

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nebivolol Sopharma, 5 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 5 mg nebiwololu, co odpowiada 5,45 mg nebiwololu chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 85,96 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki ze skrzyżowanymi rowkami po jednej stronie, o średnicy ok. 9 mm.

Tabletkę można podzielić na cztery równe dawki.

### 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 (70 lat lub starszych).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Nadciśnienie tętnicze

##### Dorośli

Zazwyczaj stosowana dawka to jedna tabletki (5 mg nebiwololu) na dobę. Zaleca się przyjmowanie leku codziennie o tej samej porze.

Produkt może być przyjmowany w trakcie posiłku.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze staje się widoczne po 1–2 tygodniach leczenia. W rzadkich przypadkach, optymalne działanie produktu może wystąpić dopiero po upływie 4 tygodni.

##### *Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi*

Beta-adrenolityki mogą być stosowane w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Jak dotąd, addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe obserwowano jedynie podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Nebivolol Sopharma z hydrochlorotiazdem w dawce od 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 stosowania produktu u pacjentów z niewydolnością wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. W związku z tym stosowanie leku Nebivolol Sopharma u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg nebiwololu na dobę. W razie potrzeby dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Jednakże, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, należy zachować szczególną ostrożność oraz uważnie obserwować takich pacjentów.

#### *Dzieci i młodzież*

Brak danych na temat stosowania nebiwololu u dzieci i młodzieży. Dlatego też nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie wiekowej.

#### Przewlekła niewydolność serca

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

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 otrzymujących 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 powinno być ustabilizowane podczas ostatnich dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia lekiem Nebivolol Sopharma.

Dawkę początkową należy zwiększać co 1-2 tygodnie w zależności od tolerancji leku przez pacjenta: 1,25 mg nebiwololu zwiększyć do 2,5 mg nebiwololu raz na dobę, następnie do 5 mg raz na dobę i następnie do 10 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg nebiwololu raz na dobę.

Rozpoczęcie leczenia i każde zwiększenie dawki powinno być wykonane pod nadzorem doświadczonego lekarza, trwającym co najmniej 2 godziny dla upewnienia się, że stan kliniczny pacjenta pozostaje stabilny (zwłaszcza ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, brak zaburzeń przewodzenia i objawów nasilenia niewydolności serca).

Występowanie działań niepożądanych może uniemożliwiać leczenie maksymalną zalecaną dawką leku. W razie konieczności dawkę podtrzymującą można również stopniowo zmniejszać i ponownie zwiększać, jeżeli jest to wskazane.

Podczas stopniowego zwiększania dawki, w przypadku nasilenia niewydolności serca lub nietolerancji leku, najpierw zalecane jest zmniejszenie dawki nebiwololu lub, w razie konieczności, natychmiastowe przerwanie leczenia (w przypadku ciężkiego niedociśnienia tętniczego, nasilenia niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsu kardiogennego, bradykardii objawowej lub bloku przedsionkowo-komorowego).

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca nebiwolelem 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, dawka powinna być zmniejszana stopniowo, o połowę co tydzień.

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Nie jest wymagane dostosowanie dawki w przypadku łagodnej do umiarkowanej niewydolności nerek, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do dawki maksymalnej, tolerowanej przez pacjenta. Brak doświadczeń u 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 Nebivolol Sopharma u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest wymagane dostosowanie dawki, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo, do dawki maksymalnej, tolerowanej przez pacjenta.

#### *Dzieci i młodzież*

Brak danych dotyczących stosowania produktu u dzieci i młodzieży. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu w tych grupach wiekowych.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę lub jej części należy połknąć, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).  
Tabletkę można stosować jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Dodatkowo, tak jak w przypadku innych leków beta-adrenolitycznych, produkt Nebivolol Sopharma jest przeciwwskazany, jeśli występuje:

- zespół chorego węzła zatokowego, w tym blok zatokowo-przedsionkowy,
- blok przedsionkowo-komorowy drugiego i trzeciego stopnia (bez rozrusznika),
- astma oskrzelowa lub stany skurczowe oskrzeli lub w wywiadzie,
- nieleczony guz chromochłonny nadnerczy,
- kwasica metaboliczna
- bradykardia (czynność serca  $< 60$  skurczów na minutę przed rozpoczęciem leczenia),
- niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe  $< 90$  mmHg),
- ciężkie zaburzenia krążenia obwodowego,
- jednoczesne stosowanie floktafeniny lub sultoprydu (patrz również punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Patrz również punkt 4.8.

Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą wszystkich leków beta-adrenolitycznych.

### *Znieczulenie ogólne*

Utrzymująca się blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko arytmii w czasie wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji. Jeśli blokada receptorów beta-adrenergicznych jest przerwana w celu przygotowania pacjenta do zabiegu chirurgicznego, należy przerwać podawanie beta-adrenolityków co najmniej na 24 godziny przed zabiegiem.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania niektórych środków znieczulających, wpływających depresyjnie na mięsień sercowy. Można zapobiec wystąpieniu reakcji ze strony nerwu błędnego poprzez dożylnie podanie atropiny.

### *Układ sercowo-naczyniowy*

Nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nieleczoną zastoinową niewydolnością serca, aż do ustabilizowania się ich stanu.

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczenie beta-adrenolitykami należy przerywać stopniowo, tj. przez ponad 1-2 tygodnie. W razie konieczności należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostrzeniu dławicy piersiowej.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą wywoływać bradykardię: jeśli częstość tętna wynosi poniżej 50-55 skurczów na minutę w spoczynku i (lub) pacjent odczuwa objawy wskazujące na bradykardię, dawkę należy zmniejszyć.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych:

- u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynauda, chromanie przestankowe), ponieważ może wystąpić zaostrzenie tych zaburzeń,
- u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia, z powodu wydłużenia przez beta-adrenolityki czasu przewodzenia,
- u pacjentów z dławicą piersiową Prinzmetala, z powodu ryzyka niehamowanego skurczu tętnic wieńcowych za pośrednictwem receptorów alfa: leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą zwiększać liczbę i czas trwania napadów dławicowych.

Zwykle nie zaleca się jednoczesnego podawania nebiwololu z antagonistami wapnia typu werapamilu i diltiazemu, z lekami przeciwarrytmicznymi klasy I oraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo; szczegóły przedstawiono w punkcie 4.5.

### *Metabolizm i układ wewnątrzwydzielniczy*

Nebivolol nie wpływa na stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą. Mimo to należy zachować ostrożność u tych pacjentów, ponieważ nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatanie serca).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy tachykardii w nadczynności tarczycy. Nagłe odstawienie preparatu może nasilić objawy.

### *Układ oddechowy*

U pacjentów z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc leki blokujące receptory beta-adrenergiczne należy stosować ostrożnie, ponieważ leki te mogą nasilać zwężenie dróg oddechowych.

## *Inne*

Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie mogą przyjmować beta-adrenolityki jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą zwiększać wrażliwość na alergeny oraz ciężkość reakcji anafilaktycznych.

Beta-adrenolityki mogą powodować zmniejszenie wydzielania łez.

Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwololem wymaga regularnej obserwacji. Dawkowanie i sposób podawania opisane są w punkcie 4.2. Nie należy nagle przerywać leczenia, chyba że jest to wyraźnie zalecone. Dodatkowe informacje przedstawiono w punkcie 4.2.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Interakcje farmakodynamiczne

#### ***Przeciwwskazane leczenie skojarzone***

*Floktafena (NLPZ)*: beta-adrenolityki mogą blokować wyrównawcze reakcje sercowo-naczyniowe związane z niedociśnieniem lub wstrząsem, który może być wywołany przez floktafeninę.

*Sultopryd (lek przeciwpsychotyczny)*: nebiwololu nie należy stosować jednocześnie z sultoprydem, ponieważ zwiększa się ryzyko komorowych zaburzeń rytmu.

Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą wszystkich leków blokujących receptory beta-adrenergiczne.

#### ***Niezalecane leczenie skojarzone***

*Leki przeciwartmyczne klasy I (chinidyna, hydrochinidyna, cybenzolina, flekainid, dyzopiramid, lidokaina, meksyletyna, propafenon)*: możliwy wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i nasilenie działania inotropowego ujemnego (patrz punkt 4.4).

*Antagoniści wapnia typu werapamilu/ diltiazemu*: negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie werapamilu pacjentom leczonym lekami beta-adrenolitycznymi może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4).

*Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym (klonidyna, guanfacyna, moksonidyna, metylodopa, rylmenidyna)*: jednoczesne stosowanie ośrodkowo działających leków obniżających ciśnienie może nasilać objawy niewydolności serca przez zmniejszenie napięcia współczulnego (zmniejszenie częstości pracy serca i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych) (patrz punkt 4.4). Nagłe odstawienie leku, zwłaszcza poprzedzające przerwanie leczenia beta-adrenolitykiem, może zwiększać ryzyko „nadcisnienia z odbicia”.

#### ***Leczenie skojarzone, które należy stosować ostrożnie***

*Leki przeciwartmyczne klasy III (amiodaron)*: możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

*Leki do znieczulenia ogólnego — halogenowe środki wziewne*: jednoczesne stosowanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne i środków znieczulających może tłumić odruchową

tachykardię i zwiększać ryzyko niedociśnienia (patrz punkt 4.4). Zasadniczo należy unikać nagłego przerwania stosowania leku blokującego receptory beta-adrenergiczne. Należy poinformować lekarza anesteziologa, jeśli pacjent stosuje produkt Nebivolol Sopharma.

*Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe:* pomimo, że nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy, jednoczesne stosowanie może maskować niektóre objawy hipoglikemii (kołatanie serca, tachykardia).

*Baklofen, amifostyna:* jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi może nasilić obniżenie ciśnienia tętniczego, dlatego należy odpowiednio skorygować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

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

#### ***Leczenie skojarzone, które należy rozważyć***

*Glikozydy naparstnicy:* jednoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Badania kliniczne z zastosowaniem nebiwololu nie wykazały interakcji. Nebivolol nie wpływa na kinetykę digoksyny.

*Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny (amlodypina, felodypina, lacydypina, nifedypina, nikardypina, nimodypina, nitrendypina):* jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia tętniczego, a u pacjentów z niewydolnością serca nie można wykluczyć ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór.

*Leki przeciwpowietrzne, leki przeciwdepresyjne (trójpierscieniowe, barbiturany i pochodne fenotiazyny), azotany, jak również inne leki przeciwnadciśnieniowe:* jednoczesne stosowanie może nasilać hipotensyjne działanie leków beta-adrenolitycznych (działanie addytywne).

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):* brak wpływu na hipotensyjne działanie nebiwololu.

*Leki sympatykomimetyczne:* jednoczesne stosowanie może osłabiać działanie beta-adrenolityków. Leki beta-adrenolityczne mogą prowadzić do niehamowanej aktywności alfa-adrenergicznej leków sympatykomimetycznych, z działaniem zarówno alfa-, jak i beta-adrenergicznym (ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, ciężkiej bradykardii i bloku serca).

#### **Interakcje farmakokinetyczne**

Ponieważ metabolizm nebiwololu odbywa się za pośrednictwem izoenzymu CYP2D6, jednoczesne podawanie substancji hamujących aktywność tego enzymu, zwłaszcza z paroksetyny, fluoksetyny, tiorydazyny, chinidyny, terbinafiny, bupropionu, chlorochiny i lewomepromazyny może prowadzić do zwiększenia stężenia nebiwololu w osoczu, co wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia nasilonej bradykardii i działań niepożądanych.

Jednoczesne stosowanie cymetydyny powoduje zwiększenie stężenia nebiwololu w osoczu, bez wpływu na działanie kliniczne. Jednoczesne stosowanie ranitydyny nie wykazywało wpływu na farmakokinetykę nebiwololu. Lek Nebivolol Sopharma może być stosowany podczas leczenia lekami zobojętniającymi, pod warunkiem, że nebiwolol jest przyjmowany z posiłkiem, a leki zobojętniające pomiędzy posiłkami.

