

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nebilet, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 5 mg nebiwololu (w postaci nebiwololu chlorowodoru): 2,5 mg SRRR-nebiwololu (lub d-nebiwololu) i 2,5 mg RSSS-nebiwololu (lub l-nebiwololu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 141,75 mg laktozy jednowodnej (patrz punkty 4.4 i 6.1).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Białe, okrągłe tabletki, ze skrzyżowanymi rowkami dzielącymi.

Tabletki można podzielić na równe cztery części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Przewlekła niewydolność serca (CHF)

Leczenie stabilnej łagodnej i umiarkowanej przewlekłej niewydolności serca, jako uzupełnienie standardowej terapii u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 70 lat).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Dorośli pacjenci

Dawka dobową to 1 tabletką (5 mg nebiwololu), najlepiej przyjmowana codziennie o tej samej porze. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze staje się widoczne po 1-2 tygodniach leczenia. W rzadkich przypadkach optymalne działanie jest uzyskiwane po 4 tygodniach.

Skojarzenie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi

Beta-adrenolityki można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Jak dotąd, addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe obserwowano jedynie podczas jednoczesnego stosowania 5 mg nebiwololu z 12,5 mg do 25 mg hydrochlorotiazydu.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Zalecana początkowa dawka dobowa nebiwololu dla pacjentów z niewydolnością nerek wynosi 2,5 mg. W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z niewydolnością lub zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie nebiwololu w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana początkowa dawka dobowa nebiwololu wynosi 2,5 mg. W razie potrzeby dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Natomiast, uwzględniając ograniczone doświadczenie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność i uważnie kontrolować pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nebilet u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu u dzieci i młodzieży.

Przewlekła niewydolność serca

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca należy rozpocząć od stopniowego zwiększania dawki, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej dla danego pacjenta.

Pacjent powinien mieć stabilną przewlekłą niewydolność serca, bez ostrej niewydolności serca, przez sześć tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. Zaleca się, by lekarz prowadzący miał doświadczenie w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

U pacjentów otrzymujących leki działające na układ sercowo - naczyniowy, w tym leki moczopędne i (lub) digoksynę i (lub) inhibitory konwertazy angiotensyny i (lub) antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II, dawka tych leków musi być stała w okresie dwóch tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia produktem Nebilet.

Początkowe zwiększanie dawki powinno odbywać się według poniższego schematu, w odstępach 1-2 tygodni, zgodnie z tolerancją leku przez pacjenta:

dawkę 1,25 mg nebiwololu należy zwiększyć do 2,5 mg nebiwololu raz na dobę, następnie do 5 mg raz na dobę i kolejno do 10 mg raz na dobę.

Maksymalna zalecana dawka to 10 mg nebiwololu raz na dobę.

Rozpoczęcie leczenia i każdorazowe zwiększenie dawki powinno być prowadzone pod nadzorem doświadczonego lekarza przez okres co najmniej 2 godzin, aby mieć pewność, że stan kliniczny pacjenta pozostaje stabilny (ze szczególnym uwzględnieniem parametrów ciśnienia krwi, tętna, zaburzeń przewodzenia, nasilenia objawów niewydolności serca).

Wystąpienie działań niepożądanych może uniemożliwić leczenie maksymalną zalecaną dawką. Jeżeli to konieczne, osiągniętą dawkę można też stopniowo zmniejszać, a w razie potrzeby zwiększać ponownie.

Podczas zwiększania dawki, w przypadku nasilenia się objawów niewydolności serca lub wystąpienia nietolerancji produktu, zaleca się najpierw zmniejszenie dawki nebiwololu lub, w razie konieczności, natychmiastowe odstawienie leku (w przypadku ciężkiego niedociśnienia, nasilenia objawów niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsu kardiogenego, objawowej bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego).

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca nebiwolelem jest zazwyczaj długotrwałe.

Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia nebiwolelem, gdyż może być to przyczyną przemijającego nasilenia się objawów niewydolności serca. W razie konieczności przerywania leczenia, dawkę należy zmniejszać stopniowo, o połowę, w odstępach tygodniowych.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek nie jest konieczne modyfikowanie dawki, gdyż jej zwiększanie do maksymalnie tolerowanej dawki jest przeprowadzane indywidualnie.

Ponieważ brak doświadczeń w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 2,83$ mg/dl), nie zaleca się stosowania nebiwololu w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące podawania nebiwololu pacjentom z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie produktu Nebilet w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane modyfikowanie dawki, gdyż jej zwiększanie do maksymalnie tolerowanej dawki jest przeprowadzane indywidualnie.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nebilet u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Nebilet u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki można przyjmować razem z posiłkiem.

4.3. Przeciwwskazania

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

Dodatkowo, tak jak w przypadku stosowania innych leków beta-adrenolitycznych, produkt Nebilet jest przeciwwskazany w przypadku:

- zespołu chorego węzła zatokowego, w tym bloku zatokowo-przedsionkowego,
- bloku przedsionkowo-komorowego II i III stopnia (bez wszczepionego stymulatora),
- stanów skurczowych oskrzeli lub astmy oskrzelowej w wywiadzie,
- nieleczzonego guza chromochłonnego nadnerczy,
- kwasicy metabolicznej,
- bradykardii (częstość pracy serca < 60 skurczów/ min przed rozpoczęciem leczenia),
- niedociśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg),
- ciężkich zaburzeń krążenia obwodowego.

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

Utrzymanie blokady receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko arytmii w czasie wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji. W razie potrzeby przerwania blokady receptorów beta-adrenergicznych, w celu przygotowania pacjenta do zabiegu chirurgicznego, należy przerwać podawanie leków beta-adrenolitycznych przynajmniej 24 godziny przed zabiegiem.

Zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania niektórych środków znieczulających mających depresyjny wpływ na mięsień sercowy. W celu przeciwdziałania wystąpieniu reakcji z nerwu błędnego, należy podać dożylnie atropinę.

Układ sercowo-naczyniowy

Zasadniczo nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nieleczoną zastoinową niewydolnością serca, dopóki ich stan nie zostanie ustabilizowany.

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczenie lekiem beta-adrenolitycznym należy odstawiać stopniowo, to jest w okresie 1-2 tygodni. W razie konieczności należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostrzeniu się dławicy piersiowej.

Leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać bradykardię – jeśli czynność serca w spoczynku wyniesie poniżej 50-55 skurczów na minutę i (lub) wystąpią objawy związane z bradykardią, dawkę należy zmniejszyć.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjentów:

- z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynaud'a, chromanie przestankowe), ponieważ mogą się one nasilić;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia, z powodu ujemnego wpływu leków beta-adrenolitycznych na czas przewodzenia;
- z dławicą Prinzmetala, z powodu niehamowanego skurczu tętnic wieńcowych na skutek pobudzenia receptorów alfa-adrenergicznych - leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać liczbę napadów dławicowych i wydłużać czas ich trwania.

Zasadniczo nie zaleca się jednoczesnego stosowania nebiwololu z nie dihydropirydynowymi antagonistami wapnia, jak również z lekami przeciwarrytmicznymi klasy I oraz lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo - szczególowe informacje, patrz punkt 4.5.

Metabolizm i układ wewnątrzwydzielniczy

Produkt Nebilet nie wpływa na stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów, ponieważ nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatanie serca).

Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy nadczynności tarczycy (tachykardia). Nagłe przerwanie stosowania produktu Nebilet może nasilić te objawy.

Układ oddechowy

Zaleca się ostrożne stosowanie leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc, ponieważ leki te mogą nasilać skurcz dróg oddechowych.

Inne

Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie mogą być leczeni lekami beta-adrenolitycznymi jedynie po dokładnej ocenie możliwości ich zastosowania.

Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergeny oraz nasilać reakcje anafilaktyczne.

Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwololem wymaga monitorowania stanu pacjenta. Dawkowanie i sposób podawania leku, patrz punkt 4.2. Nie należy nagle przerywać leczenia, o ile nie jest to wyraźnie wskazane. Dalsze informacje, patrz punkt 4.2.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą 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

Niżej wymienione interakcje odnoszą się do wszystkich beta-adrenolityków.

Leczenie skojarzone niezalecane

Leki przeciwarrytmiczne klasy I (chinidyna, hydrochinidyna, cibenzolina, flekainid, dyzopiramid, lidokaina, meksyletyna, propafenon): możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz nasilenie działania inotropowego ujemnego (patrz punkt 4.4).

Grupa nie dihydropirydynowych antagonistów wapnia: negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylne podanie werapamilu pacjentom stosującym leki beta-adrenolityczne może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego i bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym (klonidyna, guanfacyna, moksonidyna, metylodopa, rylmenidyna): jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ośrodkowym może nasilać objawy niewydolności serca poprzez zmniejszenie ośrodkowego napięcia współczulnego (zmniejszenie częstości tętna i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych) (patrz punkt 4.4). Nagłe przerwanie stosowania leku, szczególnie przed odstawieniem leku blokującego receptory beta-adrenergiczne, może zwiększać ryzyko “nadciśnienia z odbicia”.

Leczenie skojarzone, które należy stosować z zachowaniem ostrożności

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

Leki znieczulające - wziewne pochodne halogenowe: jednoczesne stosowanie beta-adrenolityków i leków znieczulających może łagodzić odruchową tachykardię i zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4). Jako zasadę ogólną trzeba przyjąć, że należy unikać nagłego przerwania stosowania leku blokującego receptory beta-adrenergiczne. Należy poinformować lekarza anestezjologa, że pacjent jest leczony produktem Nebilet.

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

Baklofen (lek zmniejszający napięcie mięśni), amifostyna (lek wspomagający podczas leczenia przeciwnowotworowego): jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi prawdopodobnie nasila obniżenie ciśnienia tętniczego, dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć

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

Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydyny (amlodypina, felodypina, lacydypina, nifedypina, nikardypina, nimodypina, nitrendypina): jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego. U pacjentów z niewydolnością serca nie można również wykluczyć zwiększenia ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór.

Leki przeciwpyschotyczne, przeciwdepresyjne i uspokajające: jednoczesne stosowanie może nasilać hipotensyjne działanie leków beta-adrenolitycznych (działanie addytywne).

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

Leki adrenomimetyczne: jednoczesne stosowanie może osłabiać działanie beta-adrenolityków. Leki beta-adrenolityczne mogą prowadzić do niehamowanej aktywności alfa-adrenergicznej leków adrenomimetycznych, zarówno o działaniu na receptory alfa- jak i beta-adrenergiczne (ryzyko nadciśnienia, ciężkiej bradykardii i bloku serca).

Interakcje farmakokinetyczne

Ponieważ metabolizm nebiwololu odbywa się za pośrednictwem izoenzymu CYP2D6, jednoczesne podawanie z substancjami hamującymi aktywność tego enzymu, a w szczególności z paroksetyną, fluoksetyną, tiorydazyną i chinidyną, może prowadzić do zwiększenia stężenia nebiwololu w osoczu, co wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia nadmiernej bradykardii i działań niepożądanych.

Jednoczesne stosowanie z cymetydyną powoduje zwiększenie stężenia nebiwololu w osoczu, bez wpływu na działanie kliniczne. Jednoczesne zastosowanie z ranitydyną nie miało wpływu na farmakokinetykę nebiwololu. Możliwe jest jednoczesne stosowanie leku Nebilet i leków zobojętniających kwasy żołądkowe, pod warunkiem, że produkt Nebilet jest przyjmowany z posiłkiem, a lek zobojętniający - pomiędzy posiłkami.

