



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nolet 5 mg, comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține nebivolol 5 mg, echivalent cu clorhidrat de nebivolol 5,45 mg .
Excipient: lactoză monohidrat 85,96 mg per comprimat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă, prevazute pe o față cu 2 linii perpendiculare, cu diametrul de aproximativ 9 mm.

Comprimatul poate fi divizat în patru părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Insuficiență cardiacă cronică (ICC)

Tratamentul insuficienței cardiace cronice stabile ușoare și moderate, în plus față de terapiile standard, la pacienții cu vârsta de 70 ani sau peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Mod de administrare

Comprimatul ori părți ale acestuia trebuie înghițite cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu, un pahar cu apă). Comprimatul poate fi luat cu sau fără alimente.

Hipertensiune arterială

Adulți

Doza recomandată este de un comprimat (5 mg) zilnic, preferabil la aceeași oră.

Efectul de reducere a presiunii arteriale se instalează după 1-2 săptămâni de tratament. Uneori, efectul optim se atinge numai după 4 săptămâni.

Asocierea cu alte antihipertensive

Beta-blocantele pot fi folosite în monoterapie sau concomitent cu alte medicamente antihipertensive. Până în prezent, s-a observat un efect suplimentar antihipertensiv numai la administrarea concomitentă a Nolet 5 mg cu hidroclorotiazidă 12,5-25 mg.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, doza recomandată pentru începerea tratamentului este de 2,5 mg, zilnic. Dacă este necesar, doza zilnică poate fi crescută la 5 mg.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Datele privind pacienții cu insuficiență hepatică ori disfuncții hepatice sunt limitate. De aceea, tratamentul acestor pacienți cu Nolet este contraindicat.

Vârstnici

La pacienții cu vârsta peste 65 ani, doza recomandată pentru începerea tratamentului este de 2,5 mg, zilnic. Dacă este necesar, doza zilnică poate fi crescută la 5 mg. Totuși, luând în considerare experiența limitată privind utilizarea la pacienții cu vârsta peste 75 ani, se recomandă precauție la administrarea tratamentului și monitorizarea atentă a pacienților.

Copii și adolescenți

Nebivolol nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Insuficiență cardiacă cronică (ICC)

Tratamentul insuficienței cardiace cronice stabile trebuie început cu o ajustare progresivă a dozei, până când este atinsă doza de întreținere optimă individuală.

Pacienții trebuie să fie diagnosticați cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, fără insuficiență acută în ultimele șase săptămâni. Se recomandă ca medicul curant să aibă experiență în tratarea insuficienței cardiace cronice.

Pentru pacienții tratați cu medicamente pentru afecțiuni cardiovasculare, incluzând diuretice și/sau digoxină și/sau inhibitori ai ACE și/sau antagoniști de angiotensină II, dozarea acestor medicamente trebuie stabilizată în timpul ultimelor două săptămâni anterioare inițierii tratamentului cu Nolet.

Creșterea inițială treptată a dozei trebuie realizată conform etapelor următoare, la intervale de 1-2 săptămâni, în funcție de tolerabilitatea pacientului: 1,25 mg nebivolol, doză ce va fi crescută la 2,5 mg nebivolol o dată pe zi, apoi la 5 mg o dată pe zi și apoi la 10 mg o dată pe zi. Doza maximă recomandată este de 10 mg nebivolol, administrată o dată pe zi.

Inițierea terapiei și fiecare creștere a dozei trebuie realizate sub supravegherea unui medic cu experiență, cel puțin pe parcursul următoarelor 2 ore, pentru a se asigura că starea clinică a pacientului rămâne stabilă (în special în ceea ce privește tensiunea arterială, frecvența cardiacă, tulburările de conducere, semnele agravării insuficienței cardiace).

Apariția evenimentelor adverse poate împiedica administrarea dozei maxime recomandate la toți pacienții tratați. Dacă este necesar, doza la care s-a ajuns poate fi, de asemenea, redusă gradat, și readministrată în mod adecvat.

În timpul perioadei de creștere gradată a dozei, în caz de agravare a insuficienței cardiace sau de intoleranță la medicament, se recomandă, la început, reducerea dozei de nebivolol sau întreruperea imediată a tratamentului cu acest medicament, dacă este necesar (în caz de hipotensiune arterială severă, agravare a insuficienței cardiace cu edem pulmonar acut, șoc cardiogen, bradicardie simptomatică sau bloc AV).

Tratamentul insuficienței cardiace cronice stabile cu nebivolol este, în general, un tratament de lungă durată.

Nu este recomandată întreruperea bruscă a tratamentului cu nebivolol, deoarece acest lucru poate genera agravarea temporară a insuficienței cardiace. Dacă întreruperea tratamentului este necesară, doza trebuie redusă gradat, prin reducerea la jumătate a dozei, săptămânal.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară până la moderată, deoarece creșterea treptată a dozei până la doza maximă tolerată se ajustează individual. Nu există experiență privind utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă (creatinina serică $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Prin urmare, nu este recomandată administrarea nebivololului la acești pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Datele privind administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică sunt limitate. De aceea, tratamentul acestor pacienți cu Nolet este contraindicat.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei, deoarece creșterea treptată a dozei până la doza maximă tolerată se ajustează individual.

Copii și adolescenți

Nebivolol nu este recomandat pentru administrare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Insuficiență hepatică sau disfuncție hepatică.
- Insuficiență cardiacă acută, șoc cardiogen sau episoade de insuficiență cardiacă decompensată care necesită terapie inotrop pozitivă i.v.
- Boala nodului sinusal, incluzând blocul sino-atrial.
- Bloc atrio-ventricular de gradul II și III (fără stimulator cardiac).
- Astm bronșic sever sau boală pulmonară obstructivă cronică severă.
- Feocromocitom netratat.
- Acidoză metabolică.
- Bradicardie (frecvență cardiacă $< 60 \text{ bpm}$, înaintea inițierii terapiei).
- Hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică $< 90 \text{ mmHg}$).
- Tulburări severe ale circulației periferice.
- Asocierea cu floctafenină și sultopridă (vezi, de asemenea, pct. 4.5)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Vezi, de asemenea, pct. 4.8.

Următoarele atenționări și precauții speciale sunt valabile pentru antagoniștii beta-adrenergici, în general.



Anestezie

Continuarea antagonizării beta-adrenergice reduce riscul de aritmii în timpul inducției și intubației. Dacă inhibarea beta-adrenergică este întreruptă în scopul pregătirii pentru intervenția chirurgicală, antagonistul beta-adrenergic trebuie întrerupt cu cel puțin 24 ore înainte. Se recomandă precauții privind anumite anestezice care provoacă deprimare miocardică, cum sunt ciclopropanul, eterul sau tricloretilena. Pacientul poate fi protejat împotriva reacțiilor vagale prin administrare intravenoasă de atropină.

Afecțiuni cardiovasculare

În general, antagoniștii beta-adrenergici nu trebuie administrați pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC) netratată, decât după stabilizarea stării clinice a acestora.

La pacienții cu boli cardiace coronariene, tratamentul cu antagoniști beta-adrenergici trebuie întrerupt gradat, adică pe parcursul a 1-2 săptămâni. Dacă este necesar, trebuie inițiată concomitent terapia de înlocuire, pentru a preveni exacerbară anginei pectorale.

Antagoniștii beta-adrenergici pot induce bradicardie: dacă frecvența pulsului scade sub 50-55 bpm în repaus și/sau pacientul are simptome sugestive pentru bradicardie, dozajul trebuie redus.

Antagoniștii beta-adrenergici trebuie administrați cu precauție:

La pacienții cu tulburări ale circulației periferice (boala sau sindromul Raynaud, claudicație intermitentă), deoarece poate să apară agravarea acestor tulburări;

La pacienții cu bloc atrio-ventricular de gradul I, din cauza efectului negativ al beta-blocantelor asupra timpului de conducere; (scăderea vitezei de conducere atrio-ventriculare)

La pacienții cu angină Prinzmetal, datorită predominanței vasoconstricției coronariene mediate prin receptorii alfa: antagoniștii beta-adrenergici pot crește numărul și durata atacurilor de angină.

În general, nu este recomandată asocierea nebivololului cu blocante ale canalelor de calciu de tipul verapamilului și diltiazemului, cu medicamente antiaritmice din clasa I și cu medicamente antihipertensive ce acționează la nivel central. Pentru detalii, vă rugăm consultați pct 4.5.

Afecțiuni metabolice/endocrine

La pacienții cu diabet zaharat, nebivololul nu afectează glicemia. Totuși, trebuie luate precauții în tratamentul pacienților cu diabet zaharat, deoarece nebivololul poate masca anumite simptome ale hipoglicemiei (tahicardie, palpitații).

Medicamentele blocante beta-adrenergice pot masca simptomele de tahicardie la pacienții cu hipertiroidism. Întreruperea bruscă a tratamentului poate amplifica simptomele.

Afecțiuni respiratorii

La pacienții cu boli pulmonare obstructive cronice, antagoniștii beta-adrenergici trebuie administrați cu precauție, deoarece pot agrava constricția căilor respiratorii.

Alte precauții

Pacienții cu antecedente de psoriasis trebuie să utilizeze antagoniști beta-adrenergici numai după o evaluare atentă.

Antagoniștii beta-adrenergici pot crește sensibilitatea la alergeni și severitatea reacțiilor anafilactice.



Beta-blocantele pot cauza reducerea lăcrimării.

Inițierea tratamentului insuficienței cardiace cronice cu nebivolol necesită monitorizare regulată. Pentru doze și modul de administrare, vă rugăm să consultați pct. 4.2. Tratamentul nu trebuie întrerupt brusc, cu excepția cazului când există o indicație clară. Pentru informații suplimentare, vă rugăm consultați pct. 4.2.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Sunt contraindicate următoarele asocieri:

Floctafenina (AINS): beta-blocantele pot împiedica reacțiile cardiovasculare compensatorii, asociate cu hipotensiune arterială sau șoc, ce pot fi induse de floctafenină.

Sultoprida (antipsihotic): nebivolol nu trebuie administrat concomitent cu sultopridă, deoarece există risc crescut de aritmie ventriculară.

Asocieri nerecomandate:

Medicamente antiaritmice din clasa I (chinidină, hidrochinidină, cibenzolină, flecainidă, disopiramidă, lidocaină, mexiletină, propafenonă): pot potența efectul asupra timpului de conducere atrio-ventriculară și pot crește efectul inotrop negativ (vezi pct. 4.4).

Blocantele canalelor de calciu de tip verapamil/diltiazem: influență negativă asupra contractilității și conducerii atrio-ventriculare. Administrarea intravenoasă a verapamilului la pacienții tratați cu beta-blocante poate determina hipotensiune arterială marcată și bloc atrio-ventricular (vezi pct. 4.4).

Antihipertensive ce acționează la nivel central (clonidină, guanfacină, moxonidină, metildopa, rilmenidină): administrarea concomitentă a medicamentelor antihipertensive ce acționează la nivel central poate agrava insuficiența cardiacă prin reducerea tonusului simpatic central (scăderea frecvenței cardiace, a debitului cardiac, vasodilatație) (vezi pct. 4.4). Întreruperea bruscă, în special dacă se produce înaintea întreruperii tratamentului cu beta-blocante, poate determina creșterea riscului de "hipertensiune arterială de rebound".

Asocieri care trebuie folosite cu precauție:

Medicamente antiaritmice din clasa III (amiodaronă): pot potența efectul asupra conducerii atrio-ventriculare.

Anestezice volatile halogenate: administrarea concomitentă a antagoniștilor beta-adrenergici și a anestezicelor poate atenua tahicardia reflexă și crește riscul de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4). Ca regulă generală, trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului cu beta-blocante. Medicul anestezist trebuie informat atunci când pacientul este tratat cu Nolet.

Insulină și medicamente antidiabetice orale: deși nebivololul nu influențează glicemia, utilizarea concomitentă poate masca anumite simptome ale hipoglicemiei (palpitații, tahicardie).

Baclofen (antispastic), amifostină (adjuvant antineoplazic): administrarea concomitentă cu antihipertensive poate contribui și mai mult la scăderea tensiunii arteriale. Prin urmare, doza medicamentului antihipertensiv trebuie ajustată în mod corespunzător.

Meflochină (medicament antimalaric): teoretic, administrarea concomitentă cu medicamente blocante beta-adrenergice ar putea contribui la prelungirea intervalului QTc.

Asocieri ce trebuie luate în considerare:

Glicozide digitale: administrarea concomitentă poate crește timpul de conducere atrio-ventriculară. Studiile clinice cu nebivolol nu au indicat nicio dovadă clinică de interacțiune. Nebivolol nu influențează cinetica digoxinei.

Blocantele canalelor de calciu de tipul dihidropiridinei (amlodipină, felodipină, lacidipină, nifedipină, nicardipină, nimodipină, nitrendipină): utilizarea concomitentă poate duce la creșterea riscului de hipotensiune arterială și nu se poate exclude sporirea riscului deteriorării ulterioare a funcției pompei ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă

Antipsihotice, antidepresive (triciclice, barbiturice și fenotiazine), nitrați organici, precum și alte medicamente antihipertensive: utilizarea concomitentă poate contribui la creșterea efectului hipotensiv al beta-blocantelor (efect suplimentar).

Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS): nu influențează efectul de reducere a tensiunii arteriale indus de nebivolol. Vă rugăm să luați în considerare că se pot administra în siguranță dozele mici, zilnice, de acid acetilsalicilic folosit ca antiagregant plachetar (de exemplu, 50 sau 100 mg) concomitent cu Nolet.

Medicamente simpatomimetice: utilizarea concomitentă poate contribui la contracararea efectului antagoniștilor beta-adrenergici. Medicamentele beta-adrenergice pot determina activitate alfa-adrenergică neantagonizată a medicamentelor simpatomimetice cu efecte atât alfa-adrenergice, cât și beta-adrenergice (risc de hipertensiune arterială, bradicardie severă și bloc atrio-ventricular).

Interacțiuni farmacocinetice

Deoarece metabolizarea nebivololului implică izoenzima CYP2D6, administrarea concomitentă cu medicamente care inhibă această enzimă, în special cu paroxetină, fluoxetină, tioridazină, chinidină, terbinafină, bupropionă, clorochină și levomepromazină, poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de nebivolol, asociată cu risc crescut de bradicardie excesivă și evenimente adverse. Administrarea concomitentă cu cimetidină a crescut concentrațiile plasmatice de nebivolol, fără modificarea efectului clinic. Administrarea concomitentă cu ranitidină nu a influențat farmacocinetica nebivololului. Cele două tratamente pot fi prescrise împreună, cu condiția ca Nolet să fie administrat în timpul mesei, iar medicamentul antiacid să fie administrat între mese.

Asocierea nebivololului cu nicardipina a provocat o ușoară creștere a concentrațiilor plasmatice ale ambelor medicamente, fără a modifica efectul clinic. Administrarea concomitentă cu alcool etilic, furosemidă sau hidroclorotiazidă nu a influențat farmacocinetica nebivololului. Nebivololul nu influențează farmacocinetica și farmacodinamica warfarinei.

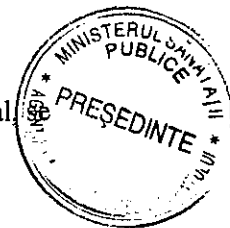
4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcină

Nebivololul are efecte farmaceutice care pot fi nocive asupra sarcinii și/sau asupra fătului/nou-născutului. În general, blocantele receptorilor beta-adrenergici reduc circulația placentară, fapt asociat cu retard de creștere, deces intrauterin, avort sau travaliu prematur. Pot să apară reacții adverse (de exemplu, hipoglicemie sau bradicardie) la făt sau nou-născut. Dacă este necesar tratamentul cu blocante ale receptorilor beta-adrenergici, este preferabilă administrarea blocantelor receptorilor adrenergici beta 1-selective.

Nebivololul nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Dacă se consideră că este necesar tratamentul cu nebivolol, trebuie monitorizate fluxul sanguin utero-placentar și dezvoltarea fătului. În cazul în care se observă efecte nocive asupra sarcinii sau fătului,

trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Nou-născutul trebuie monitorizat strict. În general, se așteaptă simptome de hipoglicemie și bradicardie în primele 3 zile.



Alăptarea

Studiile la animale au demonstrat că nebivololul se excretă în laptele matern. Nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în laptele uman. Majoritatea beta-blocantelor, în special compușii lipofili cum sunt nebivololul și metoprololul, trec în laptele matern, chiar dacă într-o măsură variabilă. Prin urmare, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu nebivolol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Studiile de farmacodinamie au demonstrat că nebivololul nu influențează funcțiile psihomotorii. Unii pacienți pot avea reacții adverse. (vezi pct. 4.8), datorate, în principal, scăderii tensiunii arteriale, cum sunt amețeli sau leșin. În cazul în care apar aceste manifestări, se recomandă evitarea conducerii vehiculelor sau efectuarea altor activități care necesită vigilență. Aceste reacții apar, în cele mai multe situații, după inițierea tratamentului sau după creșterea dozei.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate separat pentru hipertensiune arterială și pentru ICC, datorită diferențelor dintre bolile preexistente.

Hipertensiune arterială

Reacțiile adverse raportate sunt cuprinse în tabelul de mai jos, fiind clasificate pe organe, aparate și sisteme și în funcție de frecvență:

ORGANE, APARATE ȘI SISTEME	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Foarte rare ($< 1/10000$)
Tulburări psihice		Coșmaruri, depresie	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, amețelă, parestezie		leșin/sincopă
Tulburări oculare		Tulburări de vedere	
Tulburări cardiace		bradicardie, insuficiență cardiacă, încetinirea conducerii AV/bloc AV	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, (agravarea) claudicație intermitentă	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	dispnee	bronhospasm	
Tulburări gastro-intestinale	constipație, greață, diaree	dispepsie, flatulență, vărsături	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		prurit, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă	edem angioneurotic, agravare psoriazis
Tulburări ale aparatului genital și sânului		impotență	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	oboseală, edem		

Următoarele reacții adverse au fost, de asemenea, raportate cu privire la unii antagoniști beta-adrenergici de tipul practololului: halucinații, psihoze, confuzie, extremități reci/cianotice, fenomenul Raynaud, ochi uscați și toxicitate oculo-mucocutanată.

Beta-blocantele pot determina reducerea lacrimării.

Insuficiență cardiacă cronică

Datele privind reacțiile adverse la pacienții cu ICC sunt disponibile în urma efectuării unui studiu clinic placebo controlat, efectuat la un grup de 1067 pacienți tratați cu nebivolol și la un grup de 1061 pacienți cărora li se administrează placebo. În cadrul acestui studiu, un total de 449 pacienți tratați cu nebivolol (42,1%) au raportat reacții adverse, cel puțin posibil legate de administrarea medicamentului, comparativ cu 334 pacienți cărora li s-a administrat placebo (31,5%). Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții tratați cu nebivolol au fost bradicardie și amețeală, ambele apărând la aproximativ 11% din pacienți. Frecvențele corespunzătoare la pacienții cărora li s-a administrat placebo au fost de aproximativ 2% și respectiv 7%.

S-au raportat următoarele valori privind incidența reacțiilor adverse (cel puțin posibil legate de administrarea medicamentului) considerate relevante în mod specific în tratamentul insuficienței cardiace cronice:

- Agravarea insuficienței cardiace s-a produs la 5,8 % din pacienții tratați cu nebivolol față de 5,2% din pacienții la care s-a administrat placebo.
- S-a raportat hipotensiune arterială posturală la 2,1% din pacienții tratați cu nebivolol față de 1,0% din pacienții la care s-a administrat placebo.
- S-a raportat intoleranță la medicament de către 1,6% din pacienții tratați cu nebivolol față de 0,8% din pacienții la care s-a administrat placebo.
- A apărut bloc atrio-ventricular de gradul întâi la 1,4% din pacienții tratați cu nebivolol față de 0,9% din pacienții la care s-a administrat placebo.
- S-au raportat edeme ale membrului inferior de către 1,0% din pacienții tratați cu nebivolol față de 0,2% din pacienții la care s-a administrat placebo.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date privind supradozajul cu nebivolol.

Simptome

Simptomele supradozajului cu beta-blocante sunt: bradicardie, hipotensiune arterială, bronhospasm și insuficiență cardiacă acută.

Tratament

În caz de supradozaj sau hipersensibilitate, pacientul trebuie ținut sub supraveghere atentă și tratat într-o unitate de terapie intensivă. Glicemia trebuie monitorizată. Se poate preveni absorbția oricărui medicament prezent încă în tractul gastro-intestinal prin lavaj gastric, prin administrarea cărbunelui activat și a unui laxativ. Este posibil să fie necesară respirația artificială. Bradicardia sau reacțiile vagale excesive trebuie tratate prin administrarea de atropină sau metilatropină. Hipotensiunea arterială și șocul trebuie tratate cu plasmă/ substituenți de plasmă și, dacă este necesar, cu catecolamine. Efectul beta-blocantelor poate fi contracarat prin administrarea intravenoasă lentă de clorhidrat de isoprenalină, începând cu o doză de aproximativ 5 μg/minut sau dobutamină, începând cu o doză de 2,5 μg/minut, până la obținerea efectului terapeutic necesar. În cazurile refractare, izoprenalina poate fi asociată cu dopamina. Dacă nici această măsură nu produce efectul terapeutic dorit, se va lua în considerare administrarea intravenoasă de glucagon în doze de 50-100 μg/kg. Dacă este necesar, injectarea trebuie repetată în decurs de o oră, după care va fi urmată – dacă este nevoie – de o perfuzie intravenoasă de glucagon 70 μg/kg și oră. În cazuri extreme de bradicardie rezistentă la tratament, se poate insera un stimulator cardiac.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente beta-blocante, selective, codul ATC: C07AB12

Nebivolol este un amestec racemic de doi enantiomeri, nebivolol SRRR (sau d-nebivolol) și nebivolol RSSS (sau l-nebivolol). Nebivolol asociază două activități farmacologice:

- Este un antagonist selectiv și competitiv al receptorilor beta-adrenergici: acest efect este atribuit enantiomerului SRRR (d-enantiomer).
- Are proprietăți vasodilatatoare ușoare, datorită unei interacțiuni cu calea L-argininei / oxidului nitric.

Administrarea de doze unice și repetate de nebivolol reduce frecvența cardiacă și tensiunea arterială în stare de repaus și de efort, atât la pacienții normotensivi, cât și la pacienții hipertensivi. Efectul antihipertensiv se menține pe durata tratamentului cronic.

În doze terapeutice, nebivololul nu prezintă antagonism alfa-adrenergic.

În timpul tratamentului acut și cronic cu nebivolol, la pacienții hipertensivi scade rezistența vasculară sistemică. În pofida reducerii frecvenței cardiace, reducerea debitului cardiac în stare de repaus și de efort poate fi limitată datorită unei creșteri a volumului de contracție a cordului. Nu s-a stabilit în întregime relevanța clinică a acestor diferențe hemodinamice comparativ cu alți antagoniști ai receptorilor beta 1.

La pacienții hipertensivi, nebivololul crește răspunsul vascular mediat prin NO (monoxid de azot) la acetilcolină (ACh), care este redus la pacienții cu disfuncții endoteliale.

În cadrul unui studiu clinic cu privire la mortalitate–morbidity, placebo-controlat efectuat la 2128 pacienți ≥ 70 ani (vârsta mediană 75,2 ani) cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, cu sau fără modificări ale fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS: $36 \pm 12,3\%$, cu următoarea distribuție: FEVS mai mică de 35% la 56% din pacienți, FEVS între 35% și 45% la 25% din pacienți și FEVS mai mare de 45% la 19% din pacienți) urmat în medie 20 luni, nebivololul, aflat în topul terapiei standard, a prelungit în mod semnificativ timpul de apariție a deceselor sau spitalizărilor din motive cardiovasculare (criteriul principal final de evaluare pentru eficacitate), cu o reducere a riscului relativ de 14% (reducere absolută: 4,2%). Această reducere a riscului s-a dezvoltat după 6 luni de tratament și s-a menținut pe toată durata tratamentului (durata mediană: 18 luni). Efectul nebivololului a fost independent de vârsta, sexul sau fracția de ejeție a ventriculului stâng a persoanelor studiate. Beneficiul asupra tuturor cauzelor de mortalitate nu a atins semnificație statistică în comparație cu placebo (reducere absolută: 2,3%).

S-a observat o scădere a incidenței morții subite la pacienții tratați cu nebivolol (4,1% față de 6,6%, reducere relativă de 38%).

Experimentele *in vitro* și *in vivo* la animale au demonstrat că nebivolol nu are activitate simpatomimetică intrinsecă.

Experimentele *in vitro* și *in vivo* la animale au demonstrat că, la dozele farmacologice, nebivololul nu are acțiune de stabilizare a membranei.

La voluntarii sănătoși, nebivololul nu are efecte semnificative asupra capacității maxime la efort sau rezistenței la efort.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nebivolol este un beta-blocant cardioselectiv lipofil fără acțiune simpatomimetică intrinsecă sau proprietăți de stabilizare a membranei (l-enantiomer). De asemenea, are efect vasodilatator mediat de oxidul nitric (d-enantiomer).

Absorbție

Ambii enantiomeri ai nebivololului sunt absorbiți rapid după administrarea orală. Absorbția nebivololului nu este influențată de alimente; nebivolol poate fi administrat cu sau fără alimente.

Metabolizare

Nebivolol este metabolizat în proporție mare, parțial în metaboliți hidroxi activi. Nebivolol este metabolizat prin hidroxilare aliciclică și aromatică, N-dezalchilare și glucuronoconjugare; în plus, se formează glucuronoconjugăți ai metaboliților hidroxi. Metabolizarea nebivololului prin hidroxilare aromatică este supusă polimorfismului oxidativ genetic dependent de CYP2D6. Biodisponibilitatea orală a nebivololului este în medie de 12% la metabolizatori rapizi și practic completă la metabolizatorii lenți. La starea de echilibru și la același nivel de dozaj, concentrația plasmatică maximă a nebivololului nemodificat este de 23 ori mai mare la metabolizatorii lenți față de metabolizatorii rapizi. Atunci când se iau în considerare medicamentul nemodificat împreună cu metaboliți activi, diferența între concentrațiile plasmatice maxime variază între 1,3 și 1,4 ori. Din cauza variației vitezelor de metabolizare, doza de Nolet trebuie ajustată întotdeauna, în funcție de cerințele individuale ale fiecărui pacient: metabolizatorii lenți pot avea nevoie, în consecință, de doze mai mici.

Mai mult, doza trebuie ajustată la pacienții cu vârsta peste 65 ani, la pacienții cu insuficiență renală și la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

La metabolizatorii rapizi, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al enantiomerilor de nebivolol este, în medie, de 10 ore. La metabolizatorii lenți, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 3-5 ori mai mare. La metabolizatorii rapizi, concentrațiile plasmatice ale enantiomerului RSSS sunt ușor mai mari decât ale enantiomerului SRRR. La metabolizatorii lenți, această diferență este mai mare. La metabolizatorii rapizi, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metaboliților hidroxi ai ambilor enantiomeri este, în medie, 24 ore, fiind de aproximativ două ori mai mare la metabolizatorii lenți.

La majoritatea subiecților (metabolizatorii rapizi), concentrațiile plasmatice la starea de echilibru se ating în 24 ore pentru nebivolol și în câteva zile pentru hidroxi-metaboliți.

Concentrațiile plasmatice sunt direct-proportionale cu dozele între 1 și 30 mg. Farmacocinetica nebivololului nu este influențată de vârstă.

Distribuție

În plasmă, ambii enantiomeri de nebivolol sunt legați, în principal, de albumină.

Legarea de proteinele plasmatice este de 98,1% pentru SRRR-nebivolol și 97,9% pentru RSSS-nebivolol.

Volumul de distribuție este cuprins între 10,1 și 39,4 l/kg.

Excreție

După o săptămână de la administrare, 38% din doză este excretată în urină și 48% în materiile fecale.

Excreția urinară de nebivolol nemodificat este mai puțin de 0,5% din doză.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea genotoxicității și a potențialului carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat

Crospovidonă Tip A

Poloxamer 188

Povidonă K 30

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate



3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt ambalate în blistere din PVC-PE-PVDC/Al a câte 10 comprimate.

Mărime ambalaj: cutie cu 30 de comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice S.A.
str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1360/2008/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIE

Autorizare-Decembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2008