

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nebilet 5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat de Nebilet conține 5 mg de nebivolol (sub formă de clorhidrat de nebivolol): 2,5 mg de SRRR-nebivolol (sau D-nebivolol) și 2,5 mg de RSSS-nebivolol (sau L-nebivolol).

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 141,75 mg
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat
Comprimate albe, rotunde, ștanțate cu o cruce.
Comprimatul poate fi divizat în patru părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii esențiale.

Insuficiența cardiacă cronică (ICC)

Tratamentul insuficienței cardiace cronice ușoare și moderate adițional cu terapiile standard la pacienții cu vârsta ≥ 70 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Hipertensiune arterială

Adulți

Doza este de un comprimat (5 mg) zilnic, preferabil la aceeași oră.
Efectul de scădere a tensiunii arteriale devine evident după 1-2 săptămâni de tratament.

Ocazional, efectul optim este atins doar după 4 săptămâni.

Asociere cu alte medicamente antihipertensive

Beta-blocantele pot fi folosite singure sau în asociere cu alte medicamente antihipertensive.

Până în prezent s-a observat o îmbunătățire a efectului antihipertensiv numai când Nebilet 5 mg este asociat cu hidroclorotiazida 12,5 – 25 mg.

Pacienți cu insuficiență renală

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

Pacienți cu insuficiență hepatică

Datele pentru pacienți cu insuficiență hepatică și funcție hepatică afectată sunt limitate. De aceea, utilizarea Nebilet la acești pacienți este contraindicată.

Vârstnici

La pacienții peste 65 ani, doza inițială recomandată este de 2,5 mg zilnic. Dacă este necesar, doza zilnică poate fi crescută la 5 mg. Totuși, având în vedere că experiența la pacienții peste 75 ani este limitată, trebuie prudentă, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Nebilet la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile. Prin urmare, utilizarea la copii și adolescenți nu este recomandată.

Insuficiență cardiacă cronică (ICC)

Tratamentul insuficienței cardiace cronice stabile trebuie inițiat gradat, cu o creștere treptată a dozei până la atingerea dozei individuale de menținere optime.

Pacienții trebuie să aibă insuficiență cardiacă cronică fără insuficiență acută în ultimele șase săptămâni. Se recomandă ca medicul curant să aibă experiență în managementul insuficienței cardiace cronice.

Pentru acei pacienți care primesc terapie cardiovasculară incluzând diuretice și/sau digoxină și/sau inhibitori ai ECA și/sau antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, dozarea acestor medicamente trebuie stabilizată în cele două săptămâni precedente inițierii tratamentului cu Nebilet.

Creșterea inițială a dozei trebuie efectuată conform următorilor pași la 1-2 intervale săptămânale în funcție de tolerabilitatea pacientului:

1,25 mg nebivolol, crescute 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 o dată pe zi.

Inițierea tratamentului și fiecare creștere a dozei trebuie să fie făcută sub supravegherea unui medic specialist pe o perioadă de cel puțin 2 ore pentru a asigura că statusul clinic rămâne stabil (în special în ceea ce privește tensiunea arterială, frecvența cardiacă, afectări ale conducerii cardiace, semne de agravare ale insuficienței cardiace).

Apariția reacțiilor adverse nu permite administrarea dozei maxime. Dacă este necesar, doza atinsă poate fi de asemenea scăzută pas cu pas și reintrodusă după cum e mai potrivit.

În timpul creșterii treptate a dozei, în caz de agravare a insuficienței cardiace sau intoleranță, se recomandă inițial scăderea dozei de nebivolol sau întreruperea imediată a medicamentului dacă este necesar (în caz de hipotensiune arterială severă, agravare a insuficienței cardiace cu edem pulmonar acut, șoc cardiogenic, bradicardie simptomatică sau bloc atrioventricular).

Tratamentul insuficienței cardiace cronice stabile cu nebivolol este în general un tratament pe termen lung.

Nu se recomandă întreruperea bruscă a tratamentului cu nebivolol deoarece aceasta poate duce la o agravare tranzitorie a insuficienței cardiace. Dacă întreruperea este necesară, doza trebuie redusă gradat, scăzând săptămânal doza la jumătate.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară modificarea dozei în caz de insuficiență renală ușoară spre moderată deoarece creșterea la doza tolerată maximă este stabilită individual. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă (creatinina serică $\geq 250 \mu\text{mol/l}$).

Prin urmare, utilizarea nebivolol la acești pacienți nu este recomandată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Datele pentru pacienții cu insuficiență hepatică sunt limitate. De aceea, utilizarea Nebilet la acești pacienți este contraindicată.

Vârstnici

Nu este necesară modificarea dozei deoarece creșterea la doza tolerată maximă este stabilită individual.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Nebilet la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile. Prin urmare, utilizarea la copii și adolescenți nu este recomandată.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele pot fi luate în timpul meselor.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență hepatică sau afectare a funcției hepatice.
- Insuficiență cardiacă acută, șoc cardiogen sau episoade de decompensare a insuficienței cardiace care necesită terapie inotropă i.v.

În plus, la fel ca alte medicamente beta-blocante, Nebilet este contraindicat în:

- boala nodului sinusal, incluzând blocul sinoatrial
- bloc atrioventricular de gradul II și III (fără pacemaker)
- bronhospasm în antecedente și astm bronșic
- feocromocitom netratat
- acidoză metabolică
- bradicardie (frecvența cardiacă < 60 bpm pentru inițierea tratamentului)
- hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică < 90 mmHg)
- tulburări grave ale circulației periferice

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Vezi de asemenea pct. 4.8 Reacții Adverse.

Următoarele atenționări și precauții speciale se aplică antagoniștilor beta-adrenergici în general.

Anestezia

Continuarea acțiunii de blocare a receptorilor beta-adrenergici reduce riscul aritmiilor în timpul inducției anestezice și a intubației. Dacă această acțiune este întreruptă preoperator, antagonistul beta-adrenergic trebuie întrerupt cu cel puțin 24 ore înainte.

Trebuie avută grijă cu anumite anestezice care provoacă deprimare miocardică. Pacientul poate fi protejat împotriva reacțiilor vagale prin administrarea intravenoasă a atropinei.

Afecțiuni cardiovasculare

În general, antagoniștii beta-adrenergici nu trebuie utilizați la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă netratată (ICC), dacă starea lor nu a fost stabilizată.

La pacienții cu boală cardiacă ischemică, tratamentul cu antagonist beta-adrenergic trebuie întrerupt gradat, de exemplu de-a lungul a 1-2 săptămâni. Dacă este necesar, terapia de înlocuire trebuie inițiată în același timp pentru a preveni exacerbarea anginei pectorale.

Antagoniștii beta-adrenergici pot induce bradicardia: dacă pulsul scade sub 50-55 bpm în repaus și/sau pacientul are simptome care sunt sugestive pentru bradicardie, doza trebuie redusă.

Antagoniștii beta-adrenergici trebuie folosiți cu precauție:

- la pacienții cu tulburări grave ale circulației periferice (boala sau sindromul Raynaud, claudicație intermitentă), deoarece poate apărea agravarea acestor tulburări;
- la pacienții cu bloc atrioventricular de gradul I, din cauza efectul negativ al beta-blocantelor asupra timpului de conducere;
- la pacienții cu angina Prinzmetal, datorită vasoconstricției arterei coronare mediată prin lipsa blocării receptorilor alfa: antagoniștii beta-adrenergici pot crește numărul și durata atacurilor de angină.

Combi-nația de nebivolol cu antagoniștii canalelor de calciu de tip verapamil și diltiazem, cu medicamente antiaritmice din clasa I și cu medicamente antihipertensive cu acțiune asupra sistemului nervos central nu este recomandată în general, vezi pct. 4.5.

Afecțiuni metabolice/endocrine

Nebilet nu afectează glicemia la pacienții diabetici. Totuși, trebuie avută grijă la pacienții diabetici, deoarece nebivolol poate masca anumite simptome de hipoglicemie (tahicardie, palpitații).

Blocantele beta-adrenergice pot masca simptomele de tahicardie în hipertiroidism.

Înteruperea bruscă poate determina intensificarea simptomelor.

Afecțiuni respiratorii

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

Alte afecțiuni

Pacienții cu un istoric de psoriazis trebuie să utilizeze antagoniști beta-adrenergici numai după o evaluare atentă.

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

Inițierea tratamentului insuficienței cardiace cronice cu nebivolol necesită monitorizare regulată.

Pentru doze și mod de administrare, vezi pct. 4.2. Întreruperea tratamentului nu trebuie făcută brusc, cu excepția cazului când are indicație clară pentru întrerupere. Pentru mai multe informații, vezi 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:

Următoarele interacțiuni se aplică în general antagoniștilor beta-adrenergici.

Combi-nații nerecomandate:

Antiaritmice din clasa I (chinidină, hidrochinidină, cibenzolină, flecainidă, disopiramid, lidocaină, mexiletină, propafenonă): efectul asupra timpului de conducere atrioventriculară poate fi potențat și efectul inotrop negativ poate fi crescut (vezi pct. 4.4).

Antagoniști ai canalelor de calciu de tip verapamil/diltiazem: influență negativă asupra contractilității și conducerii atrioventriculare. Administrarea intravenoasă de verapamil la pacienții în tratament cu β-blocant poate duce la hipotensiune arterială profundă și bloc atrioventricular (vezi pct. 4.4).

Antihipertensive care acționează la nivelul sistemului nervos central (clonidină, guanfacin, moxonidină, metildopa, rilmenidină): utilizarea concomitentă de antihipertensive care acționează la nivelul sistemului nervos central poate agrava insuficiența cardiacă scăzând tonusul simpatic central (reducerea frecvenței cardiace și a debitului cardiac, vasodilatație) (vezi pct. 4.4). Întreruperea bruscă, în special înainte de întreruperea beta-blocantelor, poate crește riscul de “hipertensiune de rebound”.

Combinatii utilizate cu precautie

Medicamente antiaritmice de clasa III (amiodarona): efectul asupra timpului de conducere atrioventricular poate fi potențat.

Anestezice - volatile halogenate: utilizarea concomitentă de antagoniști beta-adrenergici și anestezice poate atenua tahicardia reflexă și poate crește riscul de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4). Ca regulă generală, trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului cu betablocant. Anestezistul trebuie informat dacă pacientul utilizează Nebilet.

Insulina și antidiabeticele orale: deși nebivolol nu afectează valoarea glicemiei, utilizarea concomitentă poate masca anumite simptome de hipoglicemie (palpitații, tahicardie).

Baclofen (miorelaxant central), amifostina (antineoplazic): este posibil ca administrarea concomitentă cu medicamente antihipertensive să potențeze scăderea bruscă a presiunii sanguine, de aceea doza de medicament antihipertensiv trebuie adaptată corespunzător.

Combinatii care trebuie luate în considerare

Glicozide digitale: utilizarea concomitentă poate crește timpul de conducere atrioventriculară. Studiile clinice cu nebivolol nu au produs dovezi clinice ale unei interacțiuni. Nebivololul nu influențează farmacocinetica digoxinei.

Antagoniști de calciu de tipul dihidropiridinei (amlodipină, felodipină, lacidipină, nifedipină, nicardipină, nimodipină, nitrendipină): utilizarea concomitentă poate crește riscul de hipotensiune arterială, de asemenea neputând fi exclusă o creștere a riscului de deteriorare adițională a funcției de pompă a ventriculului la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Antipsihotice, antidepresive (triciclice, barbiturice și fenotiazide): utilizarea concomitentă poate crește efectul hipotensiv al beta-blocantelor (efect aditiv).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS): nu au efect asupra efectului de scădere a tensiunii arteriale a nebivolol.

Medicamente cu acțiune simpatomimetică: utilizarea concomitentă poate contracara efectul antagoniștilor beta-adrenergici. Antagoniștii beta-adrenergici pot conduce la activitatea alfa-adrenergică neblocată a medicamentelor cu acțiune simpatomimetică cu efecte alfa- și beta-adrenergice (risc de hipertensiune arterială, bradicardie severă și bloc atrioventricular).