Jednoczesne zastosowanie nebiwololu z nikardypiną powodowało niewielkie zwiększenie stężenia obu leków w osoczu, bez wpływu na działanie kliniczne. Jednoczesne podanie alkoholu, furosemidu lub hydrochlorotiazynu nie miało wpływu na farmakokinetykę nebiwololu. Nebiwolol nie ma wpływu ani na farmakokinetykę, ani na farmakodynamikę warfaryny.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nebiwolol wykazuje działanie farmakologiczne, które może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) płód/novorodka. Leki beta-adrenolityczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może spowodować opóźnienie wzrostu, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, poronienie lub poród przedwczesny. U płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeżeli stosowanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne jest konieczne, należy wybrać leki selektywnie blokujące receptory beta₁- adrenergiczne.

Nebiwololu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jego zastosowanie jest konieczne. Jeżeli leczenie nebiwolem jest konieczne, należy monitorować przepływ krwi przez macicę i łożysko oraz wzrost płodu. W przypadku wystąpienia szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub płód, należy rozważyć leczenie alternatywne. Noworodki muszą znajdować się pod ścisłą kontrolą. Objawy hipoglikemii i bradykardii najczęściej występują w ciągu pierwszych trzech dni.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie nebiwololu do mleka samic. Nie wiadomo, czy nebiwolol przenika do mleka kobiecego. Większość leków beta-adrenolitycznych, a zwłaszcza związki lipofilne, do których należy także nebiwolol i jego czynne metabolity, przenika w zmiennych ilościach do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/ niemowląt. W związku z tym, kobiety otrzymujące nebiwolol nie powinny karmić piersią.

Wpływ na płodność

Nebiwolol nie miał wpływu na płodność szczurów, z wyjątkiem dawek kilkakrotnie większych niż maksymalna zalecana dawka u ludzi, kiedy obserwowano działania niepożądane na męskie i żeńskie narządy rozrodcze szczurów i myszy.

Wpływ nebiwololu na płodność ludzi nie jest znany.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Nebilet na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Badania farmakodynamiczne wykazały, że produkt Nebilet nie wpływa na czynności psychoruchowe. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać o możliwości sporadycznego występowania zawrotów głowy i zmęczenia.

4.8. Działania niepożądane

Ze względu na różnice w chorobach podstawowych, działania niepożądane podano osobno dla nadciśnienia tętniczego i przewlekłej niewydolności serca.

Nadciśnienie tętnicze

W tabeli poniżej przedstawiono zgłoszone działania niepożądane, sklasyfikowane według układów i narządów oraz częstości ich występowania, w większości mające charakter łagodny lub umiarkowany:

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do < 1/100)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nie znana
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, zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego i (lub) 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			

Ponadto, podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, obserwowano następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, dezorientację, oziębienie i (lub) zasinienie kończyn, zespół Raynaud'a, suchość spojówek, oraz zespół oczno-śluzówkowo-skórny typowy dla praktolelu.

Przewlekła niewydolność serca

Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pochodzą z jednego badania klinicznego z zastosowaniem placebo, w którym wzięło udział 1067 pacjentów otrzymujących nebiwolol oraz 1061 pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym, łącznie 449 pacjentów leczonych nebiwololem (42,1%) zgłaszało działania niepożądane z co najmniej prawdopodobnym związkiem przyczynowo-skutkowym, wobec 334 pacjentów otrzymujących

placebo (31,5%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących nebiwolol były bradykardia i zawroty głowy, występujące u około 11% pacjentów. U pacjentów otrzymujących placebo odsetek powyższych reakcji wynosił odpowiednio około 2% i 7%. Zgłaszano następującą częstość występowania działań niepożądanych (przynajmniej prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem leku), które uznano za szczególnie związane z leczeniem przewlekłej niewydolności serca:

- Nasilenie objawów niewydolności serca wystąpiło u 5,8 % pacjentów leczonych nebiwololem wobec 5,2% pacjentów otrzymujących placebo.
- Niedociśnienie ortostatyczne była zgłaszane przez 2,1% pacjentów leczonych nebiwololem wobec 1,0% pacjentów otrzymujących placebo.
- Nietolerancja leku wystąpiła u 1,6% pacjentów leczonych nebiwololem wobec 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.
- Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił u 1,4% pacjentów leczonych nebiwololem wobec 0,9% pacjentów otrzymujących placebo.
- Obrzęk kończyn dolnych zgłaszany był przez 1,0% pacjentów leczonych nebiwololem wobec 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

Telefon: (22) 49-21-301

Fax: (22) 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania nebiwololu.

Objawy przedawkowania

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

Leczenie przedawkowania

W przypadku przedawkowania lub reakcji nadwrażliwości, pacjenta należy ściśle obserwować i leczyć na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Wchłanianiu produktu pozostającego w przewodzie pokarmowym można zapobiec stosując płukanie żołądka oraz podając węgiel aktywny i środki przeczyszczające. Może okazać się konieczne zastosowanie sztucznego oddychania. Bradykardię i nasilone reakcje ze strony nerwu błędnego należy leczyć podając atropinę lub metyloatropinę. Niedociśnienie i wstrząs należy leczyć podając osocze lub produkty osoczozastępcze oraz, w razie potrzeby, katecholaminy. Blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych można przeciwdziałać podając w powolnym wlewie dożylnym chlorowodorek izoprenaliny, rozpoczynając od dawki około 5 µg/min lub dobutaminę, rozpoczynając od dawki około 2,5 µg/min, aż do uzyskania pożądanego działania. W przypadku braku reakcji na leczenie można podać izoprenalinę jednocześnie z dopaminą. W przypadku, gdy powyższe sposoby okażą się nieskuteczne, należy rozważyć dożylne podanie glukagonu w dawce 50-100 µg/kg mc.

W razie konieczności dawkę można powtórzyć po upływie 1 godziny, a następnie, jeśli okaże się to konieczne, podać glukagon we wlewie dożylnym w dawce 70 µg/kg mc./godz. W skrajnych

przypadkach bradykardii opornej na leczenie farmakologiczne może okazać się konieczne wszczęcie stymulatora serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki,
kod ATC: C07AB12.

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

- Nebivolol jest kompetycyjnym i wybiórczym lekiem beta-adrenolitycznym: działanie to jest przypisywane enancjomerowi SRRR (d-enancjomer).
- Wykazuje łagodne działanie rozszerzające naczynia krwionośne, które wynika z oddziaływania na szlak przemian metabolicznych L-arginina/tlenek azotu.

Pojedyncze dawki oraz długotrwałe leczenie nebiwolem powoduje zwolnienie czynności serca i obniżenie ciśnienia krwi w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego, zarówno u osób z prawidłowym ciśnieniem, jak i z nadciśnieniem tętniczym. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Stosowanie dawek leczniczych nie wywołuje działania blokującego receptory alfa-adrenergiczne.

Zarówno w czasie krótkotrwałego, jak i długotrwałego leczenia nebiwolem, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodzi do zmniejszenia układowego oporu naczyniowego. Pomimo zwolnienia czynności serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca w spoczynku i w czasie wysiłku może być ograniczone przez zwiększenie objętości wyrzutowej. Kliniczne znaczenie tych różnic hemodynamicznych w porównaniu z innymi beta₁-adrenolitykami, nie jest w pełni poznane. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nebiwolol nasila, zależną od tlenu azotu, reakcję naczyń krwionośnych na acetylocholinę (ACh), która jest osłabiona u pacjentów z zaburzeniami czynności śródbłonna.

