

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nebivolol Teva 5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține nebivolol 5 mg sub formă de clorhidrat de nebivolol 5,45 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 192,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate convexe de formă rotundă, culoare albă, cu diametrul 9 mm, cu linii de divizare în sferturi pe una din fețe, marcate cu N5 pe cealaltă față.

Comprimatele pot fi divizate în sferturi egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale;
- Tratamentul insuficienței cardiace cronice stabile ușoare și moderate în asociere cu tratamentul standard la pacienții cu vârsta peste 70 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Hipertensiunea arterială esențială

Adulți

Doza recomandată este de 5 mg nebivolol (un comprimat Nebivolol Teva 5 mg) pe zi, administrată de preferință, în același moment al zilei. Comprimatele pot fi administrate concomitent cu ingestia de alimente.

Efectul de scădere a tensiunii arteriale se instalează după 1-2 săptămâni de tratament. În unele cazuri, efectul optim se obține numai după 4 săptămâni.

Tratamentul asociat cu alte antihipertensive

Beta-blocantele pot fi utilizate în monoterapie sau în asociere cu alte antihipertensive. Până în prezent, un efect antihipertensiv suplimentar s-a observat doar în cazurile în care nebivololul în doză de 5 mg a fost utilizat concomitent cu hidroclorotiazida în doze de 12,5 - 25 mg.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală

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

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică

Datele cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu disfuncție hepatică sunt limitate. De aceea, utilizarea Nebivolol Teva 5 mg la acești pacienți este contraindicată.

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți, nu s-au efectuat studii. De aceea, utilizarea la copii și adolescenți nu este recomandată.

Insuficiență cardiacă cronică stabilă

Tratamentul insuficienței cardiace cronice stabile va fi inițiat cu doze mici și apoi se va crește gradat doza, până la atingerea dozei de întreținere individuale optime.

Pacienții trebuie să fie diagnosticați cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, fără episoade de acutizare în timpul ultimelor șase săptămâni. Este recomandat ca medicul curant să aibă experiență în abordarea terapeutică a insuficienței cardiace cronice.

La pacienții tratați cu medicamente pentru alte afecțiuni cardiovasculare, incluzând diuretice și/sau digoxină și/sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și/sau antagoniști ai angiotensinei II, doza acestor medicamente trebuie stabilită în timpul ultimelor două săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu nebivolol.

Creșterea treptată inițială 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 ulterior la 10 mg o dată pe zi.

Doza maximă recomandată este de 10 mg nebivolol o dată pe zi.

Inițierea terapiei și fiecare creștere a dozei trebuie efectuate sub supravegherea unui medic cu experiență, pe o perioadă de cel puțin 2 ore, pentru a se asigura că statusul clinic al pacientului se menține stabil (în special tensiunea arterială, frecvența cardiacă, tulburările de conducere, semnele ce denotă agravarea insuficienței cardiace).

Apariția reacțiilor adverse poate împiedica atingerea dozei maxime recomandate la unii pacienți. Dacă este necesar o doză odată atinsă poate fi scăzută pas cu pas și apoi reintrodusă dacă starea clinică o permite.

În timpul perioadei de stabilire a dozei, în caz de agravare a insuficienței cardiace sau de intoleranță, este recomandată într-o primă etapă reducerea dozei de nebivolol sau oprirea tratamentului imediat dacă este necesar (în caz de hipotensiune arterială severă, agravarea insuficienței cardiace cu edem pulmonar acut, șoc cardiogen, bradicardie simptomatică sau bloc AV).

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

Tratamentul cu nebivolol nu trebuie întrerupt brusc deoarece poate să conducă la o agravare temporară a insuficienței cardiace. Dacă tratamentul trebuie întrerupt, doza trebuie scăzută la jumătate săptămânal.

Comprimatele pot fi administrate în timpul meselor.

Pacienții cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată deoarece creșterea dozelor până la doza maximă tolerată se face gradat. Nu există experiență la pacienții cu

insuficiență renală severă (creatinina serică $\geq 250\mu\text{mol/l}$). De aceea, utilizarea nebivolului la acești pacienți nu este recomandată.

Pacienții cu insuficiență hepatică

Datele cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu disfuncție hepatică sunt limitate. De aceea, utilizarea nebivolului la acești pacienți este contraindicată.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor deoarece creșterea dozelor până la doza maximă tolerată se face gradat și individualizat.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți, nu s-au efectuat studii. De aceea, utilizarea la copii și adolescenți nu este recomandată.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la nebivolol sau la oricare dintre excipienții medicamentului enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență hepatică sau disfuncție hepatică.
- Insuficiență cardiacă acută, șoc cardiogen, sau episoade de decompensare ale insuficienței cardiace ce necesită tratament inotrop pozitiv i.v.
- Sarcină și alăptare.
- Sindrom de nod sinusal bolnav, inclusiv bloc sino-atrial.
- Bloc atrioventricular de gradul II sau III (fără pacemaker).
- Bronhospasm și astm bronșic în antecedente.
- Feocromocitom netratat.
- Acidoză metabolică.
- Bradicardie (frecvența cardiacă < 60 bătăi pe minut).
- Hipotensiune arterială (tensiunea arterială sistolică < 90 mm Hg).
- Tulburări circulatorii periferice severe.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Următoarele atenționări și precauții se referă la blocantele beta-adrenergice în general.

Anestezia

Continuarea activității de blocare a receptorilor beta adrenergici scade riscul aritmiilor în timpul inducției anestezice și a intubației. Dacă tratamentul cu beta-blocante trebuie întrerupt pre-operator, aceasta se face cu cel puțin 24 ore înainte.

În cazul administrării anumitor anestezice care determină deprimare miocardică, cum sunt ciclopropan, eter sau tricloretilenă, este necesară prudență. Pacientul poate fi protejat împotriva reacțiilor vagale prin administrare intravenoasă de atropină.

Aparat cardiovascular

În general, blocantele beta-adrenergice nu trebuie utilizate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată terapeutic, cu excepția cazului în care starea acestora a fost stabilizată.

La pacienții cu boală cardiacă ischemică, tratamentul cu blocante beta-adrenergice trebuie întrerupt gradat, de exemplu într-un interval de 1-2 săptămâni. Dacă este necesar, trebuie început concomitent un tratament de înlocuire, pentru a preveni agravarea anginei pectorale.

Blocantele beta-adrenergice pot determina bradicardie: dacă alura ventriculară scade sub 50-55 bătăi/min în repaus și/sau pacientul prezintă simptome sugestive de bradicardie, doza trebuie scăzută.

Blocantele beta-adrenergice trebuie administrate cu prudență:

- la pacienții cu tulburări circulatorii periferice (boală sau sindrom Raynaud, claudicație intermitentă) deoarece pot determina agravarea acestor afecțiuni;

- la pacienții cu bloc atrioventricular de gradul I, datorită efectului dromotrop negativ al beta-blocantelor;
- la pacienții cu angină Prinzmetal datorită vasoconstricției coronariene mediată de receptorii alfa, neblocanți: blocantele beta-adrenergice pot crește frecvența și durata crizelor anginoase.

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 care acționează la nivel central. Pentru detalii, vezi pct. 4.5.

Metabolism/Sistem endocrin

La pacienții diabetici, Nebivolol Teva 5 mg nu influențează valoarea glicemiei. Cu toate acestea, este necesară prudență la acești pacienți, deoarece nebivololul poate masca manifestările clinice ale hipoglicemiei (tahicardie, palpitații).

Blocantele beta-adrenergice pot masca tahicardia din hipertiroidism. Întreruperea bruscă a tratamentului poate agrava manifestările clinice.

Aparat respirator

La pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, blocantele beta-adrenergice trebuie administrate cu prudență, deoarece pot agrava bronhospasmul.

Altele

La pacienții cu psoriazis în antecedente, blocantele beta-adrenergice trebuie administrate numai după o evaluare atentă.

Blocantele beta-adrenergice pot crește hipersensibilitatea la alergeni și pot agrava reacțiile anafilactice. Inițierea tratamentului insuficienței cardiace cronice cu nebivolol necesită o monitorizare regulată. Pentru doze și mod de administrare, vezi pct. 4.2. Întreruperea tratamentului nu trebuie să se facă brusc, cu excepția cazului în care acest lucru este absolut necesar. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.2.

Excipienți

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.

Sodiu

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 blocantele beta-adrenergice, în general:

• 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).

Blocante ale canalelor de calciu de tip verapamil/diltiazem: influențează în mod negativ contractilitatea și conducerea atrio-ventriculară. Administrarea intravenoasă a verapamilului la pacienții tratați cu beta-blocante poate determina hipotensiune arterială marcată și bloc atrio-ventricular (vezi pct. 4.4).

Antihipertensive care acționează la nivel central (clonidină, guanfacină, moxonidină, metildopa, rilmenidină): administrarea concomitentă a medicamentelor antihipertensive care acționează la nivel central poate agrava insuficiența cardiacă prin reducerea tonusului simpatic central (reducerea

frecvenței cardiace și a debitului cardiac, vasodilatație) (vezi pct. 4.4). Întreruperea bruscă, în special în cazul întreruperii anterioare a tratamentului cu beta-blocante, poate determina creșterea riscului de “hipertensiune arterială de rebound”.

• Asocieri care trebuie utilizate cu precauție

Medicamente antiaritmice din clasa III (amiodaronă): pot potența efectul asupra timpului de conducere atrio-ventriculară.

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 anestezișt trebuie informat, în cazul în care pacientul este tratat cu nebivolol comprimate.

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 efectul de scădere a tensiunii arteriale. Prin urmare, doza medicamentului antihipertensiv trebuie ajustată în mod corespunzător.

• Asocieri ce trebuie luate în considerare

Glicozide digitalice: administrarea concomitentă poate prelungi timpul de conducere atrio-ventriculară. Studiile clinice cu nebivolol nu au demonstrat nicio interacțiune cu semnificație clinică. Nebivolol nu influențează cinetica digoxinei.

Blocante ale canalelor de calciu de tip dihidropiridină (amlodipină, felodipină, lacidipină, nifedipină, nicardipină, nimodipină, nitrendipină): utilizarea concomitentă poate duce la creșterea riscului de hipotensiune arterială și nu se poate exclude o creștere a riscului de deteriorare ulterioară a funcției pompei ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă.

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

Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS): nu influențează efectul de reducere a tensiunii arteriale indus de nebivolol.

Medicamente simpatomimetice: utilizarea concomitentă poate contribui la contracararea efectului antagoniștilor beta-adrenergici. Medicamentele beta-adrenergice pot determina o acțiune alfa-adrenergică necontracarată a medicamentelor simpatomimetice, atât 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 inhibitori ai recaptării serotoninei, dextrometorfan sau alte substanțe care sunt metabolizate în principal pe această cale se poate asocia cu creșterea concentrațiilor plasmatiche de nebivolol cu creșterea riscului de bradicardie și reacții adverse.

Administrarea concomitentă de cimetidină crește concentrația plasmatică a nebivololului, fără a influența efectul clinic al acestuia. Administrarea concomitentă de ranitidină nu afectează farmacocinetica nebivololului. Dacă Nebivolol Teva 5 mg se administrează concomitent cu ingestia de alimente și dacă se administrează antiacide între mese, cele două tratamente pot fi administrate concomitent.

Administrarea nebivololului în asociere cu nicardipină crește ușor concentrațiile plasmatiche ale celor două substanțe, fără a le influența efectul clinic. Administrarea concomitentă de alcool etilic, furosemid sau hidroclorotiazidă nu a afectat farmacocinetica nebivololului. Nebivololul nu a afectat farmacocinetica și farmacodinamia warfarinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nebivolol are efecte farmacologice care pot determina efecte nocive asupra sarcinii și/sau fătului/nou-născutului. În general, blocantele receptorilor beta-adrenergici reduc circulația sanguină la nivel placentar, care a fost asociată cu întârziere a creșterii, moarte intrauterină, avort sau travaliu prematur. La făt și 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 blocantelor beta-adrenergice beta1-selective.

Nebivolol nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar. Dacă tratamentul cu nebivolol este considerat necesar, fluxul sanguin utero-placentar și dezvoltarea fetală trebuie monitorizate. În cazul în care apar efecte nocive asupra sarcinii sau fătului, trebuie luat în considerare tratamentul alternativ. Nou-născutul trebuie monitorizat atent. Simptomele hipoglicemiei și bradicardiei sunt de așteptat, în general, în decursul primelor 3 zile de viață.

Alăptarea

Studiile efectuate la animale au arătat că nebivololul este excretat în laptele matern. Nu se știe dacă acest medicament este excretat în laptele uman. Majoritatea beta-blocantelor, în special substanțele lipofile cu structură chimică asemănătoare nebivololului și metaboliților săi activi, se excretă în laptele matern, în cantități variabile. De aceea, în timpul administrării de nebivolol, alăptarea nu este recomandată.

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

Nu există studii privind influența Nebivolol Teva 5 mg asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Studiile de farmacodinamie au arătat că Nebivolol Teva 5 mg nu afectează funcția psihomotorie. Pacienții la care se administrează Nebivolol Teva 5 mg trebuie atenționați cu privire la posibilitatea apariției ocazionale de amețeli sau fatigabilitate.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate separat pentru hipertensiune arterială și ICC, din cauza diferențelor dintre afecțiunile de fond.

Hipertensiune arterială

Reacțiile adverse raportate, care în cele mai multe din cazuri, sunt de intensitate ușoară – 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, <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000, <1/100)	Foarte rare (<1/10000)	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar				edem angioneurotic, hipersensibilitate
Tulburări psihice		coșmaruri, depresie		
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, amețeli, parestezii		sincopă	
Tulburări oculare		tulburări de vedere		
Tulburări cardiace		bradicardie, insuficiență cardiacă, încetinirea		

		conducerii AV/bloc AV		
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială, agravarea 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, erupții cutanate tranzitorii	agravarea unui psoriasis preexistent	urticarie
Tulburări ale aparatului genital și sânelui		impotență		
Tulburări generale	oboseală, edem			

În timpul tratamentului cu alte medicamente beta-blocante au mai fost raportate următoarele reacții adverse: halucinații, psihoze, stare de confuzie, extremități reci, cianotice, fenomen Raynaud, ochi uscați și toxicitate oculo-muco-cutanată de tip practolol.

Insuficiență cardiacă cronică

Datele despre reacțiile adverse la pacienții cu ICC sunt disponibile dintr-un studiu clinic placebo-controlat, în care au fost incluși 1067 pacienți cărora li s-a administrat nebivolol și 1061 pacienți cărora li s-a administrat placebo. În acest studiu, 449 de pacienți tratați cu nebivolol (42.1%) au raportat reacții adverse, cu relație de cauzalitate cel puