg (jedna tabletki) na dobę, najlepiej przyjmowane codziennie o tej samej porze.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze występuje po 1 do 2 tygodniach leczenia. Niekiedy optymalne działanie leku uzyskuje się dopiero po 4 tygodniach.

Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Dotychczas dodatkowe działanie

przeciwnadciśnieniowe zaobserwowano tylko podczas leczenia skojarzonego nebiwololem w dawce 5 mg z hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg do 25 mg.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością nerek wynosi 2,5 mg na dobę. W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Nebitrix u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg na dobę. Jeśli to konieczne to dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Jednak, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność i ściśle kontrolować pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży. Dlatego nie zaleca się stosowania nebiwololu u dzieci i młodzieży.

Przewlekła niewydolność serca

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca należy rozpocząć poprzez stopniowe zwiększanie dawki, aż do uzyskania optymalnej dla pacjenta dawki podtrzymującej.

Pacjenci powinni mieć stabilną, przewlekłą niewydolność serca bez ostrej niewydolności przez ostatnie sześć tygodni. Zaleca się, aby lekarz prowadzący miał doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

U pacjentów, którzy otrzymują leki działające na układ sercowo-naczyniowy, w tym leki moczopędne i (lub) digoksynę, i (lub) inhibitory ACE, i (lub) antagonistów receptora angiotensyny II, dawkowanie tych leków należy ustalić w ciągu dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia lekiem Nebitrix.

Początkowe zwiększanie dawki należy przeprowadzać stopniowo co 1 do 2 tygodni, zależnie od tolerancji produktu przez pacjenta, w następujący sposób: dawka 1,25 mg nebiwololu, którą należy zwiększyć do 2,5 mg nebiwololu jeden raz na dobę, potem do 5 mg jeden raz na dobę, a następnie do 10 mg jeden raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka nebiwololu wynosi 10 mg raz na dobę.

Rozpoczęcie leczenia i każdorazowe zwiększenie dawki powinien nadzorować doświadczony lekarz przez co najmniej 2 godziny, w celu upewnienia się, że stan kliniczny pacjenta jest stabilny (zwłaszcza w odniesieniu do ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca, zaburzeń przewodzenia, objawów nasilenia niewydolności serca).

Wystąpienie działań niepożądanych może spowodować, że nie u wszystkich pacjentów możliwe będzie zastosowanie maksymalnej zalecanej dawki. W razie konieczności stosowaną dawkę można również stopniowo zmniejszać i ponownie zwiększać, jeśli jest to właściwe.

Jeśli podczas stopniowego zwiększania dawki nasili się niewydolność serca lub wystąpią objawy nietolerancji, zaleca się najpierw zmniejszenie dawki nebiwololu lub, jeśli to konieczne, natychmiastowe przerwanie leczenia (w razie ciężkiego niedociśnienia tętniczego, nasilenia niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsu kardiogennego, objawowej bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego).

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca nebiwololem jest zwykle leczeniem długotrwałym.

Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia nebiwololem, ponieważ może to prowadzić do przemijającego nasilenia niewydolności serca. Jeśli przerwanie leczenia jest konieczne, dawkę należy zmniejszać stopniowo, o połowę co tydzień.

Tabletki można stosować z posiłkiem.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Dlatego nie zaleca się stosowania nebiwololu u tych pacjentów.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Nebitrix u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży. Dlatego nie zaleca się stosowania nebiwololu u dzieci i młodzieży.

Sposób podania.

Podanie doustne.

Tabletki można stosować z posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niewydolność wątroby lub zaburzenia czynności wątroby.
- Ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub stan niewyrównanej niewydolności serca wymagający dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim.

Ponadto nebiwolol, tak jak inne leki beta-adrenolityczne, jest przeciwwskazany w przypadku:

- zespołu chorej zatoki, w tym bloku zatokowo-przedsionkowy.
- bloku przedsionkowo-komorowego drugiego i trzeciego stopnia (bez rozrusznika).
- skurczu oskrzeli i astmy oskrzelowej w wywiadzie.
- nielezonego guza chromochłonnego (*phaeochromocytoma*).
- kwasicy metabolicznej.
- bradykardii (czynność serca < 60 uderzeń/min przed rozpoczęciem leczenia).
- niedociśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe < 90 mmHg).
- ciężkich zaburzeń krążenia obwodowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Patrz również punkt 4.8.

Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą całej grupy antagonistów receptorów beta-adrenergicznych.

Znieczulenie ogólne

Utrzymująca się blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko zaburzeń rytmu serca podczas wprowadzenia do znieczulenia i intubacji. Jeśli blokada receptorów beta-adrenergicznych jest przerwana w ramach przygotowania do operacji, lek beta-adrenolityczny należy odstawić co najmniej 24 godziny wcześniej.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania niektórych leków znieczulających, które mogą hamować czynność mięśnia sercowego. W celu zapobiegania reakcjom ze strony nerwu błędnego pacjentowi należy podać dożylnie atropinę.

Układ sercowo-naczyniowy

Zazwyczaj nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nieleczoną zastoinową niewydolnością serca (ang. *congestive heart failure*, CHF) do czasu uzyskania stabilizacji ich stanu klinicznego.

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczenie beta-adrenolitykiem należy przerywać stopniowo, np. przez 1 do 2 tygodni. W razie konieczności należy w tym samym czasie wdrożyć leczenie zastępcze, aby zapobiec nasileniu objawów dławicy piersiowej.

Leki beta-adrenolityczne mogą powodować bradykardię: jeśli częstość tętna zmniejszy się poniżej 50-55 uderzeń/min w spoczynku i (lub) jeśli wystąpią objawy świadczące o bradykardii, dawkę należy zmniejszyć.

Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie:

- u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynauda, chromanie przestankowe) ze względu na możliwość nasilenia zaburzeń;
- u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia, ze względu na ujemny wpływ beta-adrenolityków na czas przewodzenia w sercu;
- u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala ze względu na niekontrolowany skurcz tętnic wieńcowych wywołany stymulacją receptorów alfa-adrenergicznych: leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać ilość i czas trwania napadów dławicy piersiowej.

Zazwyczaj nie zaleca się stosowania nebiwololu w skojarzeniu z antagonistami kanału wapniowego typu werapamil i diltiazem, lekami przeciwwarytmicznymi klasy I oraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ośrodkowym. Szczegółowe informacje znajdują się w punkcie 4.5.

Metabolizm i układ endokrynologiczny

Nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą. Należy jednak zachować ostrożność u tych pacjentów, gdyż nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (takie jak tachykardia, kołatanie serca).

Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy tachykardii w przebiegu nadczynności tarczycy.

Nagłe odstawienie produktu może nasilać objawy.

Układ oddechowy

Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłymi chorobami obturacyjnymi płuc ze względu na możliwość nasilenia skurczu oskrzeli.

Inne

Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie mogą stosować leki beta-adrenolityczne jedynie po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka.

Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergeny i ciężkość reakcji anafilaktycznych.

Podczas rozpoczynania leczenia nebiwolelem pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca konieczne jest systematyczne kontrolowanie stanu klinicznego. Dawkowanie i sposób podawania zostało opisane w punkcie 4.2 Nie należy nagle przerywać leczenia, chyba że jest to wyraźnie wskazane. Dodatkowe informacje znajdują się w punkcie 4.2).

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Poniższe interakcje dotyczą całej grupy antagonistów receptorów beta-adrenergicznych.

Niezalecane leczenie skojarzone:

Leki przeciwartymiczne klasy I (chinidyna, hydrochinidyna, cybenzolina, flekainid, dyzopiramid, lidokaina, meksyletyna, propafenon): możliwe jest zwiększenie wpływu na szybkość przewodzenia przedsionkowo-komorowego i ujemnego działania inotropowego (patrz punkt 4.4).

