

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nebicard, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 10 mg nebiwololu (*Nebivololum*), co odpowiada 10,90 mg nebiwololu chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 171,92 mg laktozy jednowodnej w 1 tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub prawie białe tabletki o średnicy 4,1 mm ± 0,3 mm, okrągłe, dwuwypukłe, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletki 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 uzupełnienie standardowej terapii u pacjentów w podeszłym wieku (70 lat lub więcej).

Choroba wieńcowa

Leczenie objawowej stabilnej choroby wieńcowej

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Dorośli

Dawka wynosi pół tabletki (5 mg) na dobę, najlepiej przyjmowane codziennie o tej samej porze.

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 leku Nebicard 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 (takiej dawki nie można uzyskać za pomocą tabletki produktu Nebicard o mocy 10 mg – należy stosować inne produkty lub produkt Nebicard o mocy 5 mg, którego tabletkę można podzielić na dwie dawki po 2,5 mg). 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 Nebicard 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 (takiej dawki nie można uzyskać za pomocą tabletki produktu Nebicard o mocy 10 mg – należy stosować inne produkty lub produkt Nebicard o mocy 5 mg, którego tabletkę można podzielić na dwie dawki po 2,5 mg). W razie potrzeby dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Jednocześnie, ze względu na ograniczone doświadczenie u osób w wieku powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność i ściśle obserwować pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Nebicard u dzieci i młodzieży, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Przewlekła niewydolność serca

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

Pacjenci powinni mieć stabilną przewlekłą niewydolność serca, bez ostrej niewydolności serca, 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 lekiem Nebicard.

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 (takich dawek nie można uzyskać za pomocą tabletki produktu Nebicard o mocy 10 mg – należy stosować inne produkty lub produkt Nebicard o mocy 5 mg, którego tabletkę można podzielić na dwie dawki po 2,5 mg lub cztery dawki po 1,25 mg), 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 doświadczanego lekarza, przez okres trwający co najmniej 2 godziny, aby upewnić się, że stan kliniczny pacjenta pozostaje stabilny (zwłaszcza ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, brak zaburzeń przewodzenia i objawów nasilenia niewydolności serca).

Wystąpienie działań niepożądanych może uniemożliwiać 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, objawowej bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego).

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca nebiwolelem jest zwykle leczeniem długotrwałym.

Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia nebiwolelem, ponieważ może to prowadzić do przemijającego nasilenia niewydolności serca. Jeśli przerwanie leczenia jest konieczne, dawka powinna być zmniejszana 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 $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Dlatego nie zaleca się stosowania nebiwolelu u tych pacjentów.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Nebicard 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 przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nebiwolelu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania leku Nebicard u dzieci i młodzieży.

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 leku przez pacjenta: 1,25 mg nebiwolelu, zwiększyć do 2,5 mg nebiwolelu raz na dobę (takich dawek nie można uzyskać za pomocą tabletki produktu Nebicard o mocy 10 mg – należy stosować inne produkty lub produkt Nebicard o mocy 5 mg, którego tabletkę można podzielić na dwie dawki po 2,5 mg lub cztery dawki po 1,25 mg), następnie do 5 mg raz na dobę i następnie do 10 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg nebiwolelu 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 $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Dlatego stosowanie nebiwolelu u tych pacjentów nie jest zalecane.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Nebicard 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 przeprowadzono badań nad lekiem u dzieci i młodzieży. Z tego względu stosowanie leku Nebicard u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niewydolność 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 beta-adrenolitycznych, produkt Nebicard jest przeciwwskazany w przypadku:

- zespołu chorego węzła zatokowego, w tym bloku zatokowo-przedsionkowego,
- bloku przedsionkowo-komorowego II i III stopnia (bez wszczepionego stymulatora),
- stanów skurczowych oskrzeli lub astmy oskrzelowej w wywiadzie,
- nielezonego guza chromochłonnego nadnerczy,
- kwasicy metabolicznej,
- bradykardii (częstość pracy serca < 60 skurczów na minutę przed rozpoczęciem leczenia),
- niedociśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg),
- ciężkich zaburzeń krążenia obwodowego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Patrz również punkt 4.8. Działania niepożądane

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. W celu przeciwdziałania wystąpieniu reakcji z nerwu błędnego, należy podać dożylnie atropinę.

Układ sercowo-naczyniowy

Zasadniczo nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nieleczoną zastoinową niewydolnością serca, dopóki ich stan nie zostanie ustabilizowany .

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczenie lekiem beta-adrenolitycznym należy odstawić stopniowo, to jest w okresie 1-2 tygodni. W razie konieczności należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostrzeniu się dławicy piersiowej.

Leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać bradykardię – jeśli czynność serca w spoczynku wyniesie poniżej 50-55 skurczów na minutę i (lub) wystąpią objawy związane z bradykardią, dawkę należy zmniejszyć.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjentów:

- z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynaud'a, chromanie przestankowe), ponieważ mogą się one nasilić;

- z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia, z powodu ujemnego wpływu leków beta-adrenolitycznych na czas przewodzenia;
- z dławicą Prinzmetala, z powodu niehamowanego skurczu tętnic wieńcowych na skutek pobudzenia receptorów alfa-adrenergicznych - leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać liczbę napadów dławicowych i wydłużać czas ich trwania.

Zasadniczo nie zaleca się jednoczesnego stosowania nebiwololu z antagonistami wapnia typu werapamilu i diltiazemu, jak również z lekami przeciwaritmicznymi klasy I oraz lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo - szczególne informacje, patrz punkt 4.5.

Metabolizm / układ wewnętrzwydzielniczy

Nebicard nie wpływa na stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą. 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 Nebicard może nasilić te objawy.

Układ oddechowy

Należy ostrożnie stosować leki beta-adrenolityczne u pacjentów z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc, ponieważ leki te mogą nasilać skurcz 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.

Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwololem wymaga monitorowania stanu pacjenta. 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.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną i dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Poniższe interakcje dotyczą wszystkich leków beta-adrenolitycznych.

Niezalecane leczenie skojarzone:

Leki przeciwaritmiczne klasy I (chinidyna, hydrochinidyna, cybenzolina, flekainid, dyzopiramid, lidokaina, meksyletyna, propafenon): możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz nasilenie działania inotropowego ujemnego (patrz punkt 4.4).

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

Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym (klonidyna, guanfacyna, moksonidyna, metylodopa, rylmenidyna): jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ośrodkowym może nasilać objawy niewydolności serca poprzez zmniejszenie ośrodkowego napięcia współczulnego (zmniejszenie częstości tętna i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń

krwionośnych) (patrz punkt 4.4). Nagłe przerwanie stosowania leku, szczególnie przed odstawieniem leku blokującego receptory beta-adrenergiczne, może zwiększyć ryzyko „nadciśnienia z odbicia”.

Leczenie skojarzone, które należy stosować ostrożnie:

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

Środki do znieczulenia ogólnego - halogenowe środki wziewne: stosowanie beta-adrenolityków i leków znieczulających może osłabiać odruchową tachykardię i zwiększać ryzyko niedociśnienia (patrz punkt 4.4). Jako zasadę ogólną trzeba przyjąć, że należy unikać nagłego przerwania stosowania beta-adrenolityków. Należy poinformować lekarza anestezjologa, że pacjent jest leczony produktem Nebicard.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: mimo że nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy, jego jednoczesne stosowanie może maskować niektóre objawy hipoglikemii (kołatanie serca, tachykardia).

Baklofen (lek zmniejszający napięcie mięśni), amifostyna (przeciwnowotworowy lek wspomagający): jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi prawdopodobnie nasila obniżenie 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 z zastosowaniem nebiwololu nie wykazały interakcji z glikozydami naparstnicy. Nebiwolol nie wpływa na kinetykę digoksyny.

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

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

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

Leki sympatykomimetyczne: jednoczesne stosowanie może osłabiać działanie beta-adrenolityków. Leki beta-adrenolityczne mogą prowadzić do niehamowanej aktywności sympatykomimetycznej leków o działaniu adrenomimetycznym, zarówno na receptory alfa- jak i beta-adrenergiczne (ryzyko nadciśnienia, ciężkiej bradykardii i bloku serca).

Interakcje farmakokinetyczne

Ponieważ metabolizm nebiwololu odbywa się za pośrednictwem izoenzymu CYP2D6, jednoczesne podawanie z substancjami hamującymi aktywność tego enzymu, a w szczególności z paroksetyną, fluoksetyną, tiorydazyną i chinidyną, może prowadzić do zwiększenia stężenia nebiwololu w osoczu, co wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia nasilonej bradykardii i działań niepożądanych.

Jednoczesne stosowanie z cymetydyną powoduje zwiększenie stężenia nebiwololu w osoczu, bez wpływu na działanie kliniczne. Jednoczesne zastosowanie ranitydyny nie miało wpływu na farmakokinetykę nebiwololu. Możliwe jest jednoczesne stosowanie leku Nebicard i leków zobojętniających kwas żołądkowy, pod warunkiem, że produkt Nebicard 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 hydrochlorotiazidu nie miało wpływu na farmakokinetykę nebiwololu. Nebiwolel nie ma wpływu ani na farmakokinetykę, ani na farmakodynamikę warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nebiwolel 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 opóźnienie wzrostu, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, poronienie lub poród przedwczesny. U płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeżeli podawanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne jest konieczne, należy stosować wybiórcze beta₁- adrenolityki.

Nebiwolel nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jego zastosowanie jest konieczne. Jeżeli leczenie nebiwolelem 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 muszą znajdować się pod ścisłą kontrolą. Objawy hipoglikemii i bradykardii najczęściej występują w ciągu pierwszych trzech dób.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie nebiwololu do mleka samic. Nie wiadomo, czy nebiwolel przenika do mleka kobiecego. Większość leków beta-adrenolitycznych, zwłaszcza związki lipofilne, do których należy nebiwolel i jego czynne 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 i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Nebicard na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Badania farmakodynamiczne wykazały, że nebiwolel nie wpływa na czynności psychoruchowe. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać o możliwości 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

W tabeli poniżej przedstawiono, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, zgłoszone działania niepożądane. W większości przypadków działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane.

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		koszmary senne, depresja		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty		omdlenie	

	głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezja			
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca		bradykardia, niewydolność serca, zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego i (lub) 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	zaparcie, nudności, biegunka	niestrawność, wzdęcie, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka rumieniowa	nasilenie łuszczycy	pokrzywka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, obrzęk			

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

Przewlekła niewydolność serca

Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pochodzą z jednego badania klinicznego kontrolowanego placebo, w którym wzięło udział 1067 pacjentów otrzymujących nebiwolol oraz 1061 pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym, łącznie 449 pacjentów leczonych nebiwolem (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, oba występujące u około 11% pacjentów. U pacjentów otrzymujących placebo odsetek powyższych reakcji wynosił odpowiednio około 2% i 7%.

Zgłaszano następującą częstość występowania działań niepożądanych (przynajmniej prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem leku), które uznano za specyficznie związane z leczeniem przewlekłej niewydolności serca:

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

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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania nebiwololu.

Objawy

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

Leczenie

W przypadku przedawkowania lub reakcji nadwrażliwości, pacjenta należy poddać ścisłej obserwacji i leczeniu na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi. Wchłanianiu leku pozostającego w przewodzie pokarmowym można zapobiec wykonując płukanie żołądka oraz podając węgiel aktywny i środki przeczyszczające. 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 powolnej infuzji dożylniej izoprenaliny chlorowodorek, 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. Jeśli 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 będzie to konieczne, można podawać glukagon w infuzji dożylniej w dawce 70 µg/kg/godzinę. W skrajnych przypadkach bradykardii odpornej na leczenie farmakologiczne może być konieczne wszczęcie rozrusznika serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki

Kod ATC: C07AB12

Nebivolol jest mieszaniną racemiczną dwóch enancjomerów: nebiwololu SRRR (lub d-nebiwololu) i nebiwololu RSSS (lub l-nebiwololu). Produkt leczniczy wykazuje dwojakie działanie 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 jest pozbawiony antagonizmu wobec receptorów alfa-adrenergicznych.

Zarówno w czasie krótkotrwałego, jak i przewlekłego leczenia nebiwolem 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 lekami blokującymi receptory beta₁-adrenergiczne.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nebiwolol nasila zależną od tlenku azotu reakcję naczyń krwionośnych na acetylocholinę (ACh), która jest zmniejszona u pacjentów z zaburzeniami czynności śródbłonka.

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 istotnie wydłużyło czas 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 nebiwolem 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, 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

Wchłanianie

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.

Dystrybucja

Oba enancjomery nebiwololu 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.

Objętość dystrybucji wynosi od 10,1 do 39,4 l/kg.

Metabolizm

Nebiwolol jest w dużym stopniu metabolizowany, częściowo do czynnych hydroksymetabolitów.

Nebiwolol jest metabolizowany poprzez alicykliczną i aromatyczną hydroksylację, N-dealkilację oraz sprzężanie z kwasem glukuronowym; dodatkowo powstają glukuronidy hydroksymetabolitów.

Metabolizm nebiwololu poprzez aromatyczną hydroksylację podlega genetycznemu polimorfizmowi procesów oksydacyjnych zależnych od 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 niezmienionego 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 leku Nebicard 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.

Eliminacja

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie wskazują na istnienie szczególnego zagrożenia dla ludzi, na podstawie wyników konwencjonalnych badań genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Krospowidon typ A

Poloksamer 188

Powidon K-30

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

14, 28, 30, 56, 60, 84 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 25056

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.01.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.10.2019