

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EMZOK, 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: 142,21 mg laktozy jednowodnej w każdej tabletki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki z rowkami dzielącymi na cztery części z jednej strony, gładka z drugiej strony.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Przewlekła niewydolność serca

Leczenie stabilnej, łagodnej do umiarkowanej, przewlekłej niewydolności serca w uzupełnieniu leczenia standardowego u pacjentów w podeszłym wieku ≥ 70 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Dorośli

Dawka wynosi jedną tabletkę (5 mg) na dobę, najlepiej przyjmowaną codziennie o tej samej porze.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi występuje po 1–2 tygodniach leczenia. W rzadkich przypadkach optymalne działanie może wystąpić dopiero po 4 tygodniach.

Skojarzone leczenie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi

Beta-adrenolityki mogą być stosowane w monoterapii lub jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Jak dotychczas, dodatkowe działanie przeciwnadciśnieniowe było obserwowane tylko podczas stosowania nebiwololu z hydrochlorotiazylem w dawce 12,5-25 mg.

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z niewydolnością wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Z tego powodu stosowanie nebiwololu u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.

Przewlekła niewydolność serca

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca należy rozpoczynać od stopniowego zwiększania dawki, aż do określenia optymalnej dawki podtrzymującej dla każdego pacjenta.

W ciągu ostatnich sześciu tygodni przewlekła niewydolność serca powinna być stabilna, bez ostrej niewydolności. Zaleca się, aby lekarz prowadzący był doświadczony w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

W przypadku pacjentów otrzymujących produkty lecznicze działające na układ sercowo-naczyniowy, w tym leki moczopędne i (lub) digoksyne, i (lub) inhibitory ACE, i (lub) antagonistów angiotensyny II, dawkowanie tych leków należy ustabilizować w ciągu dwóch tygodni poprzedzających leczenie nebiwololem.

Początkowe zwiększanie dawki należy przeprowadzić następująco, w odstępach 1–2 tygodniowych, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta:

Dawkę 1,25 mg nebiwololu należy zwiększyć do dawki 2,5 mg nebiwololu raz na dobę, następnie do 5 mg raz na dobę i ostatecznie do 10 mg raz na dobę.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg nebiwololu raz na dobę.

Rozpoczynanie leczenia oraz każdorazowe zwiększanie dawki należy przeprowadzić pod nadzorem doświadczonego lekarza przez co najmniej 2 godziny, aby upewnić się, że stan kliniczny pacjenta (szczególnie ciśnienie tętnicze, czynność serca, ewentualne zaburzenia przewodzenia, objawy nasilenia niewydolności serca) pozostaje stabilny.

Występowanie działań niepożądanych może uniemożliwić stosowanie maksymalnej zalecanej dawki u wszystkich pacjentów. W razie konieczności, zastosowana dawka może również zostać stopniowo zmniejszona i ponownie dostosowana.

Podczas zwiększania dawki, w przypadku nasilenia niewydolności serca lub nietolerancji, zaleca się najpierw zmniejszenie dawki nebiwololu lub, w razie konieczności natychmiastowe odstawienie produktu leczniczego (w przypadku ciężkiego niedociśnienia tętniczego, nasilenia niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsem kardiogenym, objawową bradykardią lub z blokiem przedsionkowo-komorowym).

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca nebiwololem jest zazwyczaj długoterminowe.

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

W przypadku łagodnej lub umiarkowanej niewydolności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki, ponieważ zwiększanie dawki do maksymalnej tolerowanej dawki odbywa się indywidualnie. Brak doświadczeń odnośnie pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). W związku z tym, nie zaleca się stosowania nebiwolelu u tych pacjentów.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Z tego powodu stosowanie nebiwolelu u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki, ponieważ zwiększanie dawki do maksymalnej tolerowanej dawki odbywa się indywidualnie.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania:

Podanie doustne. Tabletki należy połykać popijając odpowiednią ilością płynu (np. jedną szklanką wody). Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.
- Niewydolność lub zaburzenia czynności wątroby.
- Ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub okresy niewyrównanej niewydolności serca wymagające dożylnego podania środków inotropowych.

Ponadto, podobnie jak w przypadku innych leków beta-adrenolitycznych, nebiwolel jest przeciwwskazany w poniżej wymienionych przypadkach:

- Zespół chorego węzła zatokowego, w tym blok zatokowo-przedsionkowy.
- Blok przedsionkowo-komorowy II° i III° (bez stymulatora serca).
- Stan skurczowy oskrzeli lub astma oskrzelowa w wywiadzie.
- Ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Nie leczony guz chromochłonny nadnerczy.
- Kwasica metaboliczna.
- Bradykardia (czynność serca < 60 uderzeń na minutę przed rozpoczęciem leczenia).
- Niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe $< 90 \text{ mmHg}$).
- Ciężkie zaburzenia krążenia obwodowego.
- Jednoczesne stosowanie floktafeniny i 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

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

Zalecana jest ostrożność w razie stosowania niektórych środków znieczulających mających depresyjny wpływ na mięsień sercowy. W celu przeciwdziałania wystąpieniu reakcji ze strony układu przywspółczulnego, pacjentom należy podać dożylnie atropinę.

Układ sercowo-naczyniowy

Zasadniczo, nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nie leczoną zastoinową niewydolnością serca, chyba że ich stan został ustabilizowany.

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, od leczenia beta-adrenolitykami należy odstępować stopniowo, zmniejszając dawkę w okresie np. 1–2 tygodni. W razie konieczności zaleca się w tym czasie wprowadzenie leczenia zastępczego, aby zapobiec zaostrzeniu objawów dławicy piersiowej.

Leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać bradykardię: jeśli tętno spoczynkowe pacjenta wynosi poniżej 50-55 uderzeń na minutę i (lub) wystąpią objawy związane z bradykardią, dawkę należy zmniejszyć.

Zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych u:

- pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynauda, chromanie przestankowe), ponieważ może nastąpić zaostrzenie objawów chorobowych;
- pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym I° z powodu ujemnego wpływu leków beta-adrenolitycznych na czas przewodzenia;
- pacjentów z dławicą Prinzmetala z powodu ryzyka niehamowanego skurczu tętnic wieńcowych spowodowanego pobudzeniem receptorów alfa: beta-adrenolityki mogą zwiększać liczbę i czas trwania napadów dławicy piersiowej.

Skojarzenie nebiwololu z antagonistami wapnia z grupy werapamilu i diltiazemu, z lekami antyarytmicznymi klasy I oraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ogólnym nie jest zasadniczo zalecane. Szczegółowe informacje patrz punkt 4.5.

Metabolizm i układ hormonalny

Nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy u pacjentów chorych na cukrzycę. Mimo to, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów, ponieważ nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatanie serca).

Beta-adrenolityki mogą maskować objawy nadczynności tarczycy (tachykardia). Nagłe odstawienie produktu leczniczego może nasilić te objawy.

Układ oddechowy

Zaleca się ostrożne stosowanie beta-adrenolityków u pacjentów z przewlekłymi, obturacyjnymi chorobami układu oddechowego, ponieważ leki te mogą nasilać zwężenie dróg oddechowych.

Inne

Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie mogą być leczeni beta-adrenolitykami jedynie po dokładnej ocenie wskazań do ich stosowania.

Beta-adrenolityki mogą zwiększać wrażliwość na alergeny oraz ciężkość reakcji anafilaktycznych.

Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwololem wymaga regularnego monitorowania. Informacje na temat dawkowania i sposobu podawania – patrz punkt 4.2. Nie należy gwałtownie przerywać leczenia o ile nie jest to jednoznacznie wskazane. Dodatkowe informacje, patrz punkt 4.2.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne:

Następujące interakcje dotyczą wszystkich leków beta-adrenolitycznych:

Skojarzenie przeciwwskazane

Floktafenina (NLPZ): beta-adrenolityki mogą wstrzymywać wyrównawcze reakcje sercowo-naczyniowe związane z niedociśnieniem lub szokiem, które mogą być wywołane przez floktafeninę.

Sultopryd (lek przeciwpsychotyczny): nebiwolol nie powinien być stosowany jednocześnie z sultoprydem, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia arytmii komorowej.

Skojarzenia nie zalecane

Leki przeciwartymiczne klasy I (chinidyna, hydrochinidyna, cybenzolina, flekainid, dyzopiramid, lidokaina, meksyletyna, propafenon): z powodu możliwości nasilenia wpływu na czas przewodnictwa przedsionkowo-komorowego oraz ujemnego działania inotropowego (patrz punkt 4.4).

Antagoniści wapnia z grupy werapamilu/diltiazemu: z powodu negatywnego wpływu na kurczliwość i przewodnictwo przedsionkowo-komorowe. Dożylne podawanie werapamilu u pacjentów leczonych lekami beta-adrenolitycznymi może prowadzić do ciężkiej hipotonii bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu centralnym (klonidyna, guanfacyna, moksonidyna, metyldopa, rylmenidyna): jednoczesne podawanie leków przeciwnadciśnieniowych o centralnym działaniu może zaostrzyć niewydolność serca poprzez zmniejszenie napięcia centralnego układu wegetatywnego (spowolniona akcja serca i pojemność minutowa serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych) (patrz punkt 4.4). Nagłe przerwanie leczenia, szczególnie przed odstawieniem beta-adrenolityku, może zwiększyć ryzyko nagłego zwiększenia ciśnienia krwi.

Skojarzenia wymagające ostrożnego stosowania

Leki przeciwnadciśnieniowe klasy III (amiodaron): z powodu możliwości nasilenia wpływu na czas przewodnictwa przedsionkowo-komorowego.

Środki do znieczulenia ogólnego – wziewne halogenowe: jednoczesne stosowanie beta-adrenolityków i środków do znieczulenia ogólnego może tłumić odruchową tachykardię i zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4). Zasadniczo, należy unikać nagłego przerwania leczenia beta-adrenolitykami. Anestezjolog powinien zostać poinformowany jeżeli pacjent otrzymuje nebiwolol.

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

Baklofen (lek przeciwpastyczny), amifostyna (lek przeciwnowotworowy): jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi może zwiększać spadek ciśnienia krwi, dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

Meflochina (lek przeciwmalaryczny): Stosowanie jednocześnie z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne może teoretycznie przyczyniać się do wydłużenia odstępu QTc.

Skojarzenia wymagające rozważenia

Glikozydy naparstnicy: jednoczesne stosowanie może prowadzić do wydłużenia czasu przewodnictwa przedsionkowo-komorowego. Badania kliniczne nebiwololu nie dostarczyły dowodów klinicznych na istnienie tej interakcji. Nebiwolol nie wpływa na farmakokinetykę digoksyny.

Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydyny (amlodypina, felodypina, lacydypina, nifedypina, nikardypina, nimodypina, nitrendypina): jednoczesne stosowanie może nasilać ryzyko niedociśnienia tętniczego; nie można również wykluczyć ryzyka dalszego pogorszenia czynności komorowej u pacjentów z niewydolnością serca.

Leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe, barbiturany i fenotiazyny), azotany organiczne, jak również inne przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze: jednoczesne stosowanie może nasilać hipotensyjne działanie beta-adrenolityków (efekt addycyjny).

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

Leki sympatykomimetyczne: jednoczesne podawanie może osłabiać działanie beta-adrenolityków. Leki beta-adrenolityczne mogą prowadzić do niekontrolowanej stymulacji alfa-adrenergicznej powodowanej przez sympatykomimetyki o działaniu zarówno alfa- jak i beta-adrenergicznym (ryzyko nadciśnienia, ciężkiej bradykardii oraz bloku serca).

Interakcje farmakokinetyczne

Uwzględniając fakt, że izoenzym CYP2D6 bierze udział w metabolizmie nebiwololu, jednoczesne podawanie z substancjami hamującymi ten enzym, a szczególnie z paroksetyną, fluoksetyną, tiorydazyną, chinidyną, terbinafiną, bupropionem, chlorochiną i lewomepromazyną może prowadzić do zwiększonego stężenia nebiwololu w osoczu, a w konsekwencji do nadmiernej bradykardii i działań niepożądanych.

Jednoczesne podawanie cymetydyny powoduje zwiększenie stężenia nebiwololu w osoczu, jednakże bez wpływu na efekt kliniczny. Jednoczesne podawanie ranitydyny nie wpływa na farmakokinetykę nebiwololu. Można jednocześnie stosować produkt leczniczy EMZOK i leki zobojętniające, pod warunkiem że EMZOK podawany jest podczas posiłków, a leki zobojętniające pomiędzy posiłkami.

Jednoczesne stosowanie nebiwololu i nikardypiny powoduje niewielkie zwiększenie stężenia obu produktów leczniczych w osoczu bez wpływu na efekt kliniczny. Jednoczesne przyjmowanie alkoholu, furosemidu lub hydrochlorotiazynu nie wpływa na farmakokinetykę nebiwololu. EMZOK nie wpływa na farmakokinetykę i farmakodynamikę warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nebivolol wykazuje działanie farmakologiczne, które może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) na płód lub noworodka. Beta-adrenolityki zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może spowodować spowolnienie wzrostu, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, poronienie lub przedwczesny poród. Ponadto, mogą wystąpić u płodu lub noworodka działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeżeli konieczne jest leczenie za pomocą leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, preferowane są preparaty beta₁-selektywne.

Nebivolol nie powinien być stosowany w okresie ciąży o ile nie jest to absolutnie konieczne. Jeżeli leczenie przy użyciu nebiwololu zostanie uznane za konieczne, należy monitorować przepływ krwi przez łożysko i wzrost płodu. W przypadku szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub płód, należy rozważyć alternatywne leczenie. Noworodek musi zostać poddany ścisłej obserwacji. Objawy hipoglikemii i bradykardii występują na ogół w ciągu pierwszych trzech dni życia.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że nebiwolol przenika do mleka matki. Nie wiadomo czy nebiwolol przenika do mleka kobiecego. Większość beta-adrenolityków, a zwłaszcza związki lipofilne, do których należy także nebiwolol i jego aktywne metabolity, przenika do mleka kobiecego w zmiennych ilościach. Dlatego, nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia nebiwolelem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu nebiwololu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Badania farmakodynamiczne wykazały, że nebiwolol nie wpływa na czynności psychomotoryczne. Prowadząc pojazd lub obsługując urządzenia mechaniczne należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy i zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały przedstawione osobno dla nadciśnienia i dla przewlekłej niewydolności serca ze względu na różnice w chorobach podstawowych.

Nadciśnienie tętnicze

Poniżej przedstawiono działania niepożądane uporządkowane na podstawie klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($> 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($> 1/1000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($> 1/10000$ do $< 1/1000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10000$),
- nieznaną (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Nieznana
Zaburzenia serca		bradykardia, niewydolność serca, spowolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego/ blok przedsionkowo-komorowy		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy, parestezje		omdlenie	
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia		
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 rumieniowata	zaostrenie łuszczycy	
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie, (nasilenie) chromanie przestankowe		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, obrzęk			
Zaburzenia układu immunologicznego				obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja		
Zaburzenia psychiczne		koszmary senne, depresja		

Ponadto, podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne obserwowano następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, dezorientację, chłód/zasinienie kończyn, zespół Raynauda, suchość spojówek oraz zespół oczno-śluzówkowo-skórny typowy dla praktololu.

Przewlekła niewydolność serca

Dane na temat działań niepożądanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pochodzą z badania klinicznego, kontrolowanego placebo przeprowadzonego z udziałem 1067 pacjentów otrzymujących nebiwolol i 1061 pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym, łącznie 449 pacjentów z grupy nebiwololu (42,1%) zgłaszało działania niepożądane, które mogły być potencjalnie powiązane z przyjmowaniem produktu leczniczego, w porównaniu z 334 pacjentami z grupy placebo (31,5%). Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych u pacjentów leczonych nebiwololem należała bradykardia i zawroty głowy, występujące w obu przypadkach u około 11% pacjentów. Wśród pacjentów z grupy placebo, wartości te wyniosły odpowiednio 2% i 7%.

Ponadto, zaobserwowano następujące działania niepożądane (przynajmniej potencjalnie związane z przyjmowaniem produktu leczniczego) występujące z podaną poniżej częstością, uznawane za swoiście istotne w leczeniu przewlekłej niewydolności serca:

- nasilenie niewydolności serca wystąpiło u 5,8% pacjentów z grupy nebiwololu w porównaniu z 5,2% pacjentów z grupy placebo;
- niedociśnienie ortostatyczne wystąpiło u 2,1% pacjentów z grupy nebiwololu w porównaniu z 1,0% pacjentów z grupy placebo;
- nietolerancja na produkt leczniczy wystąpiła u 1,6% pacjentów z grupy nebiwololu w porównaniu z 0,8% pacjentów z grupy placebo;
- blok przedsionkowo-komorowy wystąpił u 1,4% pacjentów z grupy nebiwololu w porównaniu z 0,9% pacjentów z grupy placebo;
- obrzęk kończyn dolnych wystąpił u 1,0% pacjentów z grupy nebiwololu w porównaniu z 0,2% pacjentów z grupy 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:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania nebiwololu.

Objawy

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

Leczenie

W przypadku przedawkowania lub reakcji nadwrażliwości, pacjent powinien być obserwowany i leczony na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi. Wchłanianiu wszystkich preparatów pozostających w przewodzie pokarmowym można zapobiec stosując płukanie żołądka oraz podając węgiel aktywowany i środki przeczyszczające.

Może wystąpić konieczność zastosowania sztucznego oddychania. Może być konieczne sztuczne oddychanie. W celu zwalczania bradykardii lub nasilonej wagotonii (pobudzenie nerwu błędnego) zaleca się podawanie atropiny lub metyloatropiny. Niedociśnienie tętnicze i wstrząs należy leczyć przetaczaniem osocza, podawaniem preparatów krwiozastępczych oraz, w razie potrzeby, katecholoamin. Blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych można przeciwdziałać podając w powolnym wlewie dożylnym izoprenaliny chlorowodorek, rozpoczynając od dawki około 5 µg/min, lub dobutaminę, rozpoczynając od dawki 2,5 µg/min, aż do uzyskania pożądanego efektu. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, izoprenalinę można podać jednocześnie z dopaminą. Gdy powyższe sposoby okażą się nieskuteczne, należy rozważyć dożylną podanie glukagonu w dawce 50-100 µg/kg.

