

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NebivoLEK, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 5 mg nebiwololu (*Nebivololum*), w postaci nebiwololu chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 134,9 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) w tablecie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Biała lub prawie biała, podzielna na cztery części tabletka w kształcie czterolistnej koniczyny po jednej stronie, wypukła po drugiej stronie, z zaznaczonymi po obu stronach liniami podziału. Średnica 9 mm.

Tabletkę można podzielić na cztery równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Przewlekła niewydolność serca

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

a) Nadciśnienie tętnicze

Dorośli

Dawka to jedna tabletka (5 mg) na dobę, najlepiej przyjmowana codziennie o tej samej porze.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze występuje po 1 do 2 tygodni leczenia. Niekiedy pożądana reakcja uzyskiwana jest dopiero po 4 tygodniach.

Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi

Beta-adrenolityki mogą być stosowane w monoterapii lub jednocześnie z innymi lekami

przeciwnadciśnieniowymi. Dotychczas dodatkowe działanie przeciwnadciśnieniowe zaobserwowano tylko podczas leczenia skojarzonego produktem leczniczym NebivoLEK w dawce 5 mg z hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg do 25 mg.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U 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 pacjentów z niewydolnością wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie produktu leczniczego NebivoLEK u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego NebivoLEK u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego stosowanie u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

b) Przewlekła niewydolność serca

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca należy rozpoczynać zwiększając stopniowo dawkę, aż do uzyskania optymalnej dla pacjenta dawki podtrzymującej.

Warunkiem jest stabilna, przewlekła niewydolność serca bez ostrej dekompensacji w ciągu ostatnich sześciu tygodni.

Zalecane jest, aby lekarz prowadzący leczenie miał doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

U pacjentów, którzy otrzymują leki działające na układ sercowo-naczyniowy, w tym leki moczopędne i (lub) digoksynę, i (lub) inhibitory konwertazy angiotensyny, i (lub) antagonistów angiotensyny II, dawkę wymienionych leków należy ustalić w ciągu dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym NebivoLEK.

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

Maksymalna zalecana dawka nebiwololu wynosi 10 mg raz na dobę.

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

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

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

Leczenie nebiwololem stabilnej, przewlekłej niewydolności serca jest na ogół leczeniem długotrwałym.

Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia nebiwololem, gdyż może to prowadzić do przemijającego nasilenia niewydolności serca. Jeśli przerwanie leczenia jest konieczne, dawkę należy zmniejszać

stopniowo, o połowę co tydzień.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne, gdyż zwiększanie dawki do maksymalnej dawki tolerowanej jest dokonywane indywidualnie. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Z tego względu stosowanie nebiwololu u tych pacjentów nie jest zalecane.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone, dlatego stosowanie u nich nebiwololu jest przeciwwskazane.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne, gdyż zwiększanie dawki do maksymalnej dawki tolerowanej jest dokonywane indywidualnie.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego NebivoLEK u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego stosowanie u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody) niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

- zespołu chorego węzła zatokowego, w tym bloku zatokowo-przedsionkowego;
- bloku serca drugiego i trzeciego stopnia (bez stymulatora);
- skurczu oskrzeli i astmy oskrzelowej w wywiadzie;
- nieleczzonego guza chromochłonnego (*phaeochromocytoma*);
- kwasicy metabolicznej;
- bradykardii (czynność serca < 60 uderzeń/min przed rozpoczęciem leczenia);
- niedociśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe < 90 mmHg);
- ciężkich zaburzeń krążenia obwodowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Patrz także punkt 4.8.

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

Znieczulenie ogólne

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

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

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczenie beta-adrenolitykiem należy przerywać stopniowo, tj. w ciągu 1 do 2 tygodni. W razie konieczności należy jednocześnie wdrożyć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostrzeniu dławicy piersiowej.

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

Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie:

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

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

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Nebivolol nie wpływa na stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą. Należy jednak zachować u nich ostrożność, gdyż nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (takie jak 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 tachykardii w przebiegu nadczynności tarczycy. Nagłe odstawienie produktu może nasilać objawy.

Zaburzenia oddechowe

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

Inne

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

Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergeny i ciężkość reakcji anafilaktycznych. Podczas rozpoczynania leczenia nebiwolelem pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca konieczne jest systematyczne kontrolowanie stanu klinicznego. Dawkowanie i sposób podawania – patrz punkt 4.2. Leczenia nie należy przerywać w sposób nagły, chyba, że istnieją bezwzględne wskazania (patrz także punkt 4.2).

