



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NEBILET; 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka produktu leczniczego NEBILET zawiera 5 mg nebiwololu (*Nebivololum*), co odpowiada 5,45 mg chlorowodorku nebiwololu, 2,5 mg SRRR-nebiwololu (lub d-nebiwololu) i 2,5 mg RSSS-nebiwololu (lub l-nebiwololu).
Substancje pomocnicze: między innymi laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe, okrągłe, z dwoma rowkami dzielącymi.
Tabletki można podzielić na równe cztery części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Przewlekła niewydolność serca (CHF)

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

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Nadciśnienie tętnicze

Dawkowanie u dorosłych

Dawka dobową wynosi 5 mg nebiwololu (1 tabletka). Zalecane jest przyjmowanie produktu o stałej porze.

Tabletki mogą być przyjmowane w trakcie posiłku.

Efekt hipotensyjny jest widoczny po 1-2 tygodniach leczenia. W rzadkich przypadkach, efekt optymalny jest uzyskiwany po 4 tygodniach.

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym z innymi lekami hipotensyjnymi

Możliwe jest stosowanie leków beta-adrenolitycznych w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami hipotensyjnymi. Jak dotąd, addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe obserwowano jedynie podczas jednoczesnego stosowania 5 mg nebiwololu z 12,5 mg do 25 mg hydrochlorotiazydu.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

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

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z niewydolnością lub zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Z tego powodu stosowanie nebiwololu w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana początkowa dawka dobową nebiwololu wynosi 2,5 mg. W razie potrzeby dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Natomiast, uwzględniając ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, należy zachować szczególną ostrożność w czasie leczenia pacjentów w tej grupie wiekowej. Pacjenci powinni znajdować się pod ścisłą kontrolą.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

Brak danych dotyczących stosowania produktu u dzieci i młodzieży. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu w tych grupach wiekowych.

Przewlekła niewydolność serca

Leczenie wyrównanej przewlekłej niewydolności serca należy rozpocząć od stopniowego zwiększania dawki, aż do uzyskania optymalnej dla pacjenta, indywidualnej dawki podtrzymującej.

Wyrównana przewlekła niewydolność serca, wyłączając ostrą niewydolność, powinna być zdiagnozowana w okresie sześciu tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. Zaleca się, by lekarz prowadzący miał doświadczenie w prowadzeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

U pacjentów leczonych lekami działającymi na układ krążenia, w tym diuretykami i (lub) digoksyną, i (lub) inhibitorami konwertazy angiotensyny, i (lub) antagonistami receptora angiotensyny II, dawkowanie powyższych leków należy ustabilizować w okresie dwóch tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia produktem NEBILET.

Początkowe zwiększanie dawki powinno odbywać się według poniższego schematu w odstępach 1-2 tygodni, stosownie do indywidualnej tolerancji wykazywanej przez pacjenta:

dawkę 1,25 mg nebiwololu należy zwiększać do 2,5 mg nebiwololu raz na dobę, następnie do 5 mg raz na dobę, aż do 10 mg raz na dobę.

Maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg nebiwololu podawanego jeden raz na dobę.

Rozpoczęcie leczenia i każdorazowe zwiększenie dawki powinno być prowadzone pod nadzorem doświadczanego lekarza przez okres, co najmniej, 2 godzin, aby mieć pewność, że stan kliniczny pacjenta pozostaje stabilny (ze szczególnym uwzględnieniem parametrów ciśnienia krwi, tętna, zaburzeń przewodzenia, nasilenia objawów niewydolności serca).

Wystąpienie objawów niepożądanych może uniemożliwić leczenie maksymalną zalecaną dawką. W razie potrzeby, osiągniętą dawkę można też stopniowo zmniejszać, a następnie wprowadzić ją ponownie, o ile postępowanie takie zostanie uznane za właściwe.

Podczas zwiększania dawki, w przypadku nasilenia się objawów niewydolności serca lub wystąpienia nietolerancji produktu, zaleca się najpierw zmniejszenie dawki nebiwololu lub, w razie konieczności, natychmiastowe odstawienie leku (w przypadku ciężkiego niedociśnienia, nasilenia objawów niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsu kardiogennego, objawowej bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego).

Leczenie wyrównanej, przewlekłej niewydolności serca nebiwolelem jest zazwyczaj długotrwałe.

Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia nebiwolelem, gdyż może być to przyczyną przejściowego nasilenia się objawów niewydolności serca. W razie konieczności przerwania leczenia, dawkę powinno się zmniejszać stopniowo o połowę, w odstępach tygodniowych.