Skojarzenie nebiwololu z nikardypiną powodowało nieznaczne zwiększenie stężenia obu leków w osoczu, bez zmiany działania klinicznego. Jednoczesne podawanie alkoholu, furosemidu lub hydrochlorotiazyny nie miało wpływu na farmakokinetykę nebiwololu. Nebivolol nie ma wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę warfaryny.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### *Ciąża*

Działanie farmakologiczne nebiwololu może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) na płód/novorodka. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu, wewnątrzmacicznym obumarciem płodu, poronieniem lub porodem przedwczesnym. U płodu i noworodka mogą wystąpić objawy niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeśli leczenie lekami beta-adrenolitycznymi jest konieczne, zalecane są leki wybiórczo blokujące receptory beta<sub>1</sub>-adrenergiczne.

Nie należy stosować nebiwololu podczas ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne. Jeśli uznano, że leczenie nebiwolem jest konieczne, należy monitorować maciczno-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu. W przypadku szkodliwych działań na ciążę lub płód, należy rozważyć leczenie alternatywne.

Noworodka należy uważnie obserwować. Objawy hipoglikemii i bradykardii mogą wystąpić w ciągu pierwszych 3 dni.

##### *Karmienie piersią*

Badania na zwierzętach wykazały, że nebiwolol przenika do mleka. Nie wiadomo, czy lek 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 przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Badania farmakodynamiczne wykazały, że nebiwolol nie zaburza sprawności psychoruchowej. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn pacjenci powinni wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy i zmęczenia.

Wystąpienie takich objawów jest bardziej prawdopodobne na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki.

#### 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały podane osobno dla nadciśnienia tętniczego i przewlekłej niewydolności serca z powodu różnic między chorobami podstawowymi.

##### *Nadciśnienie tętnicze*

Zgłaszane działania niepożądane, które w większości mają charakter łagodny lub umiarkowany umieszczono w tabeli poniżej. Zostały sklasyfikowane według układów i narządów i uporządkowane według częstości ich występowania:

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyst często (≥ 1/1000 do < 1/100):	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego				obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		koszmary senne, depresja		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy, parestezja		omdlenie	

Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca		bradykardia, niewydolność serca, spowolnienie przewodzenia przedsionkowo- komorowego/ blok przedsionkowo- komorowy		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze, wystąpienie lub nasilenie chromania przestankowego		
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, obrzęki			

Ponadto podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne obserwowano również następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, dezorientację, oziębienie i (lub) zasinienie kończyn, zespół Raynauda, suchość spojówek i zespół oczno-śluzówkowo-skinny typowy dla praktololu.

#### Przewlekła niewydolność serca

Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z niewydolnością serca pochodzą z jednego badania klinicznego, kontrolowanego placebo, w którym wzięło udział 1067 pacjentów przyjmujących nebiwolol i 1061 pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym 449 pacjentów leczonych nebiwolem (42,1%) zgłosiło działania niepożądane z co najmniej prawdopodobnym związkiem przyczynowo-skutkowym, wobec 334 pacjentów otrzymujących placebo (31,5%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących nebiwolol były bradykardia i zawroty głowy, występujące u około 11% pacjentów. U pacjentów otrzymujących placebo odsetek powyższych reakcji wynosił odpowiednio około 2% i 7%.

Stwierdzono następujące częstości występowania działań niepożądanych (których związek ze stosowanym leczeniem oceniano przynajmniej jako możliwy), które uznano za swoiście związane z leczeniem przewlekłej niewydolności serca:

- Nasilenie objawów niewydolności serca nastąpiło u 5,8% pacjentów przyjmujących nebiwolol, w porównaniu do 5,2% pacjentów otrzymujących placebo.
- Niedociśnienie ortostatyczne obserwowano u 2,1% pacjentów przyjmujących nebiwolol, w porównaniu do 1,0% pacjentów otrzymujących placebo.
- Nietolerancja leku wystąpiła u 1,6% pacjentów przyjmujących nebiwolol, w porównaniu do 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.

- Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił u 1,4% pacjentów przyjmujących nebiwolol, w porównaniu do 0,9% pacjentów otrzymujących placebo.
- Obrzęk kończyn dolnych odnotowano u 1,0% pacjentów przyjmujących nebiwolol, w porównaniu do 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 danych dotyczących przedawkowania nebiwololu.

