

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nebivolol Genoptim, 5 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 5 mg nebiwololu (w postaci nebiwololu chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 141,84 mg laktozy jednowodnej (patrz punkty 4.4 i 6.1).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki niepowlekane, z wytłoczonym oznaczeniem „T56” po jednej stronie i skrzyżowanymi liniami podziału po drugiej stronie (o średnicy ok. 9,0 mm).

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 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 ( $\geq 70$  lat).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Nadciśnienie tętnicze

##### *Dorośli*

Zalecana dawka to 1 tabletka (5 mg nebiwololu) na dobę, najlepiej przyjmowana codziennie o tej samej porze. Tabletkę może być przyjmowana w trakcie posiłku.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze staje się widoczne po 1-2 tygodniach leczenia. W rzadkich przypadkach optymalne działanie może wystąpić dopiero 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 hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg do 25 mg.

#### *Pacjenci 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.

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana dawka początkowa nebiwololu 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.

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Przewlekła niewydolność serca (CHF)

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 ACE, i (lub) antagonistów receptora angiotensyny II, dawkowanie tych leków należy ustabilizować w ciągu dwóch tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia produktem Nebivolol Genoptim.

Dawkę początkową należy zwiększać co 1-2 tygodnie w zależności od tolerancji leku przez pacjenta, zgodnie z poniższym schematem:

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 każde zwiększenie dawki powinno być prowadzone pod nadzorem doświadczanego lekarza, przez co najmniej 2 godziny, aby mieć pewność, że stan kliniczny pacjenta pozostaje stabilny (zwłaszcza ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, brak zaburzeń przewodzenia i objawów nasilenia niewydolności serca).

Wystąpienie objawów niepożądanych może uniemożliwić leczenie maksymalną zalecaną dawką. W razie konieczności dawkę podtrzymującą można również stopniowo zmniejszać i ponownie zwiększać, jeżeli jest to wskazane.

Jeśli podczas zwiększania dawki nasili się niewydolność serca lub wystąpi nietolerancja leku, zaleca się najpierw zmniejszenie dawki nebiwololu lub, w razie konieczności, natychmiastowe przerwanie leczenia (w przypadku ciężkiego niedociśnienia tętniczego, nasilenia niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsu kardiogennego, bradykardii objawowej lub bloku przedsionkowo-komorowego).

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca nebiwoletem jest zazwyczaj długotrwałe.

Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia nebiwololem, ponieważ może to prowadzić do przemijającego nasilenia niewydolności serca. W razie konieczności przerywania leczenia dawka powinna być zmniejszana stopniowo, o połowę co tydzień.

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek nie jest konieczne dostosowywanie dawki, gdyż jej zwiększanie do maksymalnie tolerowanej dawki jest przeprowadzane indywidualnie. Brak doświadczeń u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy  $\geq 250$   $\mu\text{mol/l}$ ). Dlatego nie zaleca się stosowania nebiwololu u tych pacjentów.

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Nebivolol Genoptim u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki, gdyż jej zwiększanie do maksymalnie tolerowanej dawki jest przeprowadzane indywidualnie.

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połknąć, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).

Tabletkę można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niewydolność wątroby 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 inne leki beta-adrenolityczne, produkt Nebivolol Genoptim jest przeciwwskazany w przypadku:

- zespołu chorego węzła zatokowego, w tym bloku zatokowo-przedsionkowego,
- bloku przedsionkowo-komorowego II i III stopnia (bez rozrusznika),
- stanów skurczowych oskrzeli lub astmy oskrzelowej w wywiadzie,
- nieleczzonego 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. Aby zapobiec 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 (CHF), 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 i wydłużać czas trwania napadów dławicowych.

Zasadniczo nie zaleca się jednoczesnego stosowania nebiwololu z antagonistami wapnia typu werapamilu i diltiazemu, lekami przeciwarrytmicznymi klasy I oraz lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo – szczegółowe informacje znajdują się w punkcie 4.5.

#### *Metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy*

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).

Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy tachykardii w nadczynności tarczycy. Nagłe odstawienie preparatu może nasilić te objawy.

#### *Układ oddechowy*

U pacjentów z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc leki blokujące receptory beta-adrenergiczne należy stosować ostrożnie, ponieważ mogą nasilać skurcz dróg oddechowych.

#### *Inne*

Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie mogą przyjmować beta-adrenolityki jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

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

Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwololem wymaga regularnej obserwacji. Dawkowanie i sposób podawania opisane są w punkcie 4.2. Nie należy nagle przerywać leczenia, chyba że jest to wyraźnie wskazane. Dodatkowe informacje przedstawiono w punkcie 4.2.

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

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek 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 przeciwartmyczne 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 i 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 zwiększać ryzyko „nadciśnienia z odbicia”.

##### **Leczenie skojarzone, które należy stosować z zachowaniem ostrożności**

*Leki przeciwartmyczne 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 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 stosuje nebiwolol.

*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 (lek wspomagający podczas leczenia przeciwnowotworowego):* jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego, 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 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, 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 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. Lek Nebivolol Genoptim może być stosowany podczas leczenia lekami zobojętniającymi, jeśli jest przyjmowany z posiłkiem, a lek zobojętniający pomiędzy posiłkami.

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nebivolol wykazuje działanie farmakologiczne, które może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) płód i (lub) noworodka. 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 stosowanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne jest konieczne, należy wybrać leki selektywnie blokujące receptory beta<sub>1</sub>-adrenergiczne.

Nebivololu 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 muszą znajdować się pod ścisłą kontrolą. Objawy hipoglikemii i bradykardii najczęściej występują w ciągu pierwszych trzech dni.

### Karmienie 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 czynne metabolity, przenika w zmiennych ilościach do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. W związku z tym, kobiety otrzymujące nebiwolol nie powinny karmić piersią.

### Płodność

Nebivolol nie miał wpływu na płodność szczurów, z wyjątkiem dawek kilkakrotnie większych niż maksymalną zalecaną dawkę u ludzi, kiedy obserwowano działania niepożądane na męskie i żeńskie narządy rozrodcze szczurów i myszy. Wpływ nebiwololu na płodność ludzi nie jest znany.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu nebiwololu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Badania farmakodynamiczne wykazały, że nebiwolol 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, sklasyfikowane według układów i narządów oraz częstości ich występowania. Działania niepożądane w większości przypadków są łagodne lub umiarkowane.

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )                          | Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ 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                                            |                                                                                                                       |                                 |                                       |

Podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne obserwowano również następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, dezorientację, oziębienie i (lub)

zasinienie kończyn, zespół Raynauda, 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 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 mające co najmniej prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem leku wobec 334 pacjentów otrzymujących placebo (31,5%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących nebiwolol były bradykardia i zawroty głowy, każde z działań występowało u około 11% pacjentów. U pacjentów otrzymujących placebo częstość występowania tych działań niepożądanych wynosiła 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 było zgłaszane 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 dostępnych 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 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 reakcji na leczenie można podać izoprenalinę jednocześnie z dopaminą. Jeśli 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, a następnie, jeśli okaże się to niezbędne, podać glukagon we wlewie dożylnym w dawce 70 µg/kg mc./godzinę. W skrajnych przypadkach bradykardii odpornej na leczenie farmakologiczne może okazać się konieczne wszczepienie stymulatora serca.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki

Kod ATC: C07AB12

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

- Nebiwolel 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 nebiwolelu 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 nebiwolelem, 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 beta<sub>1</sub>-adrenolitykami nie jest w pełni poznane.

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

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±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, nebiwolel 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 nebiwolelu 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 nebiwolelem 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 u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazały, że nebiwolol nie wywiera szkodliwego wpływu na erekcję.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

Nebiwolol jest w dużym stopniu metabolizowany, częściowo do czynnych 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 zachodzi za pośrednictwem enzymu CYP2D6, zależnego od genetycznego polimorfizmu oksydacyjnego. 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 od 1,3 do 1,4 razy. 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 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 osiągnięty w ciągu 24 godzin, a hydroksylowych metabolitów w ciągu kilku dni.

Stężenie nebiwololu w osoczu jest proporcjonalne do dawek w zakresie od 1 do 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 niezmienionego nebiwololu wynosi poniżej 0,5% podanej dawki.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań genotoksyczności, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa oraz potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Działania niepożądane dotyczące funkcji rozrodczych

odnotowano jedynie podczas stosowania 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  
Polisorbat 80  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

blister OPA – Alu – PVC – Alu - 3 lata  
blister PVC – PVDC – Alu – 5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

Tabletki są pakowane w blistry PVC/PVDC/Aluminium lub blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Wielkości opakowania: 28, 30, 50 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Synoptis Pharma Sp. z o.o.  
ul. Krakowiaków 65  
02-255 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

24669

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.04.2018

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.09.2022

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

15.02.2024