

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebivol, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 5 mg nebiwololu (*Nebivololum*), co odpowiada 5,45 mg nebiwololu chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 192,4 mg laktozy jednowodnej w 1 tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę.

Białe, okrągłe, wypukłe tabletkę, ze skrzyżowanymi rowkami dzielącymi, o średnicy 9 mm, z oznaczeniem „N5” na jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego.

Przewlekła niewydolność serca

Leczenie stabilnej, łagodnej i umiarkowanej, przewlekłej niewydolności serca jako leczenie uzupełniające standardową terapię u pacjentów w podeszłym wieku (70 lat lub więcej).

Choroba wieńcowa

Leczenie objawowej, stabilnej choroby wieńcowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania:

Tabletkę należy połknąć, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Tabletkę mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez.

Nadciśnienie tętnicze

Dorośli

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

Tabletkę można przyjmować z posiłkiem.

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

Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi

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

obserwowano jedynie podczas jednoczesnego stosowania nebiwololu z hydrochlorotiazylem w dawce 12,5-25 mg.

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Ebivol 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. Jednocześnie, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność i ściśle obserwować pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań u dzieci i młodzieży. Z tego względu stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane.

Przewlekła niewydolność serca

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

Pacjenci powinni mieć stabilną przewlekłą niewydolność serca bez ostrej niewydolności przez ostatnie sześć tygodni. Zaleca się, aby lekarz prowadzący miał doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

U pacjentów otrzymujących leki działające na układ sercowo-naczyniowy, w tym leki moczopędne i (lub) digoksynę, i (lub) inhibitory ACE, i (lub) antagonistów receptora angiotensyny II, dawkowanie tych leków powinno być ustabilizowane podczas ostatnich dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia nebiwolemem.

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

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

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

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

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca nebiwolemem jest zwykle leczeniem długotrwałym.

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki w przypadku łagodnej do umiarkowanej niewydolności nerek, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta. Brak doświadczeń u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 250 $\mu\text{mol/l}$). Dlatego nie zaleca się stosowania nebiwololu u tych pacjentów.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Ebivol u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań u dzieci i młodzieży. Z tego względu stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane.

Stabilna choroba wieńcowa

Dorośli

Leczenie stabilnej choroby wieńcowej należy rozpocząć poprzez stopniowe zwiększanie dawki, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej określonej dla każdego pacjenta.

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki w przypadku łagodnej do umiarkowanej niewydolności nerek, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta. Brak doświadczeń u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 250 $\mu\text{mol/l}$). Dlatego nie zaleca się stosowania nebiwololu u tych pacjentów.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością lub zaburzeniem czynności wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie produktu leczniczego Ebivol u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań u dzieci i młodzieży. Z tego względu stosowanie u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

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 epizody niewyrównanej niewydolności serca wymagające dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim.

Dodatkowo, tak jak w przypadku innych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, Ebivol jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:

- Zespole chorej zatoki, w tym blok zatokowo-przedsionkowy.
- Bloku przedsionkowo-komorowym stopnia drugiego i trzeciego (bez rozrusznika).
- Skurczu oskrzeli i astmie oskrzelowej w wywiadzie.
- Nieleczonym guzie chromochłonnym nadnerczy.
- Kwasicy metabolicznej.
- Bradykardii (czynność serca < 60 uderzeń na minutę przed rozpoczęciem leczenia).
- Niedociśnieniu tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi < 90 mmHg).
- Ciężkich zaburzeniach krążenia obwodowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Patrz również punkt 4.8. Działania niepożądane.

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

Znieczulenie ogólne

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

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

Układ sercowo-naczyniowy

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

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

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

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych:

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

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

Metabolizm/Układ endokrynologiczny

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

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

Układ oddechowy

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

Inne

Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie powinni przyjmować beta-adrenolityki jedynie po dokładnym rozważeniu.

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

Beta-adrenolityki mogą powodować zmniejszenie wydzielania łez (informacja dla osób noszących soczewki kontaktowe).

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

Substancje pomocnicze

Laktoza

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne:

Następujące interakcje dotyczą całej grupy leków blokujących receptory beta-adrenergiczne.

Niezalecane leczenie skojarzone

Leki przeciwartymiczne klasy I (chinidyna, hydrochinidyna, cybenzolina, flekainid, dyzopiramid, lidokaina, meksyletyna, propafenon): może wystąpić nasilone działanie na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz zwiększone ujemne działanie inotropowe (patrz punkt 4.4).

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

Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo (klonidyna, guanfacyna, moksonidyna, metylodopa, rylmenidyna): jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych działających ośrodkowo może nasilić niewydolność serca poprzez zmniejszenie ośrodkowego napięcia współczulnego (zmniejszenie częstości akcji serca i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń) (patrz punkt 4.4). Nagłe odstawienie leku, zwłaszcza poprzedzające przerwanie leczenia beta-adrenolitykiem, może zwiększyć ryzyko „nadciśnienia z odbicia”.

Leczenie skojarzone, które należy stosować ostrożnie

Leki przeciwartmyczne klasy III (amiodaron): może wystąpić nasilone działanie na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Środki do znieczulenia ogólnego - halogenowe środki wziewne: jednoczesne podawanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne i środków do znieczulenia ogólnego może tłumić odruchową tachykardię i zwiększać ryzyko niedociśnienia (patrz punkt 4.4). Należy stosować ogólną zasadę unikania nagłego odstawienia leku beta-adrenolitycznego. Anestezjolog powinien być poinformowany o przyjmowaniu przez pacjenta nebiwololu.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: pomimo że nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy, jednoczesne stosowanie może maskować niektóre objawy hipoglikemii (kołatanie serca, tachykardia).
Baklofen (lek zwiotczający mięśnie), amifostyna (przeciwnowotworowy lek wspomagający): jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi prawdopodobnie nasila zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć:

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

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

Leki przeciwpyschotyczne, leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe, barbiturany i pochodne fenotiazyny), azotany organiczne oraz inne leki przeciwnadciśnieniowe: jednoczesne stosowanie może nasilać hipotensyjne działanie beta-adrenolityków (działanie addytywne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): brak wpływu na obniżające ciśnienie krwi działanie nebiwololu.

Leki sympatykomimetyczne: jednoczesne stosowanie może osłabiać działanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Beta-adrenolityki mogą prowadzić do niehamowanej aktywności alfa-adrenergicznej środków sympatykomimetycznych, zarówno z działaniem alfa- jak i beta-adrenergicznym (ryzyko nadciśnienia, ciężkiej bradykardii i bloku serca).

Interakcje farmakokinetyczne:

Ponieważ w metabolizmie nebiwololu bierze udział izoenzym CYP2D6, jednoczesne stosowanie substancji hamujących ten enzym, zwłaszcza bupropionu, paroksetyny, fluoksetyny, tiorydazyny, chinidyny, chlorochiny, lewomepromazyny i terbinafiny, może prowadzić do zwiększonego stężenia nebiwololu w osoczu, z czym wiąże się zwiększone ryzyko bradykardii i działań niepożądanych.

Jednoczesne stosowanie cymetydyny zwiększa stężenie nebiwololu w osoczu, bez zmiany działania klinicznego. Jednoczesne podawanie ranitydyny nie wpływa na farmakokinetykę nebiwololu. Nebiwolol i leki zobojętniające mogą być stosowane jednocześnie pod warunkiem, że Ebivol podawany jest z posiłkiem, a leki zobojętniające pomiędzy posiłkami.

Jednoczesne stosowanie nebiwololu i nikardypiny nieznacznie zwiększało stężenia obu leków w osoczu, bez zmiany ich działania klinicznego. Jednoczesne spożywanie alkoholu, stosowanie furosemidu lub hydrochlorotiazyny nie wpływa na farmakokinetykę nebiwololu. Nebiwolol nie wpływa na farmakokinetykę i farmakodynamikę warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Działanie farmakologiczne nebiwololu może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) na płód/novorodka. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu, wewnątrzmacicznym obumarciem płodu, poronieniem lub porodem przedwczesnym. U płodu i noworodka mogą wystąpić objawy niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeśli leczenie lekami beta-adrenolitycznymi jest konieczne, zalecane są leki wybiórczo blokujące receptory beta1-adrenergiczne.

Nie należy stosować nebiwololu podczas ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne. Jeśli uznano, że leczenie nebiwolelem jest konieczne, należy monitorować maciczno-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu. W przypadku szkodliwych działań na ciążę lub płód, należy rozważyć leczenie alternatywne. Noworodek powinien być dokładnie obserwowany. Objawy hipoglikemii i bradykardii przeważnie występują w ciągu pierwszych 3 dni.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że nebiwolol przenika do mleka. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka kobiecego. Większość beta-adrenolityków, zwłaszcza związki lipofilne, takie jak nebiwolol i jego czynne metabolity, przenikają w zmiennych ilościach do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Dlatego kobiety otrzymujące nebiwolol nie powinny karmić piersią. .

Wpływ na płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Badania farmakodynamiczne wykazały, że nebiwolol nie wpływa na czynności psychoruchowe. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać o możliwości wystąpienia zawrotów głowy i zmęczenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Oddzielnie wymieniono objawy niepożądane występujące w związku z leczeniem nadciśnienia tętniczego i przewlekłej niewydolności serca ze względu na różnice pomiędzy chorobami podstawowymi.

Nadciśnienie tętnicze

Zgłoszone działania niepożądane, które w większości przypadków miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, wymieniono w tabeli poniżej według klasyfikacji układowo-narządowej oraz częstości występowania:

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego				obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		koszmary senne, depresja		
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy, zawroty głowy, parestezje		omdlenia	
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia		

Zaburzenia serca		bradykardia, niewydolność serca, spowolnienie przewodzenia przedsionkowo- komorowego/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	zaparcia, nudności, biegunka	niestrawność, wzdęcia, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka rumieniowa	nasilenie łuszczycy	pokrzywka
Zaburzenia układu rozdrczego i piersi		impotencja		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, obrzęk			

Obserwowano także następujące działania niepożądane związane z przyjmowaniem niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne: omamy, psychozy, splątanie, oziębienie/zasinienie kończyn, objaw Raynauda, suchość oczu i zespół oczno-słuzówkowo-skórny typowy dla prakololu.

Przewlekła niewydolność serca

Dane dotyczące działań niepożądanych występujących u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pochodzą z jednego kontrolowanego placebo badania klinicznego z udziałem 1067 pacjentów otrzymujących nebiwolol i 1061 pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym działania niepożądane, których związek z leczeniem oceniano jako możliwy, zostały zgłoszone łącznie przez 449 pacjentów otrzymujących nebiwolol (42,1%) w porównaniu do 334 pacjentów otrzymujących placebo (31,5%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących nebiwolol były bradykardia i zawroty głowy, oba wystąpiły u około 11% pacjentów. Częstość występowania wśród pacjentów otrzymujących placebo wynosiła odpowiednio około 2% i 7%.

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

- Nasilenie niewydolności serca wystąpiło u 5,8% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu do 5,2% pacjentów otrzymujących placebo.
- Ortostatyczne niedociśnienie tętnicze odnotowano u 2,1% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu do 1,0% pacjentów otrzymujących placebo.
- Nietolerancja leku wystąpiła u 1,6% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu do 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.
- Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił u 1,4% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu do 0,9% pacjentów otrzymujących placebo.

- Obrzęki kończyn dolnych odnotowano u 1,0% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu do 0,2% pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309
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 beta-adrenolityków są następujące: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli i ostra niewydolność serca.

Leczenie

W przypadku przedawkowania lub reakcji nadwrażliwości, pacjenta należy poddać szczegółowej obserwacji i leczeniu na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi. Wchłanianiu preparatu pozostającego w przewodzie pokarmowym można zapobiec przez płukanie żołądka oraz podanie węgla aktywowanego i leków przeczyszczających. Może być konieczne zastosowanie oddychania wspomaganego. Bradykardię lub nasilone reakcje ze strony nerwu błędnego należy leczyć, podając atropinę lub metyloatropinę. Niedociśnienie i wstrząs należy leczyć podaniem osocza lub preparatów osoczozastępczych oraz, w razie potrzeby, podawaniem katecholamin. Blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych można przeciwdziałać, podając w powolnym wlewie dożylnym chlorowoderek izoprenaliny, rozpoczynając od dawki około 5 µg/min lub dobutaminę, rozpoczynając od dawki 2,5 µg/min, aż do uzyskania pożądanego skutku. W przypadku braku reakcji na leczenie można podać izoprenalinę jednocześnie z dopaminą. Gdy powyższe sposoby okażą się nieskuteczne, należy rozważyć dożylne podanie glukagonu w dawce 50-100 µg/kg. W razie konieczności dawkę można powtórzyć w ciągu godziny, a następnie, jeśli okaże się to niezbędne, można podać glukagon we wlewie dożylnym w dawce 70 µg/kg/godzinę. W skrajnych przypadkach bradykardii opornej na leczenie farmakologiczne może być konieczne wszczęcie rozrusznika serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, wybiórcze.

Kod ATC: C07AB12

Nebiwolol jest mieszaniną racemiczną dwóch enancjomerów: nebiwololu SRRR (lub inaczej d-nebiwololu) i nebiwololu RSSS (lub inaczej l-nebiwololu). Preparat wykazuje dwa działania farmakologiczne:

- Jest konkurencyjnym i wybiórczym antagonistą receptorów beta-adrenergicznych: działanie to przypisywane jest enancjomerowi SRRR (d-enancjomerowi).
- Wykazuje łagodne działanie rozszerzające naczynia, które wynika z oddziaływania na szlak przemian metabolicznych L-argininy/tlenku azotu.

Pojedyncze oraz wielokrotne dawki nebiwololu powodują zwolnienie czynności serca i obniżenie ciśnienia tętniczego 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 leczniczych nebiwolol nie wywołuje antagonizmu wobec receptorów alfa-adrenergicznych.

Zarówno w czasie krótkotrwałego, jak i przewlekłego leczenia nebiwololem 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. Nie ustalono w pełni znaczenia klinicznego tych różnic hemodynamicznych w porównaniu z innymi antagonistami receptorów beta1-adrenergicznych.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nebiwolol zwiększa zależną od tlenu azotu reakcję naczyniową na acetylocholinę (ACh), która jest zmniejszona u pacjentów z dysfunkcją śródbłonna.

W kontrolowanym placebo badaniu mającym na celu ocenę śmiertelności i chorobowości, z udziałem 2128 pacjentów w wieku ≥ 70 lat (średnia wieku: 75,2 roku) ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory lub bez (średnia LVEF: $36 \pm 12,3\%$, z następującym rozkładem: LVEF poniżej 35% u 56% pacjentów, LVEF od 35% do 45% u 25% pacjentów i LVEF powyżej 45% u 19% pacjentów), obserwowanych przez średni okres 20 miesięcy, stosowanie nebiwololu dodanego do leczenia standardowego pozwoliło na istotne wydłużenie czasu do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności), z względnym zmniejszeniem ryzyka o 14% (zmniejszenie bezwzględne: 4,2%). Zmniejszenie ryzyka pojawiło się po 6 miesiącach leczenia i utrzymywało przez cały okres jego trwania (średnio 18 miesięcy). Działanie nebiwololu nie zależało od wieku, płci ani 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 nebiwololem obserwowano zmniejszenie ilości nagłych zgonów (4,1% wobec 6,6%, zmniejszenie względne 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 dowiodły również, że nebiwolol stosowany w dawkach farmakologicznych nie wywiera działania stabilizującego błonę komórkową.

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników nebiwolol nie wykazywał istotnego wpływu na maksymalną wydolność wysiłkową ani na wytrzymałość.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Oba enancjomery nebiwololu są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie nebiwololu. Nebiwolol może być przyjmowany z posiłkami lub bez posiłków. Nebiwolol jest w dużym stopniu metabolizowany, częściowo do czynnych hydroksymetabolitów. Nebiwolol jest metabolizowany poprzez alicykliczną i aromatyczną hydroksylację, N-dealkilację oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym; dodatkowo powstają glukuronidy hydroksymetabolitów. Metabolizm nebiwololu poprzez aromatyczną hydroksylację jest zależny od genetycznego polimorfizmu oksydacyjnego enzymu CYP2D6. Biodostępność nebiwololu po podaniu doustnym wynosi około 12% u osób z szybkim metabolizmem i jest niemal całkowita u osób z wolnym metabolizmem. W stanie stacjonarnym po zastosowaniu takich samych dawek, maksymalne stężenie niezmetabolizowanego nebiwololu w osoczu jest około 23 razy większe u osób słabo metabolizujących w

porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie. Różnica maksymalnego stężenia w osoczu pomiędzy obiema grupami pacjentów z uwzględnieniem postaci niezmienionej oraz czynnych metabolitów leku wynosi od 1,3 do 1,4 raza. Z powodu różnej szybkości metabolizmu, dawkę nebiwololu należy zawsze ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta: osoby ze słabym metabolizmem mogą bowiem 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 hydroksymetabolitów obu enancjomerów wynosi średnio 24 godziny, a u osób z wolnym metabolizmem jest on około dwa razy dłuższy.

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

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

Oba enancjomery w osoczu są głównie związane z albuminami.

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

W ciągu tygodnia od podania preparatu 38% dawki ulega wydaleniu z moczem, a 48% z kałem. Mniej niż 0,5% podanej dawki nebiwololu wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Kroskarmeloza sodowa

Makrogol 6000

Laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium (lakierowane)/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku.

Pojemnik do tabletek HDPE z wieczkiem LDPE.

Wielkości opakowań:

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

Pojemnik do tabletek: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 i 500 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður,

Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14835

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.09.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.12.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.07.2023