#### *Objawy*

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

#### *Leczenie przedawkowania*

W przypadku przedawkowania lub nadwrażliwości pacjent powinien pozostać pod ścisłą obserwacją na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy monitorować stężenie glukozy we krwi. Wchłanianiu produktu pozostającego w przewodzie pokarmowym można zapobiec stosując płukanie żołądka i podawanie węgla aktywowanego oraz środków przeczyszczających. Może okazać się konieczne zastosowanie sztucznego oddychania. Bradykardię lub nasilone reakcje ze strony nerwu błędnego należy leczyć podając atropinę lub metyloatropinę. Niedociśnienie i wstrząs należy wyrównać podając osocze lub preparaty osoczozastępcze, a w razie konieczności, katecholaminy. Blokady receptorów beta-adrenergicznych można przeciwdziałać podając w powolnym wlewie dożylnym izoprenaliny chlorowodorek, zaczynając od dawki około 5 µg/minutę lub dobutaminę, rozpoczynając od dawki 2,5 µg/minutę, aż do uzyskania pożądanego działania. W przypadku braku reakcji na leczenie można podać izoprenalinę jednocześnie z dopaminą. Jeśli takie postępowanie okaże się nieskuteczne, należy rozważyć dożylne podanie glukagonu w dawce 50–100 µg/kg mc. W razie konieczności dawkę można powtórzyć po upływie 1 godziny oraz, jeśli okaże się to niezbędne, podać glukagon we wlewie dożylnym w dawce 70 µg/kg mc./godzinę. W skrajnych przypadkach bradykardii opornej na leczenie może okazać się konieczne wszczęcie rozrusznika.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki  
Kod ATC: C07AB12

Nebiwolol jest racematem dwóch enancjomerów: SRRR nebiwololu (d-nebiwolol) i RSSS nebiwololu (l-nebiwolol). Produkt wykazuje dwa działania farmakologiczne:

- Nebiwolol jest kompetycyjnym i wybiórczym lekiem beta - adrenolitycznym: działanie to jest przypisywane enancjomerowi SRRR (d-enancjomer).

- Nebiwołol wykazuje łagodne działanie rozszerzające naczynia krwionośne, związane z oddziaływaniem na szlak przemian metabolicznych L-argininy/ tlenku azotu.

Zarówno dawka pojedyncza, jak i dawki wielokrotne powodują zwolnienie czynności serca i obniżenie ciśnienia tętniczego w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego, tak u osób z prawidłowym ciśnieniem, jak i z nadciśnieniem tętniczym. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

W dawkach terapeutycznych nebiwołol nie wykazuje działania blokującego receptory alfa-adrenergiczne.

Zarówno w czasie krótkotrwałego, jak i długotrwałego leczenia nebiwołolem, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodzi do zmniejszenia oporu naczyniowego. Pomimo zwolnienia czynności serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca w spoczynku i podczas wysiłku może być ograniczone przez zwiększenie objętości wyrzutowej. Znaczenie kliniczne tych różnic hemodynamicznych, w porównaniu do innych beta<sub>1</sub>-adrenolityków, nie zostało w pełni poznane.

U pacjentów z nadciśnieniem nebiwołol nasila, zależne od tlenku azotu, rozszerzenie naczyń krwionośnych w reakcji na acetylocholinę. U pacjentów z zaburzeniami czynności śródbłonka dochodzi do zmniejszenia reakcji na acetylocholinę.

W kontrolowanym placebo badaniu, dotyczącym śmiertelności - chorobowości, przeprowadzonym z udziałem 2128 pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat (średnia wieku: 75,2 lat) ze stabilną, przewlekłą niewydolnością serca, z zaburzeniem frakcji wyrzutowej lewej komory lub bez takiego zaburzenia (średnia LVEF:  $36 \pm 12,3\%$ , z następującym rozkładem: LVEF poniżej 35% u 56% pacjentów, LVEF między 35% i 45% u 25% pacjentów i LVEF powyżej 45% u 19% pacjentów), których obserwowano średnio przez okres 20 miesięcy, nebiwołol podawany jako uzupełnienie standardowej terapii, znacznie wydłużał czas do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo – naczyniowych (pierwotny punkt końcowy dla skuteczności), ze względnym zmniejszeniem ryzyka o 14% (bezwzględne zmniejszenie: 4,2%). Takie zmniejszenie ryzyka występowało po 6 miesiącach leczenia i utrzymywało się przez cały okres leczenia (średni czas trwania: 18 miesięcy). Działanie nebiwołolu było niezależne od wieku, płci lub frakcji wyrzutowej lewej komory serca badanej populacji. Korzystny wpływ na śmiertelność ze wszystkich przyczyn nie osiągnął znamienności statystycznej w porównaniu do placebo (bezwzględne zmniejszenie: 2,3%).