Tabletki można przyjmować razem z posiłkiem.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek, nie jest konieczne modyfikowanie dawki, gdyż jej zwiększanie do maksymalnie tolerowanej jest ustalane indywidualnie. Z uwagi na

brak doświadczeń w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 250 \mu\text{mol/l}$), nie zaleca się stosowania nebiwololu w tej grupie pacjentów.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Z uwagi na ograniczone dane dotyczące podawania nebiwololu pacjentom z niewydolnością wątroby, stosowanie produktu NEBILET w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie jest wymagane modyfikowanie dawki, gdyż zwiększanie dawki do maksymalnie tolerowanej jest ustalane indywidualnie.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

Z uwagi na brak badań u dzieci i młodzieży, nie zaleca się stosowania produktu NEBILET w tych grupach wiekowych.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład produktu NEBILET;
- Niewydolność lub zaburzenie czynności wątroby;
- Ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub epizody dekompensacji niewydolności serca wymagające leczenia dożylnego lekami inotropowymi.

Dodatkowo, tak jak w przypadku stosowania innych leków beta-adrenolitycznych, produkt NEBILET jest przeciwwskazany w przypadku:

- wstrząsu kardiogenego,
- nie leczonej niewydolności serca,
- zespołu chorego węzła zatokowego, w tym bloku zatokowo-przedsionkowego,
- bloku przedsionkowo-komorowego II i III⁰,
- stanów skurczowych oskrzeli lub astmy oskrzelowej w wywiadzie,
- nie leczonego guza chromochłonnego nadnerczy,
- kwasicy metabolicznej,
- bradykardii (tętno < 60 uderzeń / min. przed rozpoczęciem leczenia),
- niedociśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe $< 90 \text{ mm Hg}$),
- ciężkich zaburzeń krążenia obwodowego.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Patrz również punkt 4.8.

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

Znieczulenie ogólne

Utrzymanie blokady receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko arytmii w czasie wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji. W razie potrzeby przerwania blokady receptorów beta-adrenergicznych, w celu przygotowania pacjenta do zabiegu chirurgicznego, należy przerwać podawanie leków beta-adrenolitycznych przynajmniej 24 godziny przed zabiegiem.

Zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania niektórych środków znieczulających mających depresyjny wpływ na mięsień sercowy, takich jak: cyklopropan, eter lub trichloroetylen. W celu przeciwdziałania wystąpieniu reakcji ze strony układu przywspółczulnego (nerw błędny), należy podać dożylnie atropinę.

Układ sercowo-naczyniowy

Zasadniczo, nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nie leczoną zastoinową niewydolnością serca.

Jeżeli wystąpi konieczność przerwania stosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, od leczenia należy odstępować stopniowo zmniejszając dawkę w okresie, np.: 1-2 tygodni. W razie konieczności, zaleca się w tym czasie wprowadzenie odpowiedniego leczenia zapobiegającego zaostrzeniu się objawów dławicy piersiowej.

Leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać bradykardię: w przypadku, gdy tętno spoczynkowe pacjenta wynosi poniżej 50-55 uderzeń na minutę i (lub) wystąpią objawy związane z bradykardią, dawkę należy zmniejszyć.

Zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych u:

- pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynaud'a, chromanie przestankowe) z uwagi na możliwość zaostrzenia się objawów chorobowych;
- pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym (I^0) z powodu ujemnego wpływu na czas przewodzenia (ujemny efekt dromotropowy);
- pacjentów z dławicą Prinzmetal'a z uwagi na możliwość wystąpienia ryzyka skurczu tętnic wieńcowych spowodowanego pobudzeniem receptorów alfa; leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać liczbę napadów dławicy piersiowej i wydłużać czas jej trwania.

Zasadniczo, nie zaleca się łączenia nebiwololu z antagonistami kanału wapniowego typu werapamil i diltiazem, jak również z lekami antyarytmicznymi klasy I oraz lekami hipotensyjnymi działającymi ośrodkowo. Szczegółowe informacje, patrz punkt 4.5.

Metabolizm i układ hormonalny

Produkt NEBILET nie wpływa na stężenie glukozy u pacjentów chorych na cukrzycę. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów, ponieważ nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatanie serca).

Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy nadczynności tarczycy (tachykardia). Nagłe przerwanie stosowania produktu NEBILET może nasilić te objawy.

Układ oddechowy

Zaleca się ostrożne stosowanie leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami układu oddechowego, ponieważ leki te mogą prowadzić do nasilenia skurczu dróg oddechowych.

Inne

Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie mogą być leczeni lekami beta-adrenolitycznymi jedynie po dokładnej ocenie możliwości ich zastosowania.

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

Nie zaleca się stosowania produktu u dzieci.

Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwololem wymaga regularnego monitorowania. Dawkowanie i sposób podawania leku, patrz punkt 4.2. Nie powinno się nagle przerywać leczenia, o ile nie jest to wyraźnie wskazane. Dalsze informacje, patrz punkt 4.2.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany przez pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami: nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne:

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

Połączenia nie zalecane

Leki antyarytmiczne klasy I (chinidyna, hydrochinidyna, cibenzolina, flekainid, disopiramid, lidokaina, meksyletyna, propafenon): możliwy wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększenie negatywnego działania inotropowego (patrz punkt 4.4).

Antagoniści kanału wapniowego typu werapamil/diltiazem: negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylne podanie werapamilu pacjentom stosującym leki beta-adrenolityczne może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego i bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4).

Ośrodkowo działające leki hipotensyjne (klonidyna, guanfacin, moksonidyna, metyldopa, rilmenidyna): równoczesne stosowanie ośrodkowo działających leków hipotensyjnych może nasilać objawy niewydolności serca poprzez zmniejszenie ośrodkowego napięcia współczulnego (zmniejszenie częstości tętna i rzutu serca, rozszerzenie naczyń) (patrz punkt 4.4). Nagłe przerwanie stosowania leku, szczególnie w przypadku wcześniejszego odstawienia leku blokującego receptory beta-adrenergiczne, może zwiększać ryzyko "nadciśnienia z odbicia".

Połączenia stosowane ostrożnie

Leki antyarytmiczne klasy III (amiodaron): możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki anestetyczne - lotne pochodne fluorowcowane: jednoczesne stosowanie antagonistów receptorów beta-adrenergicznych i leków anestetycznych może łagodzić odruchową tachykardię i zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4). Jako zasadę ogólną trzeba przyjąć, że należy unikać nagłego przerwania stosowania leku blokującego receptory beta-adrenergiczne. Należy poinformować lekarza anestezjologa, że pacjent jest leczony produktem NEBILET.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: pomimo, że nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy, to jednoczesne stosowanie leków z tej grupy z produktem NEBILET może maskować niektóre objawy hipoglikemii (kołatanie serca, tachykardia).

Połączenia do rozważenia

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

Antagoniści wapnia w rodzaju dihydropirydyny (amlodypina, felodypina, lacydypina, nifedypina, nikardypina, nimodypina, nitrendypina): u pacjentów z niewydolnością serca, jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego. Nie można również wykluczyć zwiększenia ryzyka dalszego upośledzenia zdolności pompowania przez komorę.

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

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

Leki sympatykomimetyczne: jednoczesne stosowanie może przeciwdziałać działaniu antagonistów receptorów beta-adrenergicznych. Leki beta-adrenergiczne mogą prowadzić do niepowstrzymanej aktywności alfa-adrenergicznej leków sympatykomimetycznych z działaniem, zarówno alfa-, jak i beta-adrenergicznym (ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, ciężkiej bradykardii i bloku serca).

Interakcje farmakokinetyczne:

Ze względu na to, że metabolizm nebiwololu obejmuje izoenzym CYP2D6, jednoczesne podawanie z substancjami hamującymi aktywność tego enzymu, a w szczególności paroksetyną, fluoksetyną, tiorydazyną i chinidyną, może prowadzić do zwiększenia stężenia nebiwololu w osoczu, co wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia nadmiernej bradykardii i działań niepożądanych. Jednoczesne stosowanie z cymetydyną powoduje zwiększenie stężenia nebiwololu w osoczu, bez wpływu na działanie kliniczne. Jednoczesne zastosowanie z ranitydyną nie miało wpływu na

farmakokinetykę nebiwololu. Możliwa jest ordynacja jednoczesnego stosowania leku NEBILET i leków zobojętniających kwasy żołądkowe pod warunkiem, że produkt NEBILET jest przyjmowany z posiłkiem, a lek zobojętniający - pomiędzy posiłkami.

Jednoczesne zastosowanie nebiwololu z nikardypiną powodowało niewielkie zwiększenie stężenia obu leków w osoczu, bez wpływu na działanie kliniczne. Jednoczesne podanie alkoholu, furosemidu lub hydrochlorotiazydu nie miało wpływu na farmakokinetykę nebiwololu. Nebiwolol nie ma wpływu ani na farmakokinetykę, ani na farmakodynamikę warfaryny.

4.6. Ciąża i laktacja

Stosowanie podczas ciąży

Nebiwolol wykazuje działanie farmakologiczne, które może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) płód/novorodka. Leki beta-adrenolityczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może spowodować wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, poronienie lub poród przedwczesny. Działania niepożądane (np.: hipoglikemia i bradykardia) mogą wystąpić u płodu i noworodka. Jeżeli stosowanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne jest konieczne, należy wybrać leki selektywnie blokujące receptory β_{1} -adrenergiczne.

Nebiwololu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jego zastosowanie jest konieczne. Jeżeli leczenie nebiwolem jest konieczne, należy monitorować przepływ krwi przez macicę i łożysko oraz wzrost płodu. W przypadku wystąpienia szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub płód, należy rozważyć leczenie alternatywne. Noworodki po urodzeniu muszą znajdować się pod ścisłą kontrolą. Objawy hipoglikemii i bradykardii najczęściej występują w ciągu pierwszych trzech dni.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie nebiwololu do mleka samic. Nie wiadomo, czy nebiwolol przenika do mleka kobiecego. Większość leków beta-adrenolitycznych, a zwłaszcza związki lipofilne, do których należy także nebiwolol i jego aktywne metabolity, przenika w zmiennych ilościach do mleka kobiecego.

W związku z tym nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania nebiwololu.

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

Nie przeprowadzono dotychczas badań dotyczących wpływu produktu NEBILET na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych. Badania farmakodynamiczne wykazały, że produkt NEBILET nie wpływa na czynności psychomotoryczne. Pacjenci stosujący produkt NEBILET, w trakcie prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, powinni wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy i zmęczenia.

4.8. Działania niepożądane

Ze względu na różnice w chorobach podstawowych, działania niepożądane podano osobno dla nadciśnienia tętniczego i przewlekłej niewydolności serca.

Nadciśnienie tętnicze

Zgłoszone działania niepożądane, sklasyfikowane według układów i narządów oraz częstości ich występowania, które w większości mają charakter łagodny lub umiarkowany, umieszczono w tabeli poniżej:

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do < 1/10)	Niezbyst często ($\geq 1/1\,000$ do $\leq$ 1/100)	Bardzo rzadko ($\leq 1/10\,000$)	Nie znana
Zaburzenia układu immunologicznego				Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość

Zaburzenia psychiczne		Koszmary senne, depresja		
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle i zawroty głowy, parestezje		omdlenie	
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca		Bradykardia, niewydolność serca, zwolnienie przewodzenia i (lub) bloki przedsionkowo- komorowe		
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze, wystąpienie i (lub) nasilenie chromania przestankowego		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Skurcz oskrzeli		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, nudności, biegunka	Dyspepsja, wzdęcia, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka, rumień skóry	Nasilenie objawów łuszczycy	
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi		Impotencja		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, obrzęki			

Ponadto, podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, obserwowano następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, dezorientację, omdlenie i (lub) zasinienie kończyn, zespół Raynaud'a, suchość spojówek, oraz zespół oczno-słuzówkowo-skórny typowy dla praktololu.

Przewlekła niewydolność serca

Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pochodzą z jednego badania klinicznego z zastosowaniem placebo, w którym wzięło udział 1067 pacjentów otrzymujących nebiwolol oraz 1061 pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym, łącznie 449 pacjentów leczonych nebiwololem (42,1%) zgłaszało działania niepożądane z co najmniej prawdopodobnym związkiem przyczynowo-skutkowym, wobec 334 pacjentów otrzymujących placebo (31,5%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących nebiwolol były bradykardia i zawroty głowy występujące u około 11% pacjentów. U pacjentów otrzymujących placebo odsetek powyższych reakcji wynosił odpowiednio około 2% i 7%. Zgłaszano następujące działania niepożądane (przynajmniej prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy z działaniem leku), które zostały uznane za szczególnie znaczące podczas leczenia przewlekłej niewydolności serca:

- Nasilenie objawów niewydolności serca wystąpiło u 5,8 % pacjentów leczonych nebiwololem wobec 5,2% pacjentów otrzymujących placebo.

- Hipotensja ortostatyczna była zgłaszana przez 2,1% pacjentów leczonych nebiwololem wobec 1,0% pacjentów otrzymujących placebo.
 - Nietolerancja leku wystąpiła u 1,6% pacjentów leczonych nebiwololem wobec 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.
 - Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił u 1,4% pacjentów leczonych nebiwololem wobec 0,9% pacjentów otrzymujących placebo.
- Obrzęk kończyn dolnych zgłaszany był przez 1,0% pacjentów leczonych nebiwololem wobec 0,2% pacjentów otrzymujących placebo.

4.9. Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania nebiwololu.

Objawy przedawkowania

Objawy przedawkowania leków beta-adrenolitycznych są następujące: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli oraz ostra niewydolność serca.

Leczenie przedawkowania

W przypadku przedawkowania lub reakcji nadwrażliwości, pacjent powinien znajdować się pod ścisłą obserwacją na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi. Wchłanianiu produktu pozostającego w przewodzie pokarmowym można zapobiec stosując płukanie żołądka oraz podawanie węgla aktywowanego i środków przeczyszczających. Może okazać się konieczne zastosowanie sztucznego oddychania. Zalecane jest podawanie atropiny lub metyloatropiny w celu zwalczania bradykardii lub nasilonej wagotonii (pobudzenia nerwu błędnego). Obniżenie ciśnienia i wstrząs należy leczyć przetaczaniem osocza lub podawaniem produktów krwiozastępczych oraz, w razie potrzeby, podawaniem katecholamin. Blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych można przeciwdziałać podając w powolnym wlewie dożylnym chlorowodorek izoprenaliny, rozpoczynając od dawki około 5 µg/min, lub dobutaminy, rozpoczynając od dawki około 2,5 µg/min, aż do uzyskania pożądanego działania. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie można podać izoprenalinę jednocześnie z dopaminą. W przypadku, gdy powyższe sposoby okażą się nieskuteczne, należy rozważyć dożylną podanie glukagonu w dawce 50-100 µg/kg mc. W razie konieczności dawkę można powtórzyć po upływie 1 godziny lub później oraz, jeśli okaże się to niezbędne, podać glukagon we wlewie dożylnym w dawce 70 µg/kg mc/godz. W skrajnych przypadkach bradykardii odpornej na leczenie farmakologiczne może okazać się konieczne wszczęcie stymulatora serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki beta-adrenolityczne, selektywne. Kod ATC: C07AB12.

Nebiwolol jest racematem dwóch enancjomerów nazwanych SRRR nebiwolol (lub d-nebiwolol) i RSSS nebiwolol (lub l-nebiwolol). Produkt wykazuje dwa działania farmakologiczne:

- Nebiwolol jest kompetycyjnym i wybiórczym lekiem beta-adrenolitycznym: działanie to jest przypisywane enancjomerowi SRRR (d-enancjomer).
- Wykazuje łagodne działanie rozszerzające naczynia, które wynika z oddziaływania na tor przemian metabolicznych L-arginina/tlenek azotu.

Pojedyncze dawki oraz długotrwałe leczenie nebiwololem powoduje zwolnienie czynności serca i obniżenie ciśnienia krwi w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego, zarówno u osób z prawidłowym ciśnieniem, jak i z nadciśnieniem tętniczym. Działanie hipotensyjne utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Stosowanie dawek leczniczych nie wywołuje antagonizmu alfa-adrenergicznego.

Zarówno w czasie krótkotrwałego, jak i długotrwałego leczenia nebiwololem, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodzi do zmniejszenia obwodowego oporu naczyniowego. Pomimo zwolnienia czynności serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca w spoczynku i w czasie wysiłku może być ograniczone przez zwiększenie objętości wyrzutowej. Kliniczne znaczenie tych różnic hemodynamicznych, w porównaniu z innymi antagonistami receptorów β_1 , nie jest w pełni poznane.

U pacjentów z dysfunkcją śródbłónka dochodzi do zmniejszenia odpowiedzi na acetylocholinę. Nebiwołol nasila, zależnie od tlenu azotu, rozszerzenie naczyń w odpowiedzi na acetylocholinę (ACh) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

W kontrolowanym placebo badaniu śmiertelności-chorobowości przeprowadzonym na 2128 pacjentach w wieku ≥ 70 lat (mediana wieku 75,2 lat) z wyrównaną przewlekłą niewydolnością serca, z upośledzeniem lub bez upośledzenia frakcji wyrzutowej lewej komory (średnia LVEF: $36 \pm 12,3\%$, z następującym rozkładem: LVEF poniżej 35% u 56% pacjentów, LVEF pomiędzy 35% a 45% u 25% pacjentów i LVEF powyżej 45% u 19% pacjentów), obserwowanych średnio przez okres 20 miesięcy, nebiwołol podawany jako uzupełnienie terapii standardowej znacząco przedłużał czas do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z powodów krążeniowych (pierwotny punkt końcowy dla skuteczności), ze spadkiem względnego ryzyka o 14% (spadek bezwzględny: 4,2%). Taki spadek ryzyka występował po 6 miesiącach leczenia i utrzymywał się przez cały okres terapii (mediana czasu: 18 miesięcy). Wpływ nebiwołolu był niezależny od wieku, płci i frakcji wyrzutowej lewej komory badanej populacji. Korzystny wpływ na parametr śmiertelności ze wszystkich powodów nie osiągnął znamienności statystycznej w odniesieniu do placebo (bezwzględny spadek: 2,3%). U pacjentów leczonych nebiwololem obserwowano spadek częstości występowania nagłych zgonów sercowych (4,1% wobec 6,6%, względny spadek 38%).

Badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach dowiodły, że produkt NEBILET nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej.

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

W badaniach u zdrowych ochotników, nebiwołol nie wykazywał znaczącego wpływu na maksymalną wydolność wysiłkową i wytrzymałość.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Oba enancjomery nebiwołolu są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie nebiwołolu; produkt może być przyjmowany w czasie lub między posiłkami. Nebiwołol jest całkowicie metabolizowany, częściowo do aktywnych pochodnych hydroksylowych. Nebiwołol jest metabolizowany w procesach alicyklicznej i aromatycznej hydroksylacji, poprzez N-dealkilację oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym; ponadto, z pochodnych hydroksylowych powstają glukuronidy. Metabolizm nebiwołolu przez aromatyczną hydroksylację jest zależny od polimorfizmu genetycznego enzymu CYP2D6. Dostępność biologiczna nebiwołolu po podaniu doustnym wynosi około 12% u osób z szybkim metabolizmem i jest niemal całkowita u osób z wolnym metabolizmem. W stanie stacjonarnym i po zastosowaniu takich samych dawek, maksymalne stężenie nie zmienionego nebiwołolu w osoczu jest ok. 23 razy większe u osób wolno metabolizujących w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie. Jeżeli uwzględni się produkt w postaci nie zmienionej oraz jego aktywne metabolity, różnica stężeń w osoczu pomiędzy obiema grupami, z uwzględnieniem postaci nie zmienionej oraz metabolitów, jest 1,3-1,4 krotnie większa. Z powodu różnej szybkości metabolizmu, dawki nebiwołolu należy ustalać indywidualnie, w zależności od potrzeb pacjenta: osoby z wolnym metabolizmem mogą wymagać stosowania mniejszych dawek. U osób z szybkim metabolizmem okres półtrwania w fazie eliminacji enancjomerów nebiwołolu wynosi średnio 10 godzin. U osób z wolnym metabolizmem jest od 3 do 5 razy dłuższy. U osób z szybkim metabolizmem stężenie enancjomeru RSSS w osoczu jest nieco większe od stężenia enancjomeru SRRR. Różnica ta jest większa u osób wolno metabolizujących. U osób z szybkim metabolizmem okres półtrwania w fazie eliminacji hydroksylowych metabolitów obu enancjomerów wynosi średnio 24 godziny. Jest on około dwa razy dłuższy u osób z wolnym metabolizmem.

U większości pacjentów szybko metabolizujących stan stacjonarny w osoczu jest osiągany w ciągu 24 godzin, a hydroksylowych metabolitów w ciągu kilku dni.
Stężenie nebiwololu w osoczu jest proporcjonalne do dawek w zakresie 1-30 mg. Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę nebiwololu.
Oba enancjomery w osoczu wiążą się głównie z albuminami.
Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 98,1% dla SRRR nebiwololu i 97,9% dla RSSS nebiwololu.
Tydzień po podaniu produktu, 38% podanej dawki wydala się z moczem, a 48% z kałem. Wydalanie przez nerki nie zmienionego nebiwololu wynosi poniżej 0,5% podanej dawki.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, uzyskane na podstawie przeprowadzonych badań dotyczących genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, kroskarmeloza sodowa, hypromeloza, polisorbát 80, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna uwodniona, magnezu stearynian, woda oczyszczona.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Bez szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 7 lub 28 tabletek.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Berlin-Chemie AG
(Menarini Group)
Glienicke Weg 125
12489 Berlin, Niemcy

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr 4040

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

05.03.1999

30.04.2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -12- 0 8