Interacțiuni farmacocinetice:

Deoarece metabolismul nebivolol implică izoenzima CYP2D6, administrarea concomitentă de substanțe care inhibă această enzimă, în special paroxetina, fluoxetina, tioridazina și chinidina, poate duce la creșterea nivelurilor plasmatiche de nebivolol asociată cu un risc crescut de bradicardie excesivă și reacții adverse.

Administrarea concomitentă de cimetidină a crescut nivelele plasmatiche de nebivolol, fără modificarea efectului clinic. Administrarea concomitentă de ranitidină nu a afectat farmacocinetica nebivolol. Dacă Nebilet este luat în timpul masei, împreună cu un antiacid între mese, cele două tratamente pot fi prescrise concomitent.

Combinarea nebivolol cu nicardipină crește ușor nivelele plasmatiche ale ambelor medicamente, fără a schimba efectul clinic. Administrarea concomitentă de alcool, furosemid sau hidroclortiazidă nu a afectat farmacocinetica nebivolol. Nebivolol nu afectează farmacocinetica și farmacodinamia warfarinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nebivolol are efecte farmacologice care pot afecta negativ sarcina și/sau fetusul/nou-născutul. În general, blocantele beta-adrenergice reduc circulația placentară, aceasta fiind asociată cu retard de dezvoltare, moarte intrauterină, avort sau travaliu prematur. Reacțiile adverse (de exemplu, hipoglicemia și bradicardia) pot apărea la fetus și la nou-născut. Dacă tratamentul cu blocante beta-adrenergice este necesar, blocantele adrenergice beta₁-selective sunt preferabile.

Nebivolol nu trebuie folosit în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Dacă tratamentul cu nebigolol este considerat necesar, circulația uteroplacentară și dezvoltarea fătului trebuie monitorizate. În caz de efecte adverse asupra sarcinii sau a fătului, trebuie considerat un tratament alternativ.

Nou-născutul trebuie monitorizat cu atenție. Simptomele hipoglicemiei și bradicardiei apar în general în primele 3 zile.

Alăptarea

Studiile la animale au arătat că nebigololul se excretă în laptele matern.

Nu se știe dacă acest medicament este excretat în laptele matern uman.

Majoritatea beta-blocanților, în special compușii lipofili precum nebigolol și metaboliții săi activi, trec în laptele matern în cantități variabile. Prin urmare, alăptarea nu este recomandată în timpul administrării de nebigolol.

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 și de a folosi utilaje. Studii farmacodinamice au arătat că Nebilet 5 mg nu afectează funcția psihomotorie.

Când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie luat în considerație faptul că se pot produce ocazional amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate separat pentru hipertensiune arterială și pentru ICC din cauza diferențelor între bolile de fond.

Hipertensiune arterială

Reacțiile adverse raportate, care în cele mai multe cazuri sunt de intensitate ușoară spre moderată, sunt prezentate mai jos clasificate pe aparate, sisteme și organe și ordonate în funcție de frecvență.

Aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și ≤1/100)	Foarte rare (≤1/10000)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar				edem angioneurotic, hipersensibilitate
Tulburări psihice		coșmaruri, depresie		

Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, amețeli, parestezie		sincopă	
Tulburări oculare		acuitate vizuală diminuată		
Tulburări cardiace		bradicardie, insuficiență cardiacă, conducere AV încetinită/bloc AV		
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, 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, urticarie eritematoasă	psoriazis agravat	urticarie
Tulburări ale aparatului genital și sânelui		impotență		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	oboseală, edem			

Următoarele reacții adverse au fost de asemenea raportate la unii antagoniști beta-adrenergici: halucinații, psihoze, confuzie, extremități reci/cianotice, fenomen Raynaud, uscăciune oculară și toxicitate oculo-mucocutanată de tip practolol.

Insuficiența cardiacă cronică

Datele despre reacțiile adverse la pacienții cu ICC sunt disponibile dintr-un studiu placebo controlat pe 1067 pacienți în tratament cu nebivolol și 1061 pacienți cu placebo. În acest studiu, un total de 449 pacienți cu nebivolol (42,1%) au raportat reacții adverse posibil legate cauzal în comparație cu 334 pacienți cu placebo (31,5%). Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții cu nebivolol au fost bradicardia și amețea, ambele apărând la aproximativ 11% din pacienți. Frecvențele corespunzătoare la pacienții cu placebo au fost de aproximativ 2%, respectiv 7%.