U pacjentów leczonych nebiwołolem obserwowano zmniejszenie częstości występowania nagłych zgonów (4,1% w porównaniu do 6,6%, względne zmniejszenie o 38%).

Badania *in vitro* i *in vivo* dowiodły, że u zwierząt nebiwołol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej.

Badania *in vitro* i *in vivo* przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że nebiwołol stosowany w dawkach farmakologicznych nie posiada działania stabilizującego błonę komórkową.

W badaniach u zdrowych ochotników nebiwołol nie wykazywał znaczącego wpływu na maksymalną wydolność wysiłkową lub wytrzymałość.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Oba enancjomery nebiwołolu są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie nebiwołolu; produkt może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

Nebiwołol jest w dużym stopniu metabolizowany, częściowo do czynnych pochodnych hydroksylowych. Nebiwołol jest metabolizowany w procesach alicyklicznej i aromatycznej hydroksylacji, poprzez N-dealkilację oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym; ponadto z pochodnych hydroksylowych powstają glukuronidy. Metabolizm nebiwołolu przez aromatyczną

hydroksylację jest zależny od polimorfizmu genetycznego enzymu CYP2D6. Dostępność biologiczna nebiwololu po podaniu doustnym wynosi około 12% u osób z szybkim metabolizmem i jest niemal całkowita u osób wolno metabolizujących. W stanie stacjonarnym i po zastosowaniu takich samych dawek, maksymalne stężenie niezmienionego nebiwololu w osoczu jest około 23 razy większe u osób wolno metabolizujących, w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie. Różnica maksymalnego stężenia w osoczu pomiędzy obiema grupami pacjentów, z uwzględnieniem postaci niezmienionej oraz czynnych metabolitów leku, wynosi od 1,3 do 1,4 raza. Ze powodu różnej szybkości metabolizmu, dawki nebiwololu należy ustalać indywidualnie, w zależności od potrzeb pacjenta: osoby wolniej metabolizujące lek mogą zatem wymagać stosowania mniejszych dawek.

U osób szybko metabolizujących okres półtrwania w fazie eliminacji enancjomerów nebiwololu wynosi średnio 10 godzin. U osób z wolnym metabolizmem jest od 3 do 5 razy dłuższy. U osób z szybkim metabolizmem stężenie enancjomeru RSSS w osoczu jest nieco większe niż stężenie enancjomeru SRRR. Różnica ta jest większa u osób wolniej metabolizujących. U osób szybko metabolizujących okres półtrwania w fazie eliminacji hydroksylmetabolitów obu enancjomerów wynosi średnio 24 godziny. Jest on około dwa razy dłuższy u osób z wolnym metabolizmem.

U większości pacjentów szybko metabolizujących, stan stacjonarny w osoczu jest osiągnięty w ciągu 24 godzin dla nebiwololu, a dla hydroksymetabolitów w ciągu kilku dni.

Stężenie nebiwololu w osoczu jest proporcjonalne do dawki w zakresie od 1 do 30 mg. Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę nebiwololu.

Oba enancjomery nebiwololu w osoczu wiążą się głównie z albuminami.

Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 98,1% dla SRRR nebiwololu i 97,9% dla RSSS nebiwololu.

W ciągu tygodnia po podaniu produktu, 38% dawki jest wydalane z moczem, a 48% z kałem. Wydalanie z moczem niezmienionego nebiwololu wynosi mniej niż 0,5% podanej dawki.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, uzyskane na podstawie przeprowadzonych badań dotyczących genotoksyczności i działania rakotwórczego, nie wykazały występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Krospowidon Typ A  
Poloksamer 188  
Powidon K 30  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Stearynian magnezu

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Opakowanie zawiera 3 blistry po 10 tabletek.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sopharma Warszawa Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 136, 02-305 Warszawa  
Polska

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

22590

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

23/07/2015

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/05/2016