

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nebivolol Torrent 5 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: 143,48 mg laktozy jednowodnej w tabletkce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub prawie białe, okrągłe, dwuwypukłe, niepowlekane tabletki ze ściętymi brzegami i skrzyżowanym rowkiem dzielącym po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na ćwiartki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Leczenie stabilnej, łagodnej i umiarkowanej, przewlekłej niewydolności serca w skojarzeniu ze standardowym leczeniem u pacjentów w podeszłym wieku  $\geq 70$  lat.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### Sposób podawania:

Tabletkę należy połykać popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody) podczas posiłku lub bez posiłku.

##### Nadciśnienie tętnicze

##### *Dorośli*

Dawka to jedna tabletką (5 mg) na dobę, najlepiej o stałej porze. Tabletki można przyjmować z posiłkami.

Działanie obniżające ciśnienie krwi jest widoczne po 1-2 tygodniach leczenia. Czasami optymalne działanie jest osiągnięte dopiero po 4 tygodniach.

##### *Skojarzenie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi*

Leki beta-adrenolityczne można stosować w monoterapii lub równocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Do chwili obecnej dodatkowe działanie przeciwnadciśnieniowe było obserwowane tylko przy skojarzeniu preparatu Nebivolol Torrent 5 mg z hydrochlorotiazdem 12,5-25 mg.

*Pacjenci z niewydolnością nerek*

U pacjentów z niewydolnością nerek zalecana dawka początkowa to 2,5 mg na dobę. W razie potrzeby można zwiększyć dawkę dobową do 5 mg.

*Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby lub zaburzeniem czynności wątroby. Z tego powodu stosowanie preparatu Nebivolol Torrent 5 mg u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana dawka początkowa to 2,5 mg na dobę. W razie potrzeby można zwiększyć dawkę dobową do 5 mg. Jednak ze względu na ograniczone doświadczenie ze stosowaniem u pacjentów w wieku powyżej 75 lat należy zachować ostrożność i dokładnie monitorować tych pacjentów.

*Dzieci i młodzież*

Preparat Nebivolol Torrent 5 mg nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak/niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Przewlekła niewydolność serca

Leczenie przewlekłej niewydolności serca należy rozpocząć od stopniowego zwiększania dawki aż do osiągnięcia optymalnej indywidualnej dawki podtrzymującej.

Pacjenci powinni mieć stabilną przewlekłą niewydolność serca bez epizodów ostrej niewydolności w ciągu ostatnich sześciu miesięcy. Zalecane jest, aby leczenie było prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

U pacjentów przyjmujących leki kardiologiczne, w tym diuretyki i(lub) digoksynę i(lub) inhibitory ACE i(lub) leki z grupy antagonistów angiotensyny II należy ustabilizować dawkowanie tych leków w ciągu ostatnich dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia nebiwololem.

Początkowe zwiększanie dawki musi odbywać się zgodnie z następującymi etapami w odstępach 1-2 tygodniowych w oparciu o tolerancję pacjenta:

1,25 mg nebiwololu, zwiększone do 2,5 mg nebiwololu raz na dobę, następnie do 5 mg raz na dobę i później do 10 mg raz na dobę.

Maksymalna zalecana dawka to 10 mg nebiwololu raz na dobę.

W momencie rozpoczęcia leczenia i każdego zwiększenia dawki pacjent powinien pozostawać pod nadzorem doświadczonego lekarza przez przynajmniej 2 godziny, aby upewnić się, że stan kliniczny pozostaje stabilny (w szczególności w odniesieniu do ciśnienia krwi, częstości akcji serca, zaburzeń w układzie bódźco-przewodzącym serca, oznak nasilenia niewydolności serca).

Występowanie działań niepożądanych może uniemożliwić leczenie wszystkich pacjentów zalecaną dawką maksymalną. W razie potrzeby osiągniętą dawkę można również stopniowo zmniejszyć i ponownie wprowadzić w odpowiedni sposób.

W przypadku nasilenia niewydolności serca lub wystąpienia nietolerancji podczas fazy zwiększania dawki w pierwszej kolejności zalecane jest zmniejszenie dawki nebiwololu lub w razie potrzeby natychmiastowe przerwanie leczenia (w przypadku ciężkiego

niedociśnienia, nasilenia niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsu kardiogenego, objawowej bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego).

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca nebiwolem jest przeważnie leczeniem długoterminowym. Nie jest zalecane nagłe przerywanie leczenia nebiwolem, ponieważ może to prowadzić do przejściowego nasilenia niewydolności serca. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia, należy co tydzień stopniowo zmniejszać dawkę o połowę.

Tabletki można przyjmować z posiłkami.

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

W łagodnej lub umiarkowanej niewydolności nerek modyfikacja dawki nie jest wymagana, ponieważ zwiększenie do maksymalnej tolerowanej dawki jest indywidualnie dostosowywane. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy  $\geq 2,83$  mg/dl). Z tego powodu nie jest zalecane stosowanie nebiwololu u tych pacjentów.

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z niewydolnością wątroby. Z tego powodu stosowanie nebiwololu u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest wymagana modyfikacja dawki, ponieważ zwiększenie do maksymalnej tolerowanej dawki jest ustalane indywidualnie.

#### *Dzieci i młodzież*

Preparat Nebivolol Torrent 5 mg nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak/niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

### **4.3. Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Niewydolność wątroby lub zaburzenie czynności wątroby.
- Ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub epizody dekompensacji niewydolności serca wymagające dożylną terapii inotropowej.
  - Zespół chorego węzła zatokowego, w tym blok zatokowo-predsionkowy.
  - Blok serca drugiego i trzeciego stopnia.
  - Skurcz oskrzeli i astma oskrzelowa w wywiadzie.
  - Nieleczony guz chromochłonny.
  - Kwasica metaboliczna.
  - Bradykardia (częstość akcji serca  $< 60$  uderzeń na minutę przed rozpoczęciem leczenia).
  - Niedociśnienie (skurczowe ciśnienie krwi  $< 90$  mm Hg).
  - Ciężkie zaburzenia krążenia obwodowego.

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Patrz również punkt 4.8.

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

*Znieczulenie:*

Kontynuacja beta-blokady zmniejsza ryzyko arytmii podczas wprowadzenia do znieczulenia i intubacji. W przypadku przerwania beta-blokady w ramach przygotowania do operacji należy przerwać przyjmowanie antagonisty receptorów beta-adrenergicznych przynajmniej 24 godziny wcześniej. Należy zachować ostrożność w przypadku określonych środków znieczulających, wykazujących depresyjne działanie na mięsień sercowy, takich jak cyklopropan, eter lub trichloroetylen. Ochrona pacjenta przed reakcjami wagalnymi jest możliwa poprzez dożylne podanie atropiny.

*Sercowo-naczyniowe:*

Antagonistów receptorów beta-adrenergicznych nie należy na ogół stosować u pacjentów z nieleczoną przewlekłą niewydolnością serca, jeśli ich stan nie jest stabilny.

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczenie antagonistami receptorów beta-adrenergicznych należy przerywać stopniowo, tzn. przez 1-2 tygodnie. W razie potrzeby należy w tym samym czasie rozpocząć terapię substytucyjną, aby zapobiec zaostrzeniu dławicy piersiowej.

Antagoniści receptorów beta-adrenergicznych mogą wywoływać bradykardię: jeśli częstość tętna spadnie poniżej 50-55 uderzeń na minutę w spoczynku i/lub objawy pacjenta wskazują na bradykardię, należy zredukować dawkę.

Antagoniści receptorów beta-adrenergicznych powinni być stosowani z ostrożnością:

- u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynauda, chłamanie przestankowe), ponieważ może wystąpić pogorszenie tych zaburzeń;
- u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia ze względu na negatywny wpływ beta-blokerów na czas przewodzenia;
- u pacjentów z dławicą Prinzmetala ze względu na niezrównoważone zwężenie tętnic wieńcowych za pośrednictwem receptorów alfa-adrenergicznych: antagoniści receptorów beta-adrenergicznych mogą zwiększać liczbę i czas trwania ataków dławicy.

*Metaboliczne/Endokrynologiczne:*

Nebivololol nie ma wpływu na poziom glukozy u pacjentów chorych na cukrzycę. Należy jednak zachować ostrożność u pacjentów chorych na cukrzycę, ponieważ nebiwololol może maskować pewne objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatanie serca).

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

*Oddechowe:*

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc leki z grupy antagonistów receptorów beta-adrenergicznych należy stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ zwężenie dróg oddechowych może ulec pogorszeniu.

*Inne:*

Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie mogą przyjmować leki z grupy antagonistów receptorów beta-adrenergicznych tylko po dokładnym rozważeniu.

Antagoniści receptorów beta-adrenergicznych mogą zwiększać wrażliwość na alergen i stopień ciężkości reakcji anafilaktycznych.

Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwololem wymaga regularnego monitorowania. Dawkowanie i sposób podawania, patrz punkt 4.2. Nie należy nagle przerywać leczenia, chyba że jest to wyraźnie wskazane. Dalsze informacje, patrz punkt 4.2.

Skojarzenie nebiwololu z antagonistami kanału wapniowego typu werapamilu i diltiazemu z lekami przeciwaritmicznymi klasy I oraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ośrodkowym nie jest ogólnie zalecane. Szczegółowe informacje, patrz punkt 4.5.

*Laktoza:*

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt ten nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### 4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne:

Poniższe interakcje dotyczą ogólnie antagonistów receptorów beta-adrenergicznych.

Nie jest zalecane skojarzone podawanie z następującymi lekami:

Leki przeciwaritmiczne klasy I (chinidyna, hydrochinidyna, cibenzolina, flekainid, dizopiramid, lidokaina, meksyletyna, propafenon): mogą potęgować wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększać negatywne działanie inotropowe. Antagoniści kanału wapniowego typu werapamilu/diltiazemu: negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Podanie dożylnie werapamilu pacjentom leczonym lekami beta-adrenolitycznymi może prowadzić do głębokiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego.

Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo (klonidyna, guanfacyna, moksonidyna, metyldopa, rilmenidyna): równoczesne stosowanie obwodowo działających leków przeciwnadciśnieniowych może pogorszyć niewydolność serca poprzez spadek w obwodowym współczulnym napięciu mięśniowym (obniżenie częstości akcji serca i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń).

Nagłe odstawienie, szczególnie przed przerwaniem podawania beta-adrenolityków, może zwiększyć ryzyko „nadciśnienia z odbicia” (ang. rebound hypertension).

Leczenie skojarzone, które należy stosować z zachowaniem ostrożności:

Leki przeciwaritmiczne klasy III (amiodaron): mogą potęgować wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki znieczulające – lotne, fluorowcowane: równoczesne stosowanie antagonistów receptorów beta-adrenergicznych i środków znieczulających może osłabiać tachykardię odruchową i zwiększać ryzyko niedociśnienia (patrz punkt 4.4). Ogólnie obowiązuje zasada, że należy unikać nagłego przerywania leczenia beta-adrenolitykami. Należy poinformować anestezjologa o przyjmowaniu nebiwololu przez pacjenta.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: chociaż nebiwolol nie ma wpływu na poziom glukozy, równoczesne stosowanie może maskować pewne objawy hipoglikemii (kołatania serca, tachykardia).

Leczenie skojarzone, które wymaga szczególnego rozważenia:

Glikozydy naparstnicy: równoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Badania kliniczne z nebiwololem nie wykazały wykładników klinicznych interakcji. Nebiwolol nie ma wpływu na farmakokinetykę digoksyny.

Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nikardipina, nimodipina, nitrendipina): równoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia i nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka dalszego pogorszenia czynności pompującej serca u pacjentów z niewydolnością serca.

Leki przeciwpyschotyczne, przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe, barbiturany i fenotiazyny): równoczesne stosowanie może potęgować działanie hipotensyjne beta-adrenolityków (efekt addytywny).

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

Leki sympatykomimetyczne: równoczesne stosowanie może neutralizować działanie antagonistów receptorów beta-adrenergicznych. Leki beta-adrenergiczne mogą prowadzić do nie zrównoważonej aktywności alfa-adrenergicznej leków sympatykomimetycznych ze

skutkami zarówno alfa- jak i beta-adrenergicznymi (ryzyko nadciśnienia tętniczego, ciężkiej bradykardii i bloku serca).

Interakcje farmakokinetyczne:

Ponieważ metabolizm nebiwololu przebiega z udziałem izoenzymu CYP2D6, równoczesne podawanie z substancjami hamującymi ten enzym, w szczególności paroksetyną, fluoksetyną, tiorydazyną i chinidyną, może prowadzić do podwyższenia stężeń nebiwololu w osoczu, związanych z większym ryzykiem wzmożonej bradykardii i działań niepożądanych.

Jednoczesne podawanie cymetydyny prowadziło do podwyższenia stężenia nebiwololu w osoczu bez zmiany efektu klinicznego. Jednoczesne podawanie ranitydyny nie miało wpływu na farmakokinetykę nebiwololu. Jeśli że nebiwolol jest przyjmowany z posiłkiem, a środek zobojętniający kwas żołądkowy między posiłkami, możliwe jest jednoczesne stosowanie tych dwóch terapii.

Skojarzenie nebiwololu z nikardipiną nieznacznie zwiększało stężenia obu leków w osoczu bez zmiany efektu klinicznego. Jednoczesne podawanie alkoholu, furosemidu lub hydrochlorotiazyny nie miało wpływu na farmakokinetykę nebiwololu. Nebiwolol nie ma wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę warfaryny.

#### **4.6. Ciąża i laktacja**

Stosowanie w ciąży

Nebiwolol wywiera szkodliwe działanie farmakologiczne na przebieg ciąży i(lub) rozwój płodu/novorodka. Leki blokujące receptory adrenergiczne ogólnie zmniejszają perfuzję łożyskową, co jest powiązane z opóźnieniem wzrostu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub porodem przedwczesnym. U płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeśli konieczne jest leczenie lekami beta-adrenolitycznymi, preferowane jest stosowanie leków blokujących selektywnie receptory beta<sub>1</sub>-adrenergiczne.

Nebiwololu nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli leczenie nebiwolem jest uważane za konieczne, należy monitorować maciczno-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu. W przypadku szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu należy rozważyć leczenie alternatywne. Należy ściśle monitorować noworodka w okresie poporodowym. W ciągu pierwszych 3 dni należy przeważnie oczekiwać wystąpienia objawów hipoglikemii i bradykardii.

Stosowanie w okresie laktacji

Badania na zwierzętach wykazały, że nebiwolol jest wydzielany z mlekiem matki. Nie wiadomo, czy lek ten jest wydzielany z mlekiem kobiet. Większość beta-adrenolityków, w szczególności związki lipofilne, takie jak nebiwolol i jego aktywne metabolity, w różnym stopniu przenika do mleka kobiecego. Z tego powodu nie jest zalecane karmienie piersią podczas podawania nebiwololu.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Badania farmakodynamiczne wykazały, że nebiwolol nie wpływa na funkcje psychomotoryczne. W przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych

należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy i zmęczenia.

#### 4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane są wymienione osobno dla leczenia nadciśnienia tętniczego i przewlekłej niewydolności serca ze względu na różnice w chorobach podstawowych.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej jest określona przy użyciu następującej konwencji:

| <b>KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW</b>                         | <b>Bardzo często (<math>\geq 1/10</math>)</b> | <b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>                                        | <b>Niezbyt często (<math>\geq 1/1\ 000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>                                | <b>Bardzo rzadko (<math>&lt; 1/10\ 000</math>), łącznie z pojedynczymi przypadkami</b> |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia psychiczne                                          |                                               |                                                                                                          | koszmary nocne, depresja                                                                                     | omamy, psychozy, stan splątania                                                        |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    |                                               | ból głowy, zawroty głowy, parestezje                                                                     |                                                                                                              | Omdlenie                                                                               |
| Zaburzenia oka                                                 |                                               |                                                                                                          | zaburzenie widzenia, suchość oczu                                                                            |                                                                                        |
| Zaburzenia serca                                               | bradykardia <sup>1</sup>                      | nasilenie niewydolności serca <sup>1</sup> , blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia <sup>1</sup> | bradykardia, niewydolność serca, spowolnione przewodzenie przedsionkowo-komorowe/blok przedsionkowo-komorowy |                                                                                        |
| Zaburzenia naczyniowe                                          |                                               | niedociśnienie ortostatyczne <sup>1</sup>                                                                | niedociśnienie, chromanie przestankowe (nasilenie)                                                           | objaw Raynauda                                                                         |
| 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        |                            | obrzęk <sup>1</sup>                                 | świąd, wysypka rumieniowa | obrzęk naczynioruchowy, nasilenie łuszczycy, toksyczność oczno- |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi      |                            |                                                     | impotencja                |                                                                 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | zawroty głowy <sup>1</sup> | męczliwość, obrzęk, nietolerancja leku <sup>1</sup> |                           | oziębienie/zasinienie kończyn                                   |

<sup>1</sup> Przewlekła niewydolność serca

Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pochodzą z jednego badania klinicznego kontrolowanego placebo, obejmującego 1 067 pacjentów przyjmujących nebiwolol i 1 061 pacjentów przyjmujących placebo. W badaniu tym działania niepożądane o możliwym związku przyczynowym ze stosowanym lekiem zgłaszało łącznie 449 pacjentów otrzymujących nebiwolol (42,1%) w porównaniu z 334 pacjentami przyjmującymi placebo (31,5%).

#### 4.9. Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania nebiwololu.

##### *Objawy*

Objawy przedawkowania beta-adrenolityków to: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli i ostra niewydolność serca.

##### *Leczenie*

W przypadku przedawkowania lub nadwrażliwości należy ściśle monitorować pacjenta i leczyć go na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować poziomy glukozy we krwi. Można zapobiec wchłanianiu pozostałości leku nadal obecnych w przewodzie pokarmowym poprzez płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego i środka przeczyszczającego. Konieczne może być zastosowanie sztucznego oddychania. Bradykardię i silne reakcje wagalne należy leczyć podając atropinę lub metylatropinę. Niedociśnienie i wstrząs należy leczyć osoczem/płynami osoczozastępczymi i w razie potrzeby katecholaminami. Działanie beta-adrenolityczne można neutralizować wolnym podaniem dożylnym chlorowodoru izoprenaliny, rozpoczynając od dawki około 5 µg/minutę, lub dobutaminy, rozpoczynając od dawki 2,5 µg/minutę, aż do osiągnięciażądanego efektu. W opornych przypadkach można skojarzyć izoprenalinę z dopaminą. Jeśli także takie działanie nie przyniesieżądanego efektu, można rozważyć dożylne podanie glukagonu w dawce 50-100 µg/kg. W razie konieczności należy powtórzyć wstrzyknięcie w ciągu godziny, a następnie zastosować – w razie konieczności – wlew dożylny glukagonu w dawce 70 µg/kg/godz. W skrajnych przypadkach bradykardii opornej na leczenie można wszczepić stymulator.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki beta-adrenolityczne, selektywne,  
Kod ATC: C07 AB 12.

Nebivolol jest racematem dwóch enancjomerów – nebiwololu SRRR (lub d-nebiwololu) i nebiwololu RSSS (lub l-nebiwololu). Łączy dwie aktywności farmakologiczne:

- Jest kompetycyjnym i wybiórczym antagonistą receptora beta-adrenergicznego: działanie to jest przypisywane enancjomerowi SRRR (d-enancjomerowi).
- Ma łagodne właściwości rozszerzające naczynia dzięki wzajemnemu oddziaływaniu ze szlakiem metabolicznym L-argininy/tlenku azotu.

Pojedyncze i wielokrotne dawki nebiwololu obniżają częstość akcji serca i ciśnienie tętnicze krwi w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego, zarówno u osób z prawidłowym ciśnieniem, jak i u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się w trakcie leczenia przewlekłego.

W dawkach terapeutycznych nebiwolol nie wykazuje antagonizmu alfa-adrenergicznego.

Podczas ostrego i przewlekłego leczenia nebiwolem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zmniejszeniu ulega układowy opór naczyniowy. Mimo zwolnienia czynności akcji serca, obniżenie pojemności minutowej serca w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego może być ograniczone ze względu na zwiększenie objętości wyrzutowej serca. Znaczenie kliniczne tych różnic hemodynamicznych w porównaniu z innymi antagonistami receptorów  $\beta_1$  nie zostało w pełni ustalone.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nebiwolol zwiększa odpowiedź naczyniową na acetylocholinę (Ach) zachodzącą za pośrednictwem NO, która jest obniżona u pacjentów z dysfunkcją śródbłonna.

Badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach wykazały, że preparat Nebivolol nie posiada wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej.

W kontrolowanym placebo badaniu śmiertelności-zachorowalności przeprowadzonym u 2 128 pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat (mediana wieku 75,2 lat) ze stabilną, przewlekłą niewydolnością serca z upośledzoną lub prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) (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) ze średnim okresem obserwacji 20 miesięcy, nebiwolol, na tle standardowej terapii, znamienne przedłużał czas do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy w analizie skuteczności) ze względnym zmniejszeniem ryzyka wynoszącym 14% (bezwzględna redukcja: 4,2%). Zmniejszenie ryzyka rozwinęło się po 6 miesiącach leczenia i utrzymywało się przez cały czas trwania leczenia (mediana czasu trwania leczenia: 18 miesięcy). Działanie nebiwololu w badanej populacji było niezależne od wieku, płci lub frakcji wyrzutowej lewej komory. Korzystny wpływ na śmiertelność ogólną nie osiągnął znamienności statystycznej w porównaniu z placebo (bezwzględna redukcja: 2,3%).

U pacjentów leczonych nebiwolem zaobserwowano spadek częstości nagłych zgonów (4,1% wobec 6,6%, redukcja względna 38%).

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

U zdrowych ochotników nebiwolol nie wykazywał znaczącego wpływu na maksymalną wydolność wysiłkową ani wytrzymałość.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym oba enancjomery nebiwololu ulegają szybkiemu wchłanianiu. Pokarm nie wpływa na wchłanianie nebiwololu. Nebiwolol może być podawany niezależnie od posiłków.

Nebiwolol jest rozlegle metabolizowany, częściowo do aktywnych metabolitów hydroksylowych. Nebiwolol jest metabolizowany przez alicykliczną i aromatyczną hydroksylację, N-dezalkilowanie i sprzęganie z kwasem glukuronowym. Dodatkowo tworzą się glukuroniany metabolitów hydroksylowanych. Metabolizm nebiwololu przez aromatyczną hydroksylację podlega utleniającemu poliformizmowi genetycznemu zależnemu od CYP2D6. Biodostępność nebiwololu po podaniu doustnym wynosi 12% u osób z szybkim metabolizmem i jest niemal całkowita u osób z wolnym metabolizmem. W stanie równowagi dynamicznej i po zastosowaniu takich samych dawek maksymalne stężenie niezmiennego nebiwololu w osoczu jest około 23 razy wyższe u osób wolnometabolizujących w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie. W przypadku uwzględnienia leku niezmiennego wraz z aktywnymi metabolitami występuje 1,3- do 1,4-krotna różnica w stężeniach maksymalnych w osoczu. Z powodu zróżnicowania metabolizmu dawkę nebiwololu należy zawsze dostosowywać do indywidualnych wymagań pacjenta: osoby o wolnym metabolizmie mogą w związku z tym potrzebować niższych dawek.

U osób z szybkim metabolizmem półokresy eliminacji enancjomerów nebiwololu wynoszą średnio 10 godzin. U osób z wolnym metabolizmem są 3-5 razy dłuższe. U osób z szybkim metabolizmem stężenie enancjomeru RSSS w osoczu jest nieco większe od stężenia enancjomeru SRRR. Różnica ta jest większa u osób wolnometabolizujących. U osób z szybkim metabolizmem półokres eliminacji metabolitów hydroksylowych obu enancjomerów wynosi średnio 24 godziny i jest około dwa razy dłuższy u osób z wolnym metabolizmem.

U większości pacjentów (szybkometabolizujących) stan równowagi dynamicznej stężenia nebiwololu w osoczu jest osiągany w ciągu 24 godzin, a metabolitów hydroksylowych – w ciągu kilku dni.

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

Oba enancjomery nebiwololu wiążą się w osoczu głównie z albuminami.

Wskaźnik wiązania z białkami osocza wynosi 98,1% dla nebiwololu SRRR i 97,9% dla nebiwololu RSSS. Tydzień po podaniu w moczu wydala się 38% dawki a z kałem – 48% dawki. Wydalanie w moczu nebiwololu w postaci niezmiennego wynosi poniżej 0,5% dawki.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Kroskarmeloza sodowa  
Hypromeloza 6 cps  
Celuloza mikrokryształiczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

4 lata

### **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PCV/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 100 i 500 tabletek.

Opakowania próbne: 30 tabletek (tylko w Niemczech)

Opakowania szpitalne: 500 (10x50) tabletek (tylko w Niemczech)

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**

**Torrent Pharma GmbH**  
Suedwestpark 50  
90449 Nuernberg, Niemcy

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

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

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