Antagoniści kanału wapniowego typu werapamil lub diltiazem: ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie werapamilu pacjentom otrzymujących lek beta-adrenolityczny może spowodować ciężkie niedociśnienie tętnicze i blok przedsionkowo-komorowy (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym (klonidyna, guanfacyna, moksonidyna, metylodopa, rylmenidyna): jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ośrodkowym może nasilić niewydolność serca przez ośrodkowe zmniejszenie napięcia układu współczulnego (zmniejszenie częstości akcji serca i pojemności minutowej, rozszerzenie naczyń) (patrz punkt 4.4). Nagłe odstawienie tych leków, zwłaszcza przed przerwaniem leczenia beta-adrenolitykiem, może zwiększać ryzyko nadciśnienia tętniczego „z odbicia”.

Leczenie skojarzone wymagające zachowania ostrożności:

Leki przeciwartymiczne klasy III (amiodaron): możliwy jest zwiększony wpływ na szybkość przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki stosowane w znieczuleniu – wziewne anestetyki halogenowe: jednoczesne stosowanie leków beta-adrenolitycznych i leków znieczulających może hamować odruchową tachykardię

i zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4). Z zasady należy unikać nagłego przerywania leczenia beta-adrenolitykami. Należy poinformować anestezjologa, jeśli pacjent leczy się nebiwololem.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: chociaż nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy we krwi, jego jednoczesne stosowanie może maskować niektóre objawy hipoglikemii (kołatanie serca, tachykardię).

Baklofen (lek przeciwskurczowy), amifostyna (lek przeciwnowotworowy): jednoczesne stosowanie z lekami hipotensyjnymi może nasilić obniżenie ciśnienia tętniczego, dlatego wskazane jest odpowiednie dostosowanie dawkowania leku przeciwnadciśnieniowego.

Meflochina (lek przeciwmalaryczny): teoretycznie jednoczesne przyjmowanie z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne może przyczyniać się do wydłużenia odstępu QT_c.

Leczenie skojarzone wymagające rozważenia:

Glikozydy naparstnicy: jednoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Badania kliniczne nebiwololu nie wykazały klinicznych objawów interakcji. Nebiwolol nie wpływa na kinetykę digoksyny.

Antagoniści kanału wapniowego typu dihydropirydyny (amlodypina, felodypina, lacydypina, nifedypina, nikardypina, nimodypina, nitrendypina): jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia i nie można też wykluczyć większego ryzyka dodatkowego pogorszenia czynności skurczowej komór serca u pacjentów z niewydolnością serca.

Leki przeciwpсихotyczne, przeciwdepresyjne (fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i barbiturany): jednoczesne stosowanie może nasilać hipotensyjne działanie beta-adrenolityków (działanie addycyjne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): brak wpływu na działanie obniżające ciśnienie krwi nebiwololu.

Leki sympatykomimetyczne: jednoczesne stosowanie może osłabiać działanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Beta-adrenolityki mogą prowadzić do niekontrolowanej aktywności alfa-adrenergicznej sympatykomimetyków działających zarówno na receptory alfa, jak i beta-adrenergiczne (ryzyko nadciśnienia tętniczego, ciężkiej bradykardii i bloku serca).

Interakcje farmakokinetyczne

Ponieważ w metabolizmie nebiwololu bierze udział izoenzym CYP2D6, dlatego jednoczesne stosowanie substancji hamujących ten enzym, zwłaszcza paroksetyny, fluoksetyny, tiorydazyny i chinidyny, może zwiększyć stężenia nebiwololu w osoczu, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem znacznej bradykardii i działań niepożądanych.

Jednoczesne podawanie cymetydyny zwiększało stężenie nebiwololu w osoczu bez wpływu na działanie kliniczne. Jednoczesne podawanie ranitydyny nie wpływało na farmakokinetykę nebiwololu. Leki zobojętniające i nebiwolol można stosować jednocześnie pod warunkiem, że nebiwolol będzie przyjmowany podczas posiłku, a lek zobojętniający – między posiłkami.