Următoarele incidente au fost raportate pentru reacțiile adverse (cele care sunt posibil legate de medicament) considerate specific relevante pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice:

- Agravarea insuficienței cardiace a apărut la 5,8% din pacienții cu nebivolol, în comparație cu 5,2% din pacienții cu placebo.
- Hipotensiunea ortostatică a fost raportată la 2,1% din pacienții cu nebivolol, în comparație cu 1,0% din pacienții cu placebo.
- Intoleranța la medicament a apărut la 1,6% din pacienții cu nebivolol, în comparație cu 0,8% din pacienții cu placebo.
- Blocul atrioventricular de gradul I a apărut la 1,4% din pacienții cu nebivolol, în comparație cu 0,9% din pacienții cu placebo.

- Edemul membrelor inferioare a fost raportat la 1,0% din pacienții cu nebivolol, în comparație cu 0,2% din pacienții cu placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478 - RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există date disponibile despre supradozajul cu Nebilet.

Simptome

Simptomele supradozajului cu beta-blocante sunt: bradicardia, hipotensiunea arterială, bronhospasmul și insuficiența cardiacă acută.

Tratament

În caz de supradozaj sau hipersensibilitate, pacientul trebuie supravegheat atent și tratat în secția de terapie intensivă. Glicemia trebuie verificată. Absorbția oricăror reziduuri de medicament încă prezente în tractul gastrointestinal poate fi prevenită prin lavaj gastric și administrare de cărbune activ și un laxativ. Respirația artificială poate fi necesară.

Bradycardia sau reacțiile vagale extinse trebuie tratate prin administrarea de atropină sau metilatropină. Hipotensiunea arterială și șocul trebuie tratate cu plasmă/substituenți de plasmă și, dacă este necesar, catecolamine.

Efectul beta-blocant poate fi contracarat cu administrarea intravenoasă lentă de clorhidrat de izoprenalină, începând cu o doză de aproximativ 5 μg/minut, sau dobutamină, începând cu o doză de aproximativ 2,5 μg/minut, până când efectul dorit a fost obținut. În cazuri refractare, izoprenalina poate fi combinată cu dopamină.

Dacă nici această combinație nu produce efectul dorit, poate fi considerată administrarea intravenoasă de glucagon 50-100 μg/kg. Dacă este necesar, injecția trebuie repetată la interval de o oră, urmată - dacă este necesar - de o perfuzie i.v. cu glucagon 70 μg/kg/h. În cazuri extreme de bradicardie rezistentă la tratament, poate fi implantat un pacemaker.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: beta-blocant selectiv, codul ATC: C07AB12

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

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

Doze unice și repetate de nebivolol reduc frecvența cardiacă și tensiunea arterială în repaus și la efort la subiecți normotensivi și hipertensivi. Efectul antihipertensiv este menținut în timpul tratamentului cronic.

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

Rezistența vasculară sistemică este redusă în timpul tratamentului acut și cronic cu nebivolol la pacienții hipertensivi. În ciuda reducerii frecvenței cardiace, reducerea debitului cardiac în repaus și efort poate fi limitată datorită unei creșteri a volumului de ejeecție. Relevanța clinică a acestor diferențe hemodinamice în comparație cu alți antagoniști de beta1-receptori nu a fost stabilită în întregime.

La pacienții hipertensivi, nebivolol crește răspunsul vascular mediat prin NO la acetilcolină (ACh), răspuns care este redus la pacienții cu disfuncție endotelială.

Într-un studiu controlat placebo de mortalitate-morbiditate pe 2128 de pacienți ≥ 70 ani (vârsta medie de 75,2 ani) cu insuficiență cardiacă cronică stabilă cu sau fără fracție de ejeecție ventriculară stângă afectată (FEVS mediu $36 \pm 12.3\%$, cu următoarea distribuție FEVS mai puțin 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 de un timp mediu de 20 de luni, nebivolol, adăugat la terapia standard, a prelungit semnificativ timpul până la deces sau spitalizare pe motive cardiovasculare (criteriu de evaluare primar pentru eficacitate) cu o reducere de risc relativ de 14% (reducere absolută: 4,2%).

