

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nebivolol Krka, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletką zawiera 141,84 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki z wytłoczonym oznakowaniem „5” po jednej stronie i skrzyżowanymi liniami podziału po drugiej stronie. Średnica: 9 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Przewlekła niewydolność serca (CHF, ang. *chronic heart failure*)

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Dorośli

Dawka dobową to 5 mg (jedna tabletką), 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 dopiero po 4 tygodniach.

Skojarzenie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Jak dotąd, addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe

obserwowano jedynie podczas jednoczesnego stosowania nebiwololu z hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg do 25 mg.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z niewydolnością lub zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie nebiwololu w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań u dzieci i młodzieży. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.

Przewlekła niewydolność serca (CHF)

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 angiotensyny II, dawka tych leków musi być stała w okresie dwóch tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia nebiwolemem.

Początkowe zwiększanie dawki powinno odbywać się według poniższego schematu, w odstępach 1-2 tygodni, w zależności od tolerancji 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 (2 tabletki) raz na dobę.

Rozpoczęcie leczenia i każdorazowe zwiększenie dawki powinno być wykonane 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 stopniowego 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.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek nie jest konieczne dostosowanie 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 $\geq 250 \mu\text{mol/l}$), nie zaleca się stosowania nebiwolelu w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań u dzieci i młodzieży. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki można przyjmować wraz z posiłkiem.

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 dekompensacji niewydolności serca wymagające dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym.

Dodatkowo, tak jak w przypadku stosowania innych leków beta-adrenolitycznych, nebiwolel 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 $< 90 \text{ mmHg}$),
- ciężkich zaburzeń krążenia obwodowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Patrz także punkt 4.8.

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

Znieczulenie

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 przerywać 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 tętno spoczynkowe wyniesie poniżej 50-55 uderzeń 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 serca 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 antagonistami kanału wapniowego typu werapamilu i diltiazemu, jak również z lekami przeciwarrytmicznymi klasy I oraz lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo - szczegółowe informacje, patrz punkt 4.5.

Metabolizm/ układ wewnątrzwydzielniczy

Nebiwolol 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). Beta-blokery mogą dodatkowo zwiększać ryzyko ciężkiej hipoglikemii, jeśli stosuje się je jednocześnie z pochodnymi sulfonilomocznika. Pacjentom chorym na cukrzycę należy zalecić dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.5).

Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy nadczynności tarczycy (tachykardia). Nagłe przerwanie stosowania produktu 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 dokładnym rozważeniu.

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

Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwololem wymaga regularnego 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.

Nebivolol Krka zawiera laktozę i sól

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne:

Niżej wymienione interakcje odnoszą się do wszystkich antagonistów receptorów beta-adrenergicznych.

Leczenie skojarzone niezależne

Leki przeciwartmyczne 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).

Antagoniści kanału wapniowego typu werapamil/diltiazem: ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie 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 w przypadku wcześniejszego odstawienia 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 antagonistów receptorów beta-adrenergicznych 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 nebiwololem.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: pomimo, że nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy, jego jednoczesne stosowanie może maskować niektóre objawy hipoglikemii (kołatanie serca, tachykardia). Jednoczesne stosowanie beta-blokerów z pochodnymi sulfonilomocznika może zwiększać ryzyko ciężkiej hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

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 typu dihydropirydyny (amlodypina, felodypina, lacydypina, nifedypina, nikardypina, nimodypina, nitrendypina): u pacjentów z niewydolnością serca, jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko niedociśnienia. Nie można również wykluczyć zwiększenia ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór.

Leki przeciwpyschotyczne, przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe, barbiturany i fenotiazyny): jednoczesne stosowanie może nasilać hipotensyjne działanie leków beta-adrenolitycznych (działanie addycyjne).

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

Leki sympatykomimetyczne: jednoczesne stosowanie może znosić działanie antagonistów receptorów beta-adrenergicznych. Leki beta-adrenolityczne mogą prowadzić do wystąpienia niehamowanej aktywności alfa-adrenergicznej leków sympatykomimetycznych działających zarówno na receptory alfa-, jak i beta-adrenergiczne (ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, ciężkiej bradykardii i bloku serca).

Interakcje farmakokinetyczne:

Ze względu na to, że nebiwolol metabolizowany jest z udziałem izoenzymu CYP2D6, jednoczesne podawanie nebiwololu z substancjami hamującymi aktywność tego enzymu, a w szczególności paroksetyną, fluoksetyną, tiorydazyną i chinidyną, może prowadzić do zwiększenia stężenia nebiwololu w osoczu, co wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia ciężkiej bradykardii i działań niepożądanych.

Jednoczesne stosowanie nebiwololu 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 zalecenie jednoczesnego stosowania nebiwololu i leków zobojętniających kwas żołądkowy pod warunkiem, że nebiwolol 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 ich działanie kliniczne. Jednoczesne podanie alkoholu, furosemidu lub hydrochlorotiazidu 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/norowodka. 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 bezwzględnie 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 3 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.

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 leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Badania farmakodynamiczne wykazały, że nebiwolol 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 występowania, w większości mające charakter łagodny lub umiarkowany:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Ponadto, podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, obserwowano następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, splątanie, oziębienie i (lub) zasinienie kończyn, objaw Raynaud'a, suchota oczu oraz zespół oczno-słuzówkowo-skrótny typowy dla praktołolu.

	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Nieznana
--	--------	----------------	---------------	----------

Zaburzenia układu immunologicznego				obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		koszmary senne, depresja		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy, parestezje		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			

Przewlekła niewydolność serca

Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pochodzą z jednego kontrolowanego placebo badania klinicznego, 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, w porównaniu do 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 w porównaniu do 5,2% pacjentów otrzymujących placebo.

- Niedociśnienie ortostatyczne było zgłaszane u 2,1% pacjentów leczonych nebiwololem w porównaniu do 1,0% pacjentów otrzymujących placebo.
- Nietolerancja leku wystąpiła u 1,6% pacjentów leczonych nebiwololem w porównaniu do 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.
- Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił u 1,4% pacjentów leczonych nebiwololem w porównaniu do 0,9% pacjentów otrzymujących placebo.
- Obrzęk kończyn dolnych zgłaszany był u 1,0% pacjentów leczonych nebiwololem 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 oraz ostra niewydolność serca.

Leczenie

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 lub 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 leki blokujące receptory beta-adrenergiczne.
Kod ATC: C07AB12

Mechanizm działania

Nebiwołol jest mieszaniną racemiczną dwóch enancjomerów: nebiwołolu SRRR (lub d-nebiwołolu) i nebiwołolu RSSS (lub l-nebiwołolu). Produkt wykazuje dwa działania farmakologiczne:

- Nebiwołol 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.

Działanie farmakodynamiczne

Pojedyncze dawki oraz wielokrotne podawanie dawek nebiwołolu 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. W dawkach terapeutycznych nebiwołol nie blokuje receptorów alfa-adrenergicznych. Zarówno w czasie krótkotrwałego, jak i długotrwałego leczenia nebiwołolem, 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 antagonistami receptorów beta-adrenergicznych, nie jest w pełni poznane. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nebiwołol nasila, zależną od tlenu azotu, reakcję naczyń krwionośnych na acetylocholinę (ACh), która jest osłabiona u pacjentów z zaburzeniami czynności śródbłonna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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, nebiwołol 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 leczenia (średnio 18 miesięcy). Wpływ nebiwołolu był niezależny od wieku, płci lub frakcji wyrzutowej lewej komory badanej populacji.

Korzyści w odniesieniu do śmiertelności ze wszystkich przyczyn nie były statystycznie większe w porównaniu do placebo (zmniejszenie bezwzględne: 2,3%). U pacjentów leczonych nebiwołolem obserwowano zmniejszenie liczby nagłych zgonów (4,1% wobec 6,6%, zmniejszenie względne o 38%).

Badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach dowiodły, że nebiwołol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej. Badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach dowiodły, że nebiwołol stosowany w dawkach farmakologicznych nie wywiera działania stabilizującego błonę komórkową. W badaniach z udziałem zdrowych ochotników nebiwołol nie wykazywał istotnego wpływu na maksymalną wydolność wysiłkową ani na wytrzymałość.

Dostępne dane kliniczne nie wykazały szkodliwego wpływu na erekcję u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

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 podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Metabolizm

Nebiwolol jest w dużym stopniu metabolizowany, częściowo do czynnych hydroksylowych metabolitów. Nebiwolol jest metabolizowany w procesach hydroksylacji alicyklicznej i aromatycznej, poprzez N-dealkilację oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym; ponadto, z pochodnych hydroksylowych powstają glukuronidy. Metabolizm nebiwololu przez hydroksylację aromatyczną podlega genetycznemu polimorfizmowi procesów oksydacyjnych zależnych od 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 niezmieniony lek oraz jego czynne metabolity, maksymalne 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.

Eliminacja

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 osiągany w ciągu 24 godzin dla nebiwololu, a w ciągu kilku dni dla hydroksylowych metabolitów.

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 jest wydalane z moczem, a 48% z kałem.

Wydalanie z moczem 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 potencjalnego działania rakotwórczego, 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
Hypromeloza
Polisorbat 80
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Opakowania zawierające: 14, 28, 30, 56, 90 i 100 tabletek, w pudełku tekturowym.

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium

Opakowania zawierające: 14, 28, 30, 56, 90 i 100 tabletek, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25645

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.11.2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.01.2025

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

26.03.2025