W kontrolowanym placebo badaniu śmiertelności-chorobowości przeprowadzonym z udziałem 2128 pacjentów w wieku ≥ 70 lat (średnio 75,2 roku), 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 pomiędzy 35% a 45% u 25% pacjentów i LVEF powyżej 45% u 19% pacjentów), obserwowanych średnio przez okres 20 miesięcy, nebiwolol podawany jako uzupełnienie terapii standardowej znacząco przedłużał czas do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo – naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy dla skuteczności), ze względnym zmniejszeniem ryzyka o 14% (zmniejszenie bezwzględne: 4,2%). Takie zmniejszenie ryzyka wystąpiło po 6 miesiącach leczenia i utrzymywało się przez cały okres terapii (średnio 18 miesięcy). Wpływ nebiwololu był niezależny od wieku, płci i frakcji wyrzutowej lewej komory badanej populacji. Korzystny wpływ na śmiertelność ze wszystkich powodów nie osiągnął znamienności statystycznej w odniesieniu do placebo (bezwzględne zmniejszenie: 2,3%).

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

Badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach dowiodły, że produkt Nebilet nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej.

Badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach wykazały również, że nebiwolol stosowany w dawkach farmakologicznych nie wykazuje działania stabilizującego błonę komórkową.

W badaniach u zdrowych ochotników, nebiwolol nie wykazywał znaczącego wpływu na maksymalną wydolność wysiłkową i wytrzymałość.

Dostępne dane przedkliniczne i kliniczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wskazują, że stosowanie nebiwololu wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zaburzeń erekcji w porównaniu ze stosowaniem innych beta-adrenolityków.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

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

Nebiwolol jest w dużym stopniu metabolizowany, częściowo do aktywnych pochodnych hydroksylowych. Nebiwolol jest metabolizowany w procesach alicyklicznej i aromatycznej hydroksylacji, poprzez N-dealkilację oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym; ponadto, z pochodnych hydroksylowych powstają glukuronidy. Metabolizm nebiwololu 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 z wolnym metabolizmem. W stanie stacjonarnym i po zastosowaniu takich samych dawek, maksymalne stężenie niezmienionego nebiwololu w osoczu jest ok. 23 razy większe u osób wolno metabolizujących w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie. Jeżeli uwzględni się produkt w postaci niezmienionej oraz jego czynne metabolity, stężenia w osoczu różnią się 1,3 do 1,4-krotnie. Z powodu różnej szybkości metabolizmu, dawki nebiwololu należy ustalać indywidualnie, w zależności od potrzeb pacjenta: osoby z wolnym metabolizmem mogą wymagać stosowania mniejszych dawek.

U osób z szybkim metabolizmem 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 od stężenia enancjomeru SRRR. Różnica ta jest większa u osób wolno metabolizujących. U osób z szybkim metabolizmem okres półtrwania w fazie eliminacji hydroksylowych metabolitów 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, a hydroksylowych metabolitów w ciągu kilku dni.

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

Oba enancjomery w osoczu wiążą się głównie z albuminami.

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

Tydzień po podaniu produktu, 38% podanej dawki wydalą się z moczem, a 48% z kałem. Wydalanie przez nerki niezmienionego nebiwololu wynosi poniżej 0,5% podanej dawki.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących genotoksyczności, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa oraz rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Działania niepożądane dotyczące funkcji rozrodczych odnotowano jedynie podczas stosowania dużych dawek kilkakrotnie większych niż maksymalna zalecana dawka dobową u ludzi (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, kroskarmeloza sodowa (E468), hypromeloza (E464), polisorbata 80 (E433), celuloza mikrokrystaliczna (E460), krzemionka koloidalna uwodniona (E551), magnezu stearynian (E572), woda oczyszczona.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 7 lub 28 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Berlin-Chemie AG
(Menarini Group)
Glienicke Weg 125
12489 Berlin, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4040

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA OSTATNIEGO PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.03.1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.02.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO