

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nebivolol Aurovitas, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką zawiera 153,48 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Białe do białawych, okrągłe (średnica wynosi 9,1 mm), dwuwypukłe tabletki niepowlekane, z oznaczeniem N L 5 oddzielonym skrzyżowaną linią podziału po jednej stronie tabletki i gładkie po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki (połówki i ćwiartki).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

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

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Dorośli pacjenci

Dawka to 5 mg nebiwololu (1 tabletką), najlepiej przyjmowana codziennie o tej samej porze.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze staje się widoczne po 1-2 tygodniach leczenia. W rzadkich przypadkach optymalne działanie jest uzyskiwane po 4 tygodniach.

Skojarzenie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi

Beta-adrenolityki można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Jak dotąd, addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe obserwowano

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące stosowania nebiwololu u pacjentów z niewydolnością lub zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie produktu leczniczego Nebivolol Aurovitas w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg na dobę. W razie potrzeby dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Natomiast, uwzględniając ograniczone doświadczenie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, należy zachować szczególną ostrożność i uważnie kontrolować pacjentów w tej grupie wiekowej.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności nebiwololu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Nebivolol Aurovitas u dzieci i młodzieży.

Przewlekła niewydolność serca

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

Pacjent powinien mieć stabilną, przewlekłą niewydolność serca, bez ostrej niewydolności serca, przez sześć tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. Zaleca się, by lekarz prowadzący miał doświadczenie w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

U pacjentów otrzymujących leki działające na układ sercowo - naczyniowy, w tym leki moczopędne i (lub) digoksynę i (lub) inhibitory konwertazy angiotensyny i (lub) antagonistów receptora angiotensyny II, dawka tych leków musi być stała w okresie dwóch tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Nebivolol Aurovitas.

Początkowe zwiększanie dawki powinno odbywać się według poniższego schematu, w odstępach 1-2 tygodni, zgodnie z tolerancją leku przez pacjenta:

- dawkę 1,25 mg nebiwololu należy zwiększyć do 2,5 mg nebiwololu raz na dobę, następnie do 5 mg raz na dobę i kolejno do 10 mg raz na dobę.

Maksymalna zalecana dawka to 10 mg nebiwololu raz na dobę.

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

Wystąpienie objawów niepożądanych może uniemożliwić leczenie maksymalną zalecaną dawką. Jeżeli to konieczne, osiągniętą dawkę można też stopniowo zmniejszać, a w razie potrzeby zwiększać ponownie.

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 stabilnej, przewlekłej niewydolności serca nebiwolelem jest zazwyczaj długotrwałe. Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia nebiwolelem, gdyż może być to przyczyną przemijającego nasilenia objawów niewydolności serca. W razie konieczności przerywania leczenia, dawkę należy zmniejszać stopniowo, o połowę, w odstępach tygodniowych.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek nie jest konieczne modyfikowanie dawki, gdyż jej zwiększanie do maksymalnej tolerowanej dawki jest przeprowadzane indywidualnie. Ponieważ brak doświadczeń w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 250 \mu\text{mol/L}$), nie zaleca się stosowania nebiwolelu w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące podawania nebiwolelu pacjentom z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie produktu leczniczego Nebivolol Aurovitas w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane modyfikowanie dawki, gdyż jej zwiększanie do maksymalnej tolerowanej dawki jest przeprowadzane indywidualnie.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności nebiwolelu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Nebivolol Aurovitas u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki można przyjmować razem z posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niewydolność lub zaburzenie czynności wątroby.
- Ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub epizody dekompensacji niewydolności serca wymagające dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim.

Dodatkowo, tak jak w przypadku innych leków beta-adrenolitycznych, produkt leczniczy Nebivolol Aurovitas 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,
- nieleczzonego guza chromochłonnego,
- kwasicy metabolicznej,
- bradykardii (częstość pracy serca < 60 skurczów/ 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, w tym nebiwololu.

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.

Należy zachować 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 lek beta-adrenolityczny należy odstawiać 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 Raynauda, 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 przeciwarytmicznymi klasy I oraz lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo - szczegółowe informacje, patrz punkt 4.5.

Metabolizm i układ wewnątrzwydzielniczy

Nebiwolol 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). Beta-blokery mogą dodatkowo zwiększać ryzyko ciężkiej hipoglikemii, jeśli stosuje się je jednocześnie z pochodnymi sulfonilomocznika. Pacjentom chorym na cukrzycę należy zalecić dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.5).

Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy nadczynności tarczycy (tachykardia). Nagłe odstawienie nebiwololu może nasilić te objawy.

Układ oddechowy

Zaleca się ostrożne stosowanie leków beta-adrenolitycznych 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 stosunku korzyści do ryzyka ich zastosowania.

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

Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwolelem wymaga monitorowania stanu pacjenta. Dawkowanie i sposób podawania leku, patrz punkt 4.2. Nie należy nagle przerywać leczenia, o ile nie jest to wyraźnie wskazane. Dalsze informacje, patrz punkt 4.2.

Substancje pomocnicze

Laktoza

Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Niżej wymienione interakcje odnoszą się do wszystkich beta-adrenolityków.

Leczenie skojarzone niezalecane

Leki przeciwartymiczne 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 (zwolnienie czynności serca i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych) (patrz punkt 4.4). Nagłe przerwanie stosowania leku, szczególnie przed odstawieniem leku blokującego receptory beta-adrenergiczne, może zwiększać ryzyko “nadciśnienia z odbicia”.

Leczenie skojarzone, które należy stosować z zachowaniem ostrożności

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

Leki znieczulające - wziewne pochodne halogenowe: jednoczesne stosowanie beta-adrenolityków i leków znieczulających może osłabiać tachykardię odruchową 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 leczniczym Nebivolol Aurovitas.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: mimo że nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy, jego jednoczesne stosowanie może maskować niektóre objawy hipoglikemii (kołatanie serca, tachykardia). Jednoczesne stosowanie beta-blokerów z pochodnymi sulfonilomocznika może zwiększać ryzyko ciężkiej hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Baklofen (lek zmniejszający napięcie mięśni), amifostyna (lek wspomagający podczas leczenia przeciwnowotworowego): jednoczesne stosowanie z lekami obniżającymi ciśnienie prawdopodobnie nasila zmniejszenie ciśnienia tętniczego, dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę leku o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

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

Leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany pochodne 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 alfa-adrenergicznej leków sympatykomimetycznych o działaniu 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 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. Możliwe jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Nebivolol Aurovitas i leków zobojętniających kwas żołądkowy, pod warunkiem, że produkt leczniczy Nebivolol Aurovitas 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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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 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, zaleca się stosowanie selektywnych beta₁-adrenolityków.

Nebiwołolu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeżeli leczenie nebiwołolem jest konieczne, należy monitorować maciczno-łożyskowy przepływ krwi oraz rozwój płodu. W przypadku wystąpienia szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub płód, należy rozważyć leczenie alternatywne. Należy monitorować stan kliniczny noworodka. Objawy hipoglikemii i bradykardii najczęściej występują w ciągu pierwszych trzech dni po porodzie.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie nebiwołolu do mleka samic. Nie wiadomo, czy nebiwołol przenika do mleka kobiecego. Większość leków beta-adrenolitycznych, zwłaszcza związków lipofilnych, takich jak nebiwołol i jego czynne metabolity, przenika w zmiennych ilościach do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. W związku z tym, kobiety otrzymujące nebiwołol nie powinny karmić piersią.

Wpływ na płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Badania farmakodynamiczne wykazały, że nebiwołol 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 zgłoszone działania niepożądane, pogrupowane według klasyfikacji układowo-narządowej oraz częstości występowania. Działania niepożądane w większości przypadków są łagodne lub umiarkowane.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Często ($\geq 1/100$ do < 1/10)	Niezbyst często ($\geq 1/1\ 000$ do < 1/100)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		Koszmary senne, depresja		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezja		Omdlenie	
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 Raynauda, suchość spojówek, oraz zespół oczno-śluzówkowo-skrótny typowy dla prakololu.

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 występowały u około 11% pacjentów. U pacjentów otrzymujących placebo działania te wystąpiły odpowiednio u około 2% i 7%.

Zgłaszano następującą częstość występowania działań niepożądanych (przynajmniej prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem leku), które uznano za szczególnie 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 zgłaszana przez 2,1% pacjentów leczonych nebiwolem wobec 1,0% pacjentów otrzymujących placebo.
- Nietolerancja leku wystąpiła u 1,6% pacjentów leczonych nebiwolem wobec 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.
- Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił u 1,4% pacjentów leczonych nebiwolem wobec 0,9% pacjentów otrzymujących placebo.
- Obrzęk kończyn dolnych zgłaszany był przez 1,0% pacjentów leczonych nebiwolem 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania nebiwololu.

Objawy przedawkowania

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

Leczenie przedawkowania

W przypadku przedawkowania lub reakcji nadwrażliwości, pacjenta należy ściśle obserwować i leczyć na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Wchłanianiu produktu pozostającego w przewodzie pokarmowym można zapobiec stosując płukanie żołądka oraz podając węgiel aktywny i środki przeczyszczające. Może okazać się konieczne zastosowanie sztucznego oddychania. Bradykardię i nasilone reakcje ze strony nerwu błędnego należy leczyć podając atropinę lub metyloatropinę. Niedociśnienie i wstrząs należy leczyć podając osocze lub produkty osoczozastępcze oraz, w razie potrzeby, katecholaminy. Blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych można przeciwdziałać podając w powolnym wlewie dożylnym izoprenaliny chlorowodorek, rozpoczynając od dawki około 5 µg/min lub dobutaminę, rozpoczynając od dawki około 2,5 µg/min, aż do uzyskania pożądanego działania. W przypadku braku reakcji na leczenie można podać izoprenalinę jednocześnie z dopaminą. W przypadku, gdy powyższe sposoby okażą się nieskuteczne, należy rozważyć dożylne podanie glukagonu w dawce 50-100 µg/kg mc.

W razie konieczności dawkę można powtórzyć w ciągu godziny, a następnie, jeśli okaże się to konieczne, 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: wybiórcze beta-adrenolityki,
kod ATC: C07AB12

Nebiwolol jest racematem dwóch enancjomerów: SRRR-nebiwololu (lub d-nebiwololu) i RSSS-nebiwololu (lub l-nebiwololu). 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 krwionośne, które wynika z oddziaływania na szlak przemian metabolicznych L-arginina/tlenek azotu.

Pojedyncze oraz wielokrotnie podawane dawki nebiwololu powodują zwolnienie czynności serca i obniżenie ciśnienia tętniczego, w spoczynku, jak i podczas wysiłku fizycznego, zarówno u osób z prawidłowym ciśnieniem, jak i z nadciśnieniem tętniczym. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

Stosowanie dawek leczniczych nie wywołuje działania blokującego receptory alfa-adrenergiczne.

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

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

W badaniu kontrolowanym placebo, dotyczącym śmiertelności-chorobowości, przeprowadzonym z udziałem 2128 pacjentów w wieku ≥ 70 lat (średnio 75,2 roku), ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca, z zaburzeniem frakcji wyrzutowej lewej komory lub bez takiego zaburzenia (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, nebiwolol podawany jako uzupełnienie terapii standardowej znacząco przedłużał czas do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo – naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy dla skuteczności), ze względnym zmniejszeniem ryzyka o 14% (zmniejszenie bezwzględne: 4,2%). Takie zmniejszenie ryzyka wystąpiło po 6 miesiącach leczenia i utrzymywało się przez cały okres terapii (średnio 18 miesięcy). Wpływ nebiwololu był niezależny od wieku, płci i frakcji wyrzutowej lewej komory badanej populacji. Korzystny wpływ na śmiertelność ze wszystkich przyczyn nie osiągnął znamienności statystycznej w odniesieniu do placebo (bezwzględne zmniejszenie: 2,3%).

U pacjentów leczonych nebiwololem obserwowano zmniejszenie częstości występowania 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 wykazały również, że nebiwolol stosowany w dawkach farmakologicznych nie wykazuje działania stabilizującego błonę komórkową.

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

Dostępne dane przedkliniczne i kliniczne dotyczące pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie wykazały, aby nebiwolol miał szkodliwy wpływ na erekcję.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Oba enancjomery nebiwololu są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie nebiwololu; produkt może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

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.

Metabolizm

Nebiwolol jest w dużym stopniu metabolizowany, częściowo do aktywnych pochodnych hydroksylowych. Nebiwolol jest metabolizowany w procesach alicyklicznej i aromatycznej hydroksylacji, poprzez N-dealkilację oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym; ponadto, z pochodnych hydroksylowych powstają glukuronidy. Metabolizm nebiwololu przez aromatyczną

hydroksylację jest zależny od genetycznego polimorfizmu utleniania, związanego z enzymem CYP2D6. Dostępność biologiczna nebiwololu 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 niezmienionego nebiwololu w osoczu jest ok. 23 razy większe u osób wolno metabolizujących, w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie. Jeżeli uwzględni się produkt w postaci niezmienionej oraz jego czynne metabolity, stężenia w osoczu różnią się 1,3 do 1,4-krotnie. Z powodu różnej szybkości metabolizmu, dawki nebiwololu 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 nebiwololu 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 metabolitów hydroksylowych obu enancjomerów wynosi średnio 24 godziny. Jest on około dwa razy dłuższy u osób z wolnym metabolizmem.

U większości pacjentów (z szybkim metabolizmem) stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiąganego w ciągu 24 godzin dla nebiwololu oraz w ciągu kilku dni dla metabolitów hydroksylowych.

Stężenie nebiwololu w osoczu jest proporcjonalne do dawek w zakresie 1-30 mg. Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę nebiwololu.

Eliminacja

Tydzień po podaniu produktu, 38% podanej dawki wydalą się z moczem, a 48% z kałem. Wydalanie przez nerki niezmienionego nebiwololu wynosi poniżej 0,5% podanej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza 15 cp
Polisorbat 80
Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Nebivolol Aurovitas, tabletki jest dostępny w blistrach PVC/Aluminium w tekturowym pudełku oraz pojemniku z HDPE z zakrętką z PP z zabezpieczeniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

Blistry: 14, 28, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek.

Pojemnik z HDPE: 250 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24441

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017-12-12

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2023-10-20

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2025-03-26