Stosowanie nebiwololu w skojarzeniu z nikardypiną nieznacznie zwiększało stężenia obu leków w osoczu bez wpływu na ich działanie kliniczne. Jednoczesne spożywanie alkoholu, przyjmowanie furosemidu lub hydrochlorotiazynu nie wpływało na farmakokinetykę nebiwololu. Nebiwolol nie wpływa na farmakokinetykę i farmakodynamikę warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Właściwości farmakologiczne nebiwololu sprawiają, że może on wpływać szkodliwie na przebieg ciąży i (lub) płód/novorodka. Z reguły beta-adrenolityki zmniejszają perfuzję łożyska, co wiąże się z opóźnieniem rozwoju, wewnątrzmacicznym obumarciem płodu, poronieniem lub przedwczesnym porodem. U płodu i noworodka mogą występować działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeśli leczenie beta-adrenolitykami jest konieczne, preferowane jest stosowanie leków wybiórczo blokujących receptory beta-1-adrenergiczne.

Nebiwololu nie należy stosować w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli lekarz uzna, że leczenie nebiwolem jest konieczne, należy kontrolować maciczno-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu. W razie szkodliwego działania na ciążę lub płód, należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. Noworodek musi pozostawać pod ścisłą obserwacją. Wystąpienia objawów hipoglikemii i bradykardii można spodziewać się najczęściej w ciągu pierwszych 3 dni.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że nebiwolol przenika do mleka. Nie wiadomo, czy przenika do mleka kobiecego. Większość beta-adrenolityków, zwłaszcza związki lipofilne, takie jak nebiwolol i jego czynne metabolity, przenika w zmiennych ilościach do mleka kobiecego. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas przyjmowania nebiwololu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu nebiwololu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Badania farmakodynamiczne wykazały, że nebiwolol nie wpływa na sprawność psychoruchową. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać, że niekiedy mogą występować zawroty głowy i zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Ze względu na różnice dotyczące choroby podstawowej, działania niepożądane zostały wymienione osobno dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z przewlekłą niewydolnością serca.

Nadciśnienie tętnicze

Zgłaszane działania niepożądane, najczęściej o niewielkim do umiarkowanego nasileniu, przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością:

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do < 1/100)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				obrzęk naczynioruchowy, i nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		koszmary senne, depresja		
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy, zawroty głowy, parestezje		omdlenia	

Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca		bradykardia, niewydolność serca, spowolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego/blok przedsionkowo-komorowy		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze, chromanie przestankowe (lub jego nasilenie)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	skurcz oskrzeli		
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie, nudności, biegunka	niestrawność, wzdęcie, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka rumieniowa	nasilenie łuszczycy	pokrzywka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, obrzęk			

Podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne obserwowano także następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, splątanie, zimne/sine kończyny, objaw Raynauda, suchość błony śluzowej oczu, szkodliwe działanie na oczy, błony śluzowe, i skórę typowe dla praktololu.

Przewlekła niewydolność serca

Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pochodzą z jednego badania klinicznego kontrolowanego placebo z udziałem 1067 pacjentów otrzymujących nebiwolol i 1061 pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu u 449 (42,1%) pacjentów z grupy przyjmującej nebiwolol obserwowano działania niepożądane, których związek przyczynowy z zastosowaniem leku był co najmniej możliwy, w porównaniu z 334 pacjentami otrzymującymi placebo (31,5%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących nebiwolol były bradykardia i zawroty głowy, oba wystąpiły u około 11% pacjentów. Częstość występowania wśród pacjentów otrzymujących placebo wynosiła odpowiednio około 2% i 7%.

Działania niepożądane (których związek przyczynowy z zastosowaniem leku jest co najmniej możliwy) występujące specyficznie podczas leczenia przewlekłej niewydolności serca, odnotowano z następującą częstością:

- Nasilenie niewydolności serca wystąpiło u 5,8% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu z 5,2% pacjentów otrzymujących placebo.
- Niedociśnienie ortostatyczne opisywano u 2,1% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu z 1,0% pacjentów otrzymujących placebo.
- Nietolerancja leku wystąpiła u 1,6% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu z 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.

- Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił u 1,4% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu z 0,9% pacjentów otrzymujących placebo.
- Obrzęki kończyn dolnych zgłaszano u 1,0% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu z 0,2% pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania nebiwololu.

Objawy

Objawy przedawkowania beta-adrenolityków to: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli i ostra niewydolność serca.

Leczenie

W razie przedawkowania lub reakcji nadwrażliwości, pacjenta należy ściśle obserwować i leczyć na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi. Płukanie żołądka i podanie węgla aktywowanego oraz środka przeczyszczającego może zapobiegać wchłanianiu pozostałej części leku, obecnej nadal w przewodzie pokarmowym. Może być konieczne zastosowanie oddychania wspomaganego. Bradykardię lub nasilone reakcje ze strony nerwu błędnego należy leczyć, podając atropinę lub metyloatropinę. Niedociśnienie tętnicze i wstrząs należy leczyć przez podanie osocza lub preparatów zastępczych i, w razie konieczności, katecholamin. Działaniu beta-adrenolitycznemu można przeciwdziałać podając w powolnej infuzji dożylniej chlorowoderek izoprenaliny, zaczynając od dawki około 5 µg/minutę lub dobutaminę w dawce początkowej 2,5 µg/minutę, aż do uzyskania pożądanej reakcji. W przypadkach opornych izoprenalinę można podawać jednocześnie z dopaminą. Jeśli to również nie przynosi oczekiwanych skutków, można rozważyć dożylne podanie glukagonu w dawce 50-100 µg/kg mc. W razie konieczności wstrzyknięcie można powtórzyć w ciągu godziny, a następnie podać w infuzji dożylniej glukagon w dawce 70 µg/kg mc./godzinę. W wyjątkowych przypadkach bradykardii opornej na leczenie można wszczepić stymulator serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki beta-adrenolityczne.
Kod ATC: C07AB12

Nebivolol jest racematem dwóch enancjomerów: SRRR-nebiwololu (lub d-nebiwololu) oraz RSSS-nebiwololu (lub l-nebiwololu). Lek wykazuje działanie farmakologiczne dwójakiego rodzaju:

- jest kompetycyjnym i wybiórczym antagonistą receptorów beta-1-adrenergicznych; działanie to przypisuje się enancjomerowi SRRR (d-enancjomer).
- wykazuje niewielkie działanie rozszerzające naczynia, spowodowane oddziaływaniem na szlak przemian L-argininy/tlenku azotu.

Nebivolol w dawce pojedynczej i w dawkach wielokrotnych zmniejsza częstość akcji serca oraz ciśnienie tętnicze w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego, zarówno u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, jak i u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

W dawkach leczniczych nebiwolol nie wykazuje działania alfa-adrenolitycznego.

Zarówno podczas doraźnego, jak i długotrwałego leczenia nebiwolem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, układowy opór naczyniowy zmniejsza się. Mimo mniejszej częstości akcji serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca w spoczynku i w czasie wysiłku może być ograniczone ze względu na zwiększenie objętości wyrzutowej. Kliniczne znaczenie tych różnic hemodynamicznych w porównaniu z innymi lekami beta-adrenolitycznymi nie zostało w pełni ustalone.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nebiwolol zwiększa zależną od tlenu azotu reakcję naczyniową na acetylocholinę. Reakcja ta jest mniejsza u pacjentów z dysfunkcją śródbłonka.

W kontrolowanym placebo badaniu śmiertelności i zachorowalności z udziałem 2128 pacjentów w wieku ≥ 70 lat (mediana wieku 75,2 lata) ze stabilną, przewlekłą niewydolnością serca i zmniejszoną lub niezmnieszoną frakcją wyrzutową lewej komory (średnia wartość LVEF: $36 \pm 12,3\%$, z następującym rozkładem: LVEF mniejsza niż 35% u 56% pacjentów, LVEF między 35% i 45% u 25% pacjentów oraz LVEF większa niż 45% u 19% pacjentów), obserwowanych średnio przez 20 miesięcy, nebiwolol podawany jako uzupełnienie standardowego leczenia znacząco wydłużał czas do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności), ze względnym zmniejszeniem ryzyka o 14% (bezwzględne zmniejszenie: 4,2%). Zmniejszenie ryzyka następowało po 6 miesiącach leczenia i utrzymywało się przez cały czas leczenia (mediana czasu leczenia: 18 miesięcy). Działanie nebiwololu było niezależne od wieku, płci lub wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory w badanej populacji. Korzystny wpływ na śmiertelność ze wszystkich przyczyn nie osiągał istotności statystycznej w porównaniu z placebo (bezwzględne zmniejszenie: 2,3%).

U pacjentów leczonych nebiwolem obserwowano zmniejszenie częstości nagłych zgonów (4,1% vs. 6,6%, względne zmniejszenie: 38%).

Badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach wykazały, że nebiwolol jest pozbawiony wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej.

Badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach wykazały również, że nebiwolol w dawkach farmakologicznych nie działa stabilizująco na błonę komórkową.

U zdrowych ochotników nebiwolol nie wpływał znacząco na maksymalną wydolność wysiłkową lub wytrzymałość.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Oba enancjomery nebiwololu są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Pokarm nie wpływa na wchłanianie nebiwololu; nebiwolol można podawać podczas lub niezależnie od posiłków.

Nebiwolol jest w znacznym stopniu metabolizowany, częściowo z wytworzeniem czynnych hydroksymetabolitów. Nebiwolol jest metabolizowany na drodze hydroksylacji alicyklicznej i aromatycznej, N-dealkilacji i sprzężania z kwasem glukuronowym; dodatkowo powstają glukuronidy hydroksymetabolitów. Metabolizm nebiwololu na drodze hydroksylacji aromatycznej jest zależny od genetycznego polimorfizmu izoenzymu CYP2D6.

Biodostępność nebiwololu po podaniu doustnym wynosi średnio 12% u osób o szybkim metabolizmie i jest prawie całkowita u osób o wolnym metabolizmie. W stanie równowagi dynamicznej i po zastosowaniu tej samej dawki, maksymalne stężenie nebiwololu w osoczu w postaci niezmienionej jest około 23 razy większe u osób o wolnym metabolizmie niż u osób o szybkim metabolizmie. Jeśli uwzględnimy postać niezmienioną leku oraz czynne metabolity, różnica maksymalnych stężeń w osoczu jest 1,3- do 1,4 razy większa. Ze względu na zmienną szybkość metabolizmu, dawkę nebiwololu należy zawsze dostosowywać do indywidualnych potrzeb pacjenta; osoby o wolnym metabolizmie mogą wymagać podawania mniejszych dawek.

U osób o szybkim metabolizmie okresy półtrwania w fazie eliminacji enancjomerów nebiwololu wynoszą średnio 10 godzin. U osób wolno metabolizujących są one 3-5 razy dłuższe. U osób o szybkim metabolizmie stężenia enancjomeru RSSS w osoczu są nieco większe niż enancjomeru SRRR. U osób o wolnym metabolizmie różnica ta jest większa. U osób o szybkim metabolizmie okresy półtrwania w fazie eliminacji hydroksymetabolitów obu enancjomerów wynoszą średnio 24 godziny, a u osób o wolnym metabolizmie są one około dwukrotnie dłuższe.

Stężenia nebiwololu w osoczu w stanie stacjonarnym u większości osób (o szybkim metabolizmie) uzyskiwane są w ciągu 24 godzin, a stężenia hydroksymetabolitów w ciągu kilku dni.

Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki w zakresie od 1 do 30 mg. Farmakokinetyka nebiwololu nie zależy od wieku.

Oba enancjomery nebiwololu związane są w osoczu głównie z albuminami.

SRRR-nebiwolol wiąże się z białkami osocza w 98,1%, a RSSS-nebiwolol w 97,9%. Po tygodniu od podania leku 38% dawki jest wydalane w moczu, a 48% z kałem. Wydalanie w moczu niezmienionego nebiwololu wynosi mniej niż 0,5% dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Blister Aluminium /Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 14, 28, 30, 50, 90, 98 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w sprzedaży.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15752

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.07.2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO