

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NebivoLEK 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: 142 mg laktozy jednowodnej/tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub prawie białe okrągłe tabletki o ściętych brzegach, z dwoma rowkami dzielącymi po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na ćwiartki.

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

Sposób podawania:

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

Nadciśnienie tętnicze

Dorośli

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

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze staje się zauważalne 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 w przypadku skojarzenia nebiwololu 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 potrzeby 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 nebiwololu 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 potrzeby dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Jednak ze względu na ograniczone doświadczenie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat należy zachować ostrożność i starannie kontrolować stan pacjentów.

Dzieci i młodzież

Stosowanie nebiwololu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

Przewlekła niewydolność serca

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

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

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

W przypadku 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 ustabilizować w ciągu dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia nebiwolem.

Początkowe zwiększanie dawki należy przeprowadzać następująco co 1 do 2 tygodni, zależnie od tolerancji leku przez pacjenta: 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 wynosi 10 mg nebiwololu jeden raz na dobę.

Rozpoczęcie leczenia i każdorazowe zwiększanie dawki powinno być nadzorowane przez doświadczonego lekarza przez co najmniej 2 godziny 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 uniemożliwić zastosowanie maksymalnej zalecanej dawki u wszystkich pacjentów. W razie konieczności stosowaną dawkę można również stopniowo zmniejszać i ponownie zwiększać, jeśli jest to właściwe.

W przypadku nasilenia niewydolności serca lub nietolerancji podczas stopniowego zwiększania dawki, 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 kardiogenego, objawowej bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego).

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

Nie należy nagle przerywać 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

W przypadku łagodnej do umiarkowanej niewydolności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne, gdyż zwiększanie dawki do maksymalnej dawki tolerowanej jest dokonywane indywidualnie. Brak doświadczenia 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 nebiwololu u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Stosowanie nebiwololu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Niewydolność wątroby lub zaburzenia czynności wątroby.
- Ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub stan niewyrównanej niewydolności serca, wymagający dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim.
- Zespół chorego węzła zatokowego, w tym blok zatokowo-przedsionkowy.
- Blok serca drugiego i trzeciego stopnia (bez rozrusznika).
- Skurcz oskrzeli i astma oskrzelowa w wywiadzie.
- Nieleczony guz chromochłonny (*phaeochromocytoma*).
- Kwasica metaboliczna.
- Bradykardia (czynność serca < 60 uderzeń/min przed rozpoczęciem leczenia).
- Niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe $< 90 \text{ mmHg}$).
- Ciężkie zaburzenia krążenia obwodowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Patrz także punkt 4.8.

Znieczulenie

Utrzymująca się blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko zaburzeń rytmu serca podczas wprowadzenia do znieczulenia i intubacji. W przypadku przerwania blokady receptorów beta-adrenergicznych w ramach przygotowania do zabiegu chirurgicznego, lek beta-adrenolityczny należy odstawić co najmniej 24 godziny wcześniej.

Należy zachować ostrożność w przypadku 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 niewydolnością serca 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 do 55 uderzeń/min w spoczynku i (lub) jeśli wystąpią objawy świadczące o bradykardii, dawkę leku 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 przedsionkowo-komorowym 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 wapnia typu werapamilu i diltiazemu, lekami przeciwyrytmicznymi 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. Jednak należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z cukrzycą, gdyż nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (takie jak tachykardia, kołatanie serca).

Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy tachykardii w przebiegu nadczynności tarczycy. Nagłe odstawienie leku 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 alergenry i zaostrzać przebieg reakcji anafilaktycznych.

Podczas rozpoczynania leczenia nebiwolem 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).

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować preparatu NebivoLEK.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne:

Skojarzone stosowanie nie zalecane:

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

Antagoniści wapnia typu werapamilu lub diltiazemu: 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 poprzez 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”.

Skojarzone stosowanie wymagające zachowania ostrożności:

Leki przeciwwarytmiczne klasy III (amiodaron): możliwy 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 nebiwololem.

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).

Skojarzone stosowanie do rozważenia:

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

Antagoniści wapnia 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 wpływowi 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 Ciąża i laktacja

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 wzrostu, wewnątrzmacicznym obumarciem płodu, poronieniem lub wczesnym 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 przypadku 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 okresie karmienia piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że nebiwolol przenika do mleka. Nie wiadomo, czy lek 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie badano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Badania farmakodynamiczne wykazały, że nebiwolol w dawce 5 mg nie wpływa na sprawność psychoruchową.

W przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych 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 objawy niepożądane zostały przedstawione w poniższej tabeli, zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową i według następującej częstości występowania:

Klasyfikacja układowo-narządowa	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)
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, (nasilone) chromanie przestankowe	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	skurcz oskrzeli	
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie, nudności, biegunka	niestrawność, wzdęcia, wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka rumieniowa	obrzęk naczynioruchowy, zaostrzenie łuszczycy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, obrzęk		

Następujące objawy niepożądane opisywano również w przypadku niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne: omamy, psychozy, splątanie, zimne/sine kończyny, objaw Raynauda, suchość spojówek oczu, toksyczne działanie na oczy, błony śluzowe i skórę (podobne jak w przypadku praktoleolu).

Przewlekła niewydolność serca

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

Objawy niepożądane (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 nebiwołol w porównaniu z 5,2% pacjentów otrzymujących placebo.
- Niedociśnienie ortostatyczne opisywano u 2,1% pacjentów otrzymujących nebiwołol w porównaniu z 1,0% pacjentów otrzymujących placebo.
- Nietolerancja leku występowała u 1,6% pacjentów otrzymujących nebiwołol w porównaniu z 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.
- Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia występował u 1,4% pacjentów otrzymujących nebiwołol 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.

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania nebiwololu.

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 oraz podanie węgla aktywowanego i 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 powolnym wlewie dożylnym chlorowoderek 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 podać jednocześnie z dopaminą. Jeśli to również nie przynosi oczekiwanych skutków, można rozważyć dożylne podanie glukagonu w dawce 50 do 100 µg/kg mc. W razie konieczności wstrzyknięcie można powtórzyć w ciągu godziny, a następnie (jeśli to konieczne) podać we wlewie dożylnym glukagon w dawce 70 µg/kg/godz. W wyjątkowych przypadkach bradykardii opornej na leczenie można wszczepić rozrusznik serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Beta-adrenolityki, wybiórcze.

Kod ATC: C07AB12

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

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

Nebiwolol 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 nebiwolol nie wykazuje działania alfa-adrenolitycznego.

Zarówno podczas doraźnego, jak i długotrwałego leczenia nebiwolem 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 nebiwolol zwiększa zależną od tlenu azotu reakcję naczyniową na acetylocholinę. Reakcja ta jest zmniejszona u pacjentów z dysfunkcją śródbłonna.

W badaniu śmiertelności i chorobowości, kontrolowanym placebo, z udziałem 2128 pacjentów w wieku ≥70 lat (średnio 75,2 roku) ze stabilną, przewlekłą niewydolnością serca i zmniejszoną lub

nie zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (średnia wartość LVEF: $36 \pm 12,3\%$, z następującym rozkładem: LVEF mniejsza niż 35% u 56% pacjentów, LVEF pomiędzy 35% i 45% u 25% pacjentów oraz LVEF większa niż 45% u 19% pacjentów), obserwowanych średnio przez 20 miesięcy, nebiwolol 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 okres leczenia (średni czas leczenia: 18 miesięcy). Działanie nebiwololu 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 nebiwololem obserwowano zmniejszenie częstości nagłych zgonów (4,1% vs. 6,6%, względne zmniejszenie: 38%).

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

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

U zdrowych ochotników nebiwolol nie wykazywał znaczącego działania na maksymalną wydolność wysiłkową lub wytrzymałość.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Obydwa enancjomery nebiwololu są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Pokarm nie wpływa na wchłanianie nebiwololu, dlatego lek można podawać podczas posiłków lub między posiłkami. Nebiwolol jest w znacznym stopniu metabolizowany, częściowo z wytworzeniem czynnych hydroksymetabolitów. Nebiwolol 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 w przypadku stosowania tej samej dawki, maksymalne stężenie nebiwololu w osoczu w postaci niezmienionej jest około 23 razy większe u osób o wolnym metabolizmie w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie. W przypadku uwzględnienia postaci niezmienionej leku oraz czynnych metabolitów, 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 do 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 równowagi dynamicznej 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.

Obydwa enancjomery nebiwololu związane są w osoczu głównie z albuminami.

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

Po tygodniu od podania leku 38% dawki jest wydalone w moczu, a 48% z kałem. Wydalenie w moczu niezmienionego nebiwololu wynosi mniej niż 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 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, po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 i 500 tabletek

Butelka HDPE z zakrętką PE z zabezpieczeniem gwarancyjnym.
Wielkość opakowań: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

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**