Această reducere de risc s-a dezvoltat după 6 luni de tratament și a fost menținută pe durata tratamentului (durată medie: 18 luni). Efectul nebivolol a fost independent de vârstă, sex, sau fracție de ejeecție ventriculară stângă la populația de studiat. Beneficiul la mortalitatea din toate cauzele nu a atins semnificație statistică în comparație cu placebo (reducere absolută: 2,3%).

A fost observată o reducere în decesele subite la pacienții tratați cu nebivolol (4.1% vs 6.6%, reducere relativă de 38%).

Experimentele *in vitro* și *in vivo* pe animale au arătat ca nebivolol nu are o activitate simpatomimetică intrinsecă.

Experimentele *in vitro* și *in vivo* pe animale au arătat ca nebivolol în doze farmacologice nu are o acțiune de stabilizare a membranei.

La voluntari sănătoși, nebivolol nu are un efect semnificativ asupra capacității maxime de exercițiu sau rezistență.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ambii enantiomeri ai nebivolol sunt absorbiți rapid după administrarea orală. Absorbția nebivolol nu este afectată de ingerarea de alimente; nebivolol poate fi administrat concomitent sau nu cu ingestia de alimente.

Nebivolol este metabolizat extensiv, în parte în hidroxi-metaboliți activi. Nebivolol este metabolizat prin hidroxilare aliciclică și aromatică, N-dezalchilare și glucuronidare; în plus, se formează glucuronidele hidroxi-metaboliților. Metabolizarea nebivololului prin hidroxilare aromatică este supusă polimorfismului oxidativ dependent genetic de CYP2D6. Biodisponibilitatea orală a nebivolol atinge în medie 12% la metabolismele rapide și este virtual completă la metabolismele lente. În starea stabilă și la acel nivel de doză, concentrația plasmatică maximă a nebivolol nemodificat este de aproape 23 de ori mai mare la metabolismele slabe, decât la cele extensive.

Când se consideră medicamentul nemodificat plus metaboliții activi, diferența între concentrațiile plasmatiche maxime este 1,3 la 1,4 ori mai mare. Din cauza variației în vitezele de metabolizare, doza de Nebilet trebuie întotdeauna adaptată la cerințele individuale ale pacientului: prin urmare persoanele cu metabolism lent pot necesita doze mai mici.

La persoanele cu metabolism rapid, timpul de înjumătățire al enantiomerilor de nebivolol este în medie de 10 ore. La persoanele cu metabolism lent, acesta este de 3-5 ori mai lung. La persoanele cu metabolism rapid, nivelul plasmatic de RSSS-enantiomer este ușor mai ridicat decât cel al SRRR-enantiomer. La persoanele cu metabolism lent, diferența este mai mare. La persoanele cu metabolism

rapid, timpul de înjumătățire a hidroximetaboliților ambilor enantiomeri este în medie 24 ore, și de aproape două ori mai mare la persoanele cu metabolism lent.

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru la majoritatea subiecților (cu metabolism rapid) sunt atinse în 24 ore pentru nebivolol și în câteva zile pentru hidroximetaboliți.

Concentrațiile plasmatice sunt proporționale cu doza între 1 și 30 mg. Farmacocinetica nebivolol nu este afectată de vârstă.

La nivel plasmatic, ambii enantiomeri de nebivolol se leagă predominant de albumină. Legarea proteică este de 98.1% pentru SRRR-nebivolol și 97.9% pentru RSSS-nebivolol. La o săptămână după administrare, 38% din doză este excretată în urină și 48% în 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 ale potențialului de genotoxicitate și carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 80
Hipromeloză 2910, 15 mPa.s
Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Croscarmeloză sodică
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 blister PVC/Al cu 7 comprimate
Cutie cu 2 blistere PVC/Al a câte 7 comprimate
Cutie cu 4 blistere PVC/Al a câte 7 comprimate
Cutie cu 1 blister PVC/Al cu 14 comprimate
Cutie cu 2 blistere PVC/Al a câte 14 comprimate
Cutie cu 3 blistere PVC/Al a câte 10 comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10707/2018/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 Mai 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2018

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>