W razie konieczności dawkę można powtórzyć po upływie jednej godziny, a jeśli okaże się to niezbędne, podać glukagon we wlewie dożylnym w dawce 70 µg/kg/h. W skrajnych przypadkach bradykardii opornej na leczenie, może być konieczne wszczęcie stymulatora serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki beta-adrenolityczne, selektywne.

Kod ATC: C07A B12

Nebivolol jest racematem dwóch enancjomerów nazwanych SRRR-nebiwolol (lub d-nebiwolol) i RSSS nebiwolol (lub l-nebiwolol). Produkt leczniczy wykazuje dwojakie działanie farmakologiczne:

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

Działanie farmakodynamiczne

Pojedyncze lub wielokrotnie przyjmowane dawki nebiwololu powodują spowolnienie czynności serca i niedociśnienie tętnicze w spoczynku oraz 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 antagonizmu alfa-adrenergicznego.

Zarówno w czasie krótkotrwałego jak i długotrwałego leczenia nebiwolem, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodzi do zmniejszenia obwodowego oporu naczyniowego. Pomimo spowolnienia akcji 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 antagonistami receptorów beta₁ nie jest do końca poznane.

U pacjentów z nadciśnieniem, nebiwolol nasila mediowaną przez tlenek azotu odpowiedź naczyniową na acetylocholinę, która jest obniżona u pacjentów z dysfunkcją śródbłonna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym śmiertelności i chorobowości przeprowadzonym z udziałem 2128 pacjentów w wieku od 70 lat (średnia wieku 75,2 lata) ze stabilną, przewlekłą niewydolnością serca połączoną lub niepołączoną ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (średnia wartość LVEF: 36±12,3%, przy następującej dystrybucji: LVEF poniżej 35% u 56% pacjentów, LVEF pomiędzy 35% a 45 u 25% pacjentów oraz LVEF powyżej 45% u 19% pacjentów) prowadzonym przez średni okres 20 miesięcy, nebiwolol stosowany obok konwencjonalnej terapii, istotnie wydłużał czas do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności) przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka względnego o 14% (redukcja bezwzględna: 4,2%). Zmniejszenie ryzyka wystąpiło po 6 miesiącach leczenia i utrzymywało się przez cały czas trwania terapii (średni okres: 18 miesięcy). Działanie nebiwololu było niezależne od wieku, płci lub frakcji wyrzutowej lewej komory serca w badanej populacji. Korzyść w zakresie śmiertelności ze wszystkich przyczyn nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej w porównaniu z placebo (redukcja bezwzględna: 2,3%).

U pacjentów leczonych nebiwolem zaobserwowano zmniejszenie liczby nagłych zgonów (4,1% w porównaniu z 6,6%; redukcja względna o 38%).

Badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach dowiodły, że nebiwolol 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 zdolność wysiłkową i wytrzymałość.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Oba enancjomery nebiwololu są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie nebiwololu. Nebiwolol może być przyjmowany w czasie posiłków lub pomiędzy posiłkami.

Biotransformacja

Nebiwolol jest całkowicie 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 utleniającego 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 około 23 razy większe u osób wolno metabolizujących w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie. Jeżeli uwzględni się preparat w postaci niezmienionej oraz jego aktywne metabolity, różnica stężeń w osoczu pomiędzy obiema grupami jest 1,3- do 1,4-krotnie większa. Z powodu różnej szybkości metabolizmu, dawki nebiwololu należy zawsze 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 on 3-5 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 i jest około dwukrotnie dłuższy u osób z wolnym metabolizmem.

Dystrybucja

U większości pacjentów (osoby szybko metabolizujące) stan stacjonarny w osoczu jest osiągnięty w ciągu 24 godzin w przypadku nebiwololu i w ciągu kilku dni w odniesieniu do metabolitów hydroksylowych.

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

Oba enancjomery nebiwololu wiążą się w osoczu głównie z albuminami.

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

Eliminacja

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wskazują na szczególne zagrożenia dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania genotoksyczności i potencjału rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza (E464)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 7, 8, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 500 oraz 50 x 1 (opakowanie szpitalne z możliwością podziału na pojedyncze dawki).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa
Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16143

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

10.11.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO