

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nebivolol Gemax Pharma 5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține nebivolol 5 mg (sub formă de clorhidrat de nebivolol).

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză 182,78 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de culoare albă, rotunde, convexe, cu diametrul de 9 mm, marcate cu două linii mediane perpendiculare pe o față și cu "N5 pe cealaltă față".

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Insuficiență cardiacă cronică

Tratamentul insuficienței cardiace cronice stabile ușoare până la moderate în asociere cu tratamentul standard la pacienții vârstnici cu vârsta ≥ 70 de ani.

Nebivolol Gemax Pharma este indicat la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Hipertensiune arterială

Adulți

Doza este de un comprimat (5 mg) pe zi, de preferat la aceeași oră a zilei.

Efectul de scădere a tensiunii arteriale devine evident după 1-2 săptămâni de tratament. Ocazional, efectul optim este atins numai după 4 săptămâni.

Asocierea cu alte medicamente antihipertensive

Beta-blocantele pot fi utilizate în monoterapie sau concomitent cu alte medicamente antihipertensive. Până în prezent s-a observat un efect antihipertensiv aditiv numai atunci când Nebivolol Gemax Pharma este asociat cu hidroclorotiazida 12,5 - 25 mg.

Pacienți cu insuficiență renală

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

Pacienți cu insuficiență hepatică

Datele cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică sunt limitate. Prin urmare, utilizarea Nebivolol Gemax Pharma la acești pacienți este contraindicată.

Vârstnici

La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, doza inițială recomandată este de 2,5 mg pe zi. Dacă este necesar, doza zilnică poate fi crescută la 5 mg. Cu toate acestea, având în vedere experiența limitată la pacienții cu vârsta peste 75 de ani, este necesară prudență, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

Copii și adolescenți

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

Insuficiență cardiacă cronică

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

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

Pentru acei pacienți cărora li se administrează terapie medicamentoasă cardiovasculară, incluzând diuretice și/sau digoxină și/sau inhibitori ai ECA și/sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, doza acestor medicamente trebuie stabilizată în ultimele două săptămâni precedente inițierii tratamentului cu Nebivolol Gemax Pharma.

Creșterea treptată inițială a dozei trebuie efectuată conform următoarelor etape, la intervale de 1-2 săptămâni, în funcție de tolerabilitatea pacientului:

1,25 mg nebivolol, care 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 10 mg nebivolol o dată pe zi.

Inițierea tratamentului și fiecare creștere a dozei trebuie făcute sub supravegherea unui medic cu experiență, pe o perioadă de cel puțin 2 ore pentru a se asigura că starea clinică a pacientului rămâne stabilă (în special în ceea ce privește tensiunea arterială, ritmul cardiac, tulburările de conducere, semnele ce denotă agravarea insuficienței cardiace).

Apariția reacțiilor adverse poate împiedica tratarea tuturor pacienților cu doza maximă recomandată. Dacă este necesar, doza atinsă poate fi, de asemenea, scăzută etapă cu etapă și reintrodusă după caz.

În timpul etapei de creștere treptată a dozei, în caz de agravare a insuficienței cardiace sau de intoleranță, se recomandă mai întâi reducerea 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 cardiogen, bradicardie simptomatică sau bloc AV).

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 acest lucru poate duce la o agravare tranzitorie a insuficienței cardiace. În cazul în care este necesară întreruperea tratamentului, doza trebuie redusă treptat, scăzând săptămânal doza la jumătate.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul insuficienței renale ușoare până la moderate, deoarece creșterea dozei la doza maximă tolerată este stabilită individual. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă (creatinina serică $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Prin urmare, utilizarea nebivololului la acești pacienți nu este recomandată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Datele cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică sunt limitate. Prin urmare, utilizarea Nebivolol Gemax Pharma la acești pacienți este contraindicată.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei, deoarece creșterea dozei până la doza maximă tolerată este stabilită individual.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Nebivolol Gemax Pharma la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există disponibile date. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență hepatică.
- Insuficiență cardiacă acută, șoc cardiogen sau episoade de decompensare a insuficienței cardiace care necesită tratament inotrop intravenos.

În plus, ca și în cazul altor medicamente beta-blocante, Nebivolol Gemax Pharma este contraindicat în:

- sindrom de sinus bolnav, inclusiv bloc sinoatrial
- bloc atrioventricular de gradul II și III (fără stimulator cardiac)
- antecedente de bronhospasm și astm bronșic
- feocromocitom netratat
- acidoză metabolică
- bradicardie (ritm cardiac $< 60 \text{ bpm}$ înainte de inițierea tratamentului)
- hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică $< 90 \text{ mmHg}$)
- tulburări severe ale circulației periferice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Vezi, de asemenea, pct. 4.8 Reacții adverse.

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

Anestezie

Continuarea blocării receptorilor beta-adrenergici reduce riscul de apariție a aritmiilor în timpul inducției anestezice și intubației. Dacă blocarea receptorilor beta-adrenergici este întreruptă în vederea pregătirii pentru intervenția chirurgicală, tratamentul cu antagonistul beta-adrenergic trebuie întrerupt cu cel puțin 24 de ore în prealabil.

Este necesară precauție în cazul administrării anumitor anestezice care provoacă deprimare miocardică. Pacientul poate fi protejat împotriva reacțiilor vagale prin administrare intravenoasă de atropină.

Afecțiuni cardiovasculare

În general, antagoniștii beta-adrenergici nu trebuie administrați la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC) netratată, cu excepția cazului în care starea acestora a fost stabilizată.

La pacienții cu cardiopatie ischemică, tratamentul cu un antagonist beta-adrenergic trebuie întrerupt treptat, adică pe parcursul a 1-2 săptămâni. Dacă este necesar, trebuie inițiat în același timp un tratament de substituție, pentru a preveni exacerbarea anginei pectorale.

Antagoniștii beta-adrenergici pot determina bradicardie: dacă frecvența pulsului scade sub 50-55 bpm în repaus și/sau pacientul prezintă simptome care sugerează bradicardia, doza trebuie redusă.

Antagoniștii beta-adrenergici trebuie administrați cu prudență:

- la pacienții cu tulburări 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 efectului negativ al beta-blocantelor asupra timpului de conducere,
- la pacienții cu angină Prinzmetal cauzată de vasoconstricția arterei coronare alfa-mediată, necontracarată: antagoniștii beta-adrenergici pot crește numărul și durata crizelor de angină.

Asocierea nebivololului cu blocante ale canalelor de calciu de tipul verapamilului și diltiazemului, cu medicamente antiaritmice de clasă I și cu medicamente antihipertensive cu acțiune centrală nu este, în general, recomandată; pentru detalii, vă rugăm să consultați pct. 4.5.

Tulburări metabolice/endocrine

Nebivolol Gemax Pharma nu influențează valoarea glicemiei la pacienții diabetici. Cu toate acestea, este necesară prudență în cazul pacienților diabetici, deoarece nebivololul poate masca anumite simptome de hipoglicemie (tahicardie, palpitații).

Blocantele beta-adrenergice pot masca simptomele de tahicardie în hipertiroidism. Întreruperea bruscă poate intensifica simptomele.

Afecțiuni respiratorii

La pacienții cu boli pulmonare obstructive cronice, antagoniștii beta-adrenergici trebuie utilizați cu prudență, deoarece poate fi agravată constricția căilor respiratorii.

Alte afecțiuni

Pacienții cu antecedente de psoriazis trebuie să administreze antagoniștii 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, vă rugăm să consultați pct. 4.2. Întreruperea tratamentului nu trebuie făcută brusc, cu excepția cazului în care e indicat în mod clar. Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați pct. 4.2.

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice:

Următoarele interacțiuni se referă la antagoniștii beta-adrenergici, în general.

Asocieri nerecomandate:

Antiaritmice clasă I (chinidină, hidrochinidină, cibenzolină, flecainidă, disopiramidă, lidocaină, mexiletină, propafenonă): efectul asupra timpului de conducere atrio-ventriculară poate fi potențat și

efectul inotrop negativ poate fi crescut (vezi pct. 4.4).

Blocante ale canalelor de calciu de tipul verapamilului/diltiazemului: influență negativă asupra contractilității și conducerii atrio-ventriculare. Administrarea intravenoasă de verapamil la pacienții tratați cu β-blocant poate cauza hipotensiune arterială marcată și bloc atrio-ventricular (vezi pct. 4.4).

Antihipertensive cu acțiune centrală (clonidină, guanfacină, moxonidină, metildopa, rilmenidină): utilizarea concomitentă a medicamentelor antihipertensive cu acțiune centrală poate agrava insuficiența cardiacă printr-o scădere a tonusului simpatic central (reducerea ritmului cardiac și a debitului cardiac, vasodilatație) (vezi pct. 4.4). Întreruperea bruscă, în special dacă este anterioară întreruperii tratamentului cu beta-blocant, poate crește riscul de „hipertensiune arterială de rebound”.

Asocieri care trebuie utilizate cu prudență:

Medicamente antiaritmice clasă III (amiodaronă): efectul asupra timpului de conducere atrio-ventriculară poate fi potențat.

Anestezice halogenate volatile: utilizarea concomitentă a antagoniștilor beta-adrenergici și a anestezicilor poate atenua tahicardia reflexă și crește riscul de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4). Ca regulă generală, a se evita întreruperea bruscă a tratamentului cu beta-blocante. Medicul anestezist trebuie să fie informat în cazul în care pacientului i se administrează Nebivolol Gemax Pharma.

Insulină și medicamente antidiabetice orale: deși nebivololul nu afectează valoarea glicemiei, utilizarea concomitentă poate masca anumite simptome de hipoglicemie (palpitații, tahicardie).

Baclofen (medicament antispastic), amifostină (adjuvant antineoplazic): utilizarea concomitentă cu antihipertensive este posibil să contribuie și mai mult la scăderea tensiunii arteriale, prin urmare, doza medicamentului antihipertensiv trebuie ajustată corespunzător.

Asocieri care trebuie luate în considerare:

Glicozide digitalice: utilizarea concomitentă poate crește timpul de conducere atrio-ventriculară. Studiile clinice cu nebivololul nu au demonstrat nicio dovadă clinică a unei interacțiuni. Nebivololul nu influențează cinetica digoxinei.

Blocante ale canalelor de calciu de tipul dihidropiridinei (amlodipină, felodipină, lacidipină, nifedipină, nicardipină, nimodipină, nitrendipină): utilizarea concomitentă poate crește riscul de hipotensiune arterială și nu poate fi exclusă o creștere a riscului de deteriorare suplimentară a funcției pompei ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Antipsihotice, antidepressive (triciclice, barbiturice și fenotiazine): utilizarea concomitentă poate potența efectul hipotensiv al beta-blocantelor (efect aditiv).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS): niciun efect asupra efectului de scădere a tensiunii arteriale al nebivololului.

Medicamente simpatomimetice: utilizarea concomitentă poate contracara efectul antagoniștilor beta-adrenergici. Medicamentele beta-adrenergice pot determina o acțiune alfa-adrenergică necontracarată 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 de substanțe care inhibă această enzimă, în special paroxetina, fluoxetina, tioridazina și chinidina poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatiche ale nebivololului asociate cu un risc crescut de bradicardie excesivă și reacții adverse.

Administrarea concomitentă de cimetidină crește concentrația plasmatică a nebivololului, fără a

modifică efectul clinic al acestuia. Administrarea concomitentă de ranitidină nu influențează farmacocinetica nebivololului.

Cu condiția ca Nebivolol Gemax Pharma să fie administrat cu alimente și un antiacid să fie administrat între mese, cele două tratamente pot fi prescrise concomitent.

Asocierea nebivololului cu nicardipină crește ușor concentrațiile plasmatice ale ambelor medicamente, fără modificarea efectului clinic al acestora. Administrarea concomitentă de alcool, furosemid sau hidroclorotiazidă nu influențează farmacocinetica nebivololului. Nebivololul nu influențează farmacocinetica și farmacodinamica warfarinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nebivololul are efecte farmacologice care pot determina efecte dăunătoare asupra sarcinii și/sau asupra fătului/nou-născutului. În general, blocantele receptorilor beta-adrenergici reduc circulația sanguină la nivel placentar, ceea ce a fost asociat cu întârzierea creșterii, moarte intrauterină, avort sau travaliu prematur. La făt și la nou-născut pot să apară reacții adverse (de exemplu, hipoglicemie și bradicardie). Dacă tratamentul cu blocante ale receptorilor beta-adrenergici este necesar, este de preferat administrarea blocanților selectivi ai receptorilor beta₁-adrenergici.

Nebivololul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. În cazul în care tratamentul cu nebivolol este considerat necesar, fluxul sanguin uteroplacentar și dezvoltarea fătului trebuie monitorizate. În cazul apariției efectelor toxice dăunătoare asupra sarcinii sau asupra fătului, trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Nou-născutul trebuie monitorizat îndeaproape. Simptomele de hipoglicemie și bradicardie se așteaptă să apară, în general, în primele 3 zile.

Alăptarea

Studiile la animale au arătat că nebivololul este excretat în laptele matern. Nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în laptele uman. Majoritatea beta-blocanților, în special compușii lipofili, precum nebivololul și metaboliții săi activi, trec în laptele matern, deși în cantități variabile. Prin urmare, alăptarea nu este recomandată în timpul administrării de nebivolol.

Fertilitatea

Nebivololul nu are niciun efect asupra fertilității la șobolani la doze până la de câteva ori mai mari decât cele maxime recomandate la om, când au fost observate reacții adverse asupra sistemului reproducător masculin și feminin la șobolani și șoareci. Nu se cunoaște efectul nebivololului asupra fertilității umane.

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

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Studiile farmacodinamice au arătat că Nebivolol Gemax Pharma nu afectează funcția psihomotorie. În cazul în care se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie avut în vedere faptul că, ocazional, pot apărea amețea și oboseală.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate separat pentru hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă cronică, din cauza diferențelor dintre afecțiunile de fond.

Hipertensiune arterială

Reacțiile adverse raportate, care sunt în majoritatea cazurilor de intensitate ușoară până la moderată, sunt prezentate în tabelul de 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 (≥1/1 000 și <1/100)	Foarte rare (<1/10 000)	Cu frecvență necunoscută
----------------------------	--------------------------------	---	----------------------------	--------------------------

Tulburări ale sistemului imunitar				angioedem, hipersensibilitate
Tulburări psihice		coșmaruri, depresie		
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, amețeală, parestezie		sincopă	
Tulburări oculare		tulburări de vedere		
Tulburări cardiace		bradicardie, insuficiență cardiacă, conducere AV încetinită/bloc AV		
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială, (agravare a) claudicației intermitente		
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 eritematoasă	psoriazis agravat	urticarie
Tulburări ale aparatului genital și sânelui		impotență		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	oboseală, edem			

De asemenea, în timpul administrării anumitor antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici au fost raportate următoarele reacții adverse: halucinații, psihoze, confuzie, extremități reci/cianotice, fenomen Raynaud, uscăciune oculară și toxicitate oculo-muco-cutanată de tipul practololului.

Insuficiență cardiacă cronică

Datele privind reacțiile adverse la pacienții cu ICC sunt disponibile dintr-un studiu clinic controlat cu placebo în care au fost incluși 1067 de pacienți cărora li s-a administrat nebivolol și 1061 de pacienți cărora li s-a administrat placebo. În cadrul acestui studiu, un număr total de 449 pacienți tratați cu nebivolol (42,1%) au raportat reacții adverse cu relație de cauzalitate cel puțin posibilă, comparativ cu 334 de pacienți cărora li s-a administrat placebo (31,5%). Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții tratați cu nebivolol au fost bradicardie și amețeală, ambele apărând la aproximativ 11% dintre pacienți. Frecvențele corespunzătoare în rândul pacienților cărora li s-a administrat placebo au fost de aproximativ 2% și, respectiv, 7%.

Au fost raportate următoarele incidente privind reacțiile adverse (cel puțin posibil legate de administrarea medicamentului), care sunt considerate relevante în mod specific în tratamentul insuficienței cardiace cronice:

- Agravarea insuficienței cardiace a apărut la 5,8% dintre pacienții tratați cu nebivolol, comparativ cu 5,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.
- Hipotensiunea posturală a fost raportată la 2,1% dintre pacienții tratați cu nebivolol, comparativ cu 1,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.
- Intoleranța la medicament a apărut la 1,6% dintre pacienții tratați cu nebivolol, comparativ cu

- 0,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.
- Blocul atrio-ventricular de gradul I a apărut la 1,4% dintre pacienții tratați cu nebivolol, comparativ cu 0,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.
- Edemul membrelor inferioare a fost raportat la 1,0% dintre pacienții tratați cu nebivolol, comparativ cu 0,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu sunt date disponibile privind supradozajul cu Nebivolol Gemax Pharma.

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 monitorizare atentă și tratat într-o secție de terapie intensivă. Trebuie verificat nivelul glicemiei. Absorbția oricărui rest de medicament încă prezent în tractul gastro-intestinal poate fi prevenită prin lavaj gastric și prin administrare de cărbune activat și a unui laxativ. Poate fi necesară ventilație mecanică. Bradicardia sau reacțiile vagale pronunțate trebuie tratate prin administrare de atropină sau metil-atropină.

Hipotensiunea arterială și șocul trebuie tratate prin administrare de plasmă/substituenți de plasmă și, dacă este necesar, de catecolamine. Efectul beta-blocant poate fi contracarat prin administrare intravenoasă lentă de clorhidrat de izoprenalina, începând cu o doză de aproximativ 5 μg/minut, sau de dobutamină, începând cu o doză de 2,5 μg/minut, până la obținerea efectului dorit. În cazurile refractare, izoprenalina poate fi administrată în asociere cu dopamina. Dacă nici în acest fel nu se obține efectul dorit poate fi luată în considerare administrarea intravenoasă de glucagon 50 - 100 μg/kg intravenos. În cazul în care este necesar, injecția trebuie repetată în decurs de o oră, urmată - dacă este necesar - de o perfuzie intravenoasă cu glucagon 70 μg/kg/h. În cazuri extreme de bradicardie rezistentă la tratament, poate fi implantat un stimulator cardiac.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Nebivololul este un amestec racemic de doi enantiomeri, SRRR-nebivolol (sau D-nebivolol) și RSSS-nebivolol (sau L-nebivolol). Acesta combină două activități farmacologice:

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

Administrarea de doze unice și repetate de nebivolol reduce ritmul cardiac și tensiunea arterială în repaus și la efort, atât la subiecții normotensivi, cât și la pacienții hipertensivi. Efectul antihipertensiv se menține în timpul tratamentului cronic.

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

Rezistența vasculară sistemică este redusă la pacienții hipertensivi în timpul tratamentului acut și cronic cu nebivolol. În ciuda reducerii ritmului cardiac, scăderea debitului cardiac în repaus și la efort poate fi limitată ca urmare a creșterii volumului bătaie. Relevanța clinică a acestor diferențe hemodinamice în comparație cu alți antagoniști ai receptorilor beta₁-adrenergici nu a fost pe deplin stabilită.

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

În cadrul unui studiu controlat cu placebo, cu privire la mortalitate-morbiditate, efectuat pe 2128 pacienți ≥ 70 de ani (vârsta medie 75,2 ani) cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, cu sau fără modificări ale fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS medie: 36 ± 12,3%, cu următoarea distribuție: FEVS mai mică de 35% la 56% dintre pacienți, FEVS între 35% și 45% la 25% dintre pacienți și FEVS mai mare de 45% la 19% dintre pacienți), monitorizați pentru o perioadă medie de 20 de luni, s-a demonstrat că nebivololul, în plus față de tratamentul standard, a prelungit semnificativ timpul până la apariția decesului sau până la necesitatea spitalizării din motive cardiovasculare (criteriul final principal de evaluare a eficacității), cu o reducere a riscului relativ de 14% (reducere absolută: 4,2%). Această reducere a riscului a apărut după 6 luni de tratament și s-a menținut pe toată durata tratamentului (durata medie: 18 luni). Efectul nebivololului a fost independent de vârstă, sex sau de fracția de ejeție a ventriculului stâng la subiecții din cadrul studiului. Beneficiul în ceea ce privește mortalitatea indiferent de cauză nu a atins semnificația statistică în comparație cu placebo (reducere absolută: 2,3%).

O scădere a numărului de decese subite a fost observată la pacienții tratați cu nebivolol (4,1% comparativ cu 6,6%, reducere relativă de 38%).

Experimentele *in vitro* și *in vivo* efectuate la animal au arătat că nebivololul nu are activitate simpaticomimetică intrinsecă.

Experimentele *in vitro* și *in vivo* efectuate la animal au arătat că, la doze farmacologice, nebivololul nu are acțiune de stabilizare a membranei.

La voluntarii sănătoși, nebivololul nu are un efect semnificativ asupra capacității maxime de efort sau asupra rezistenței.

Datele preclinice și clinice disponibile la pacienții hipertensivi nu au arătat că nebivololul are un efect negativ asupra funcției erectile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

În plasmă, ambii enantiomeri ai nebivololului se leagă predominant de albumină.

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

Metabolizare

Nebivololul este metabolizat în proporție mare, parțial în metaboliți hidroxilați activi. Nebivololul este metabolizat prin hidroxilare aliciclică și aromatică, N-dezalchilare și glucuronoconjugare; în plus, se formează glucuronoconjugăți ai metaboliților hidroxilați. Metabolizarea nebivololului prin hidroxilare aromatică este supusă polimorfismului genetic oxidativ dependent de CYP2D6.

Biodisponibilitatea orală a nebivololului este în medie de 12% la metabolizatorii rapizi și este aproape completă la metabolizatorii lenți. La starea de echilibru și la același nivel al dozei, concentrația plasmatică maximă a nebivololului nemetabolizat este de aproximativ 23 de ori mai mare la metabolizatorii lenți decât la metabolizatorii rapizi. Atunci când se ia în considerare medicamentul nemetabolizat și metaboliții activi, diferența dintre concentrațiile plasmatice maxime este de 1,3 până la 1,4 ori mai mare. Din cauza variației ratelor de metabolizare, doza de Nebivolol Gemax Pharma

trebuie întotdeauna ajustată în funcție de necesitățile individuale ale pacientului: prin urmare, metabolizatorii lenți pot necesita doze mai mici.

Eliminare

La metabolizatorii rapizi, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al enantiomerilor neбиволului este în medie de 10 ore. La metabolizatorii lenți, acesta este de 3 - 5 ori mai lung. La metabolizatorii rapizi, concentrația plasmatică a enantiomerului RSSS este puțin mai mare decât cea a enantiomerului SRRR. La metabolizatorii lenți, această diferență este mai mare. La metabolizatorii rapizi, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metaboliților hidroxilați ai ambilor enantiomeri este în medie de 24 de ore și este de aproximativ două ori mai mare la metabolizatorii lenți.

La o săptămână după administrare, 38% din doză este excretată în urină și 48% în materiile fecale. Excreția urinară a neбиволului nemetabolizat este mai mică de 0,5% din doză.

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru la majoritatea subiecților (metabolizatori rapizi) sunt atinse în 24 de ore pentru neбивол și în câteva zile pentru metaboliții hidroxilați.

Între 1 și 30 mg concentrațiile plasmatice sunt proporționale cu doza.

Farmacocinetica neбиволului nu este influențată de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării și carcinogenitatea. Reacțiile adverse asupra sistemului reproducător au fost observate numai la doze mari, depășind de câteva ori doza maximă recomandată pentru om (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Croscarmeloză sodică

Macrogol 6000

Lactoză monohidrat

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

Blister din Al/PVC-PE-PVdC, cutie de carton.

Mărimi de ambalaj: 28, 30, 56, 60, 90, 98 și 100 de comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15673/2024/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2024