NebivoLEK zawiera laktozę i sól

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Poniższe interakcje dotyczą całej grupy antagonistów receptorów beta-adrenergicznych.

Terapie skojarzone niezalecane

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

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

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

Terapie skojarzone wymagające zachowania ostrożności

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

Leki stosowane w znieczuleniu – wziewne anestetyki halogenowe: jednoczesne stosowanie leków beta-adrenolitycznych i leków znieczulających może hamować odruchową tachykardię i zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4). Z zasady należy unikać nagłego przerywania leczenia beta-adrenolitykami. Należy poinformować anestezjologa, jeśli pacjent jest leczony produktem leczniczym NebivoLEK.

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

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

Terapie skojarzone wymagające rozważenia

Glikozydy naparstnicy: jednoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Badania kliniczne z nebiwolem nie wykazały oznak interakcji. Nebiwolel nie wpływa na kinetykę digoksyny.

Antagoniści kanału wapniowego typu dihydropirydyny (amlodypina, felodypina, lacydypina, nifedypina, nikardypina, nimodypina, nitrendypina): jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego. Nie można wykluczyć większego ryzyka dodatkowego pogorszenia

czynności skurczowej komór u pacjentów z niewydolnością serca.

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): nie wpływają na działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi nebiwololu.

Sympatykomimetyki: jednoczesne stosowanie może przeciwdziałać działaniu beta-adrenolityków. Leki beta-adrenolityczne mogą prowadzić do niekontrolowanej aktywności alfa-adrenergicznej sympatykomimetyków działających zarówno na receptory alfa, jak i beta-adrenergiczne (ryzyko nadciśnienia tętniczego, ciężkiej bradykardii i bloku serca).

Interakcje farmakokinetyczne

W metabolizmie nebiwololu bierze udział izoenzym CYP2D6, dlatego jednoczesne podawanie substancji hamujących ten enzym (zwłaszcza paroksetyny, fluoksetyny, tiorydazyny i chinidyny) może powodować zwiększenie stężenia nebiwololu w osoczu, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nasilonej bradykardii i działań niepożądanych.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie w ciąży

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

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

Stosowanie w czasie karmienia piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że nebiwolol przenika do mleka. Nie wiadomo, czy produkt przenika do mleka kobiecego. Większość beta-adrenolityków, zwłaszcza związków lipofilnych, takich jak nebiwolol i jego czynne metabolity, przenika do mleka, chociaż w różnym stopniu. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania nebiwololu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu nebiwololu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Badania farmakodynamiczne wykazały, że nebiwolol w dawce 5 mg nie wpływa na sprawność psychoruchową. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać,

że niekiedy mogą występować zawroty głowy i zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

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

Nadciśnienie tętnicze

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

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		koszmary senne, depresja		
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy, zawroty głowy, parestezje		omdlenie	
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca		bradykardia, niewydolność serca, zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego/blok przedsionkowo-komorowy		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze, (nasilone) chromanie przestankowe		
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	zaostrenie łuszczycy	pokrzywka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, obrzęk			

Następujące działania niepożądane opisywano również podczas stosowania niektórych leków beta-

adrenolitycznych: omamy, psychozy, splątanie, zimne/sine kończyny, objaw Raynauda, suchość oczu, szkodliwe działanie na oczy, błony śluzowe i skórę (podobne jak w przypadku praktololu).

Przewlekła niewydolność serca

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

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

- Zaostrzenie niewydolności serca występowało u 5,8% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu z 5,2% pacjentów otrzymujących placebo.
- Niedociśnienie ortostatyczne opisywano u 2,1% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu z 1,0% pacjentów otrzymujących placebo.
- Nietolerancja występowała u 1,6% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu z 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.
- Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia występował u 1,4% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu z 0,9% pacjentów otrzymujących placebo.
- Obrzęki kończyn dolnych były zgłaszane przez 1,0% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu z 0,2% pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego NebivoLEK.

Objawy

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

Leczenie

W przypadku przedawkowania lub nadwrażliwości pacjenta należy ściśle obserwować i leczyć na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi. Płukanie żołądka i podanie węgla aktywowanego oraz środka przeczyszczającego może zapobiegać wchłanianiu pozostałej części leku, obecnej nadal w przewodzie pokarmowym. Może być konieczne zastosowanie oddychania wspomaganego. Bradykardię lub nasilone reakcje ze strony nerwu błędnego należy leczyć, podając atropinę lub metyloatropinę. Niedociśnienie tętnicze i wstrząs należy leczyć przez podanie osocza lub preparatów zastępczych i, w razie konieczności, katecholamin. Działaniu beta-adrenolitycznemu można przeciwdziałać podając w powolnej infuzji dożylniej chlorowodorek izoprenaliny, zaczynając od dawki około 5 µg/minutę lub dobutaminę w dawce początkowej

2,5 µg/minutę, aż do uzyskania pożądanej reakcji. W przypadkach opornych izoprenalinę można podawać jednocześnie z dopaminą. Jeśli to również nie przynosi oczekiwanych skutków, można rozważyć dożylną podanie glukagonu w dawce 50-100 µg/kg mc. W razie konieczności wstrzyknięcie można powtórzyć w ciągu godziny, a następnie (jeśli to konieczne) podać w infuzji dożylną glukagon w dawce 70 µg/kg mc./godzinę. W wyjątkowych przypadkach bradykardii opornej na leczenie można wszczepić stymulator serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki beta-adrenolityczne.

Kod ATC: C07AB12

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

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

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

W dawkach leczniczych nebiwolel nie wykazuje działania alfa-adrenolitycznego.

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nebiwolel zwiększa zależną od tlenu azotu reakcję naczyniową na acetylocholinę. Reakcja ta jest zmniejszona u pacjentów z dysfunkcją śródbłonna.

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

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Oba enancjomery nebiwololu są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Pokarm nie wpływa na wchłanianie nebiwololu, dlatego lek można podawać podczas lub niezależnie od posiłków. Nebiwołol jest w znacznym stopniu metabolizowany, częściowo z wytworzeniem czynnych hydroksymetabolitów. Nebiwołol jest metabolizowany na drodze hydroksylacji alicyklicznej i aromatycznej, N-dealkilacji i sprzęgania z kwasem glukuronowym; dodatkowo powstają glukuronidy hydroksymetabolitów. Metabolizm nebiwololu na drodze hydroksylacji aromatycznej jest zależny od genetycznego polimorfizmu izoenzymu CYP2D6. Biodostępność nebiwololu po podaniu doustnym wynosi średnio 12% u osób o szybkim metabolizmie i jest prawie całkowita u osób o wolnym metabolizmie. W stanie równowagi dynamicznej i po zastosowaniu tej samej dawki, maksymalne stężenie nebiwololu w osoczu w postaci niezmienionej jest około 23 razy większe u osób o wolnym metabolizmie niż u osób o szybkim metabolizmie. Jeśli uwzględni się postać niezmienioną leku oraz czynne metabolity, różnica maksymalnych stężeń w osoczu jest 1,3- do 1,4-krotna. Ze względu na zmienną szybkość metabolizmu, dawkę nebiwololu należy zawsze dostosowywać do indywidualnych potrzeb pacjenta; osoby o wolnym metabolizmie mogą wymagać podawania mniejszych dawek. U osób o szybkim metabolizmie okresy półtrwania w fazie eliminacji enancjomerów nebiwololu wynoszą średnio 10 godzin. U osób wolno metabolizujących są one 3-5 razy dłuższe. U osób o szybkim metabolizmie stężenia enancjomeru RSSS w osoczu są nieco większe niż enancjomeru SRRR. U osób o wolnym metabolizmie różnica ta jest większa. U osób o szybkim metabolizmie okresy półtrwania w fazie eliminacji hydroksymetabolitów obu enancjomerów wynoszą średnio 24 godziny, a u osób o wolnym metabolizmie są one około dwukrotnie dłuższe. Stężenia nebiwololu w osoczu w stanie stacjonarnym u większości osób (o szybkim metabolizmie) uzyskiwane są w ciągu 24 godzin, a stężenia hydroksymetabolitów w ciągu kilku dni. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki w zakresie od 1 do 30 mg. Farmakokinetyka nebiwololu nie zależy od wieku.

Oba enancjomery nebiwololu związane są w osoczu głównie z albuminami.

SRRR-nebiwołol wiąże się z białkami osocza w 98,1%, a RSSS-nebiwołol w 97,9%.

Po tygodniu od podania leku 38% dawki jest wydalane w moczu, a 48% z kałem. Wydalanie w moczu niezmienionego nebiwololu wynosi mniej niż 0,5% dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza 5 cps
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 2 lata

Butelka: 2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu:

Butelka: 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w blistry z folii PVC/Aluminium lub butelki z HDPE z zakrętką z PE z zabezpieczeniem gwarancyjnym i umieszczane w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

Blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 500 tabletek

Butelka: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 500 tabletek

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14744

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.07.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.06.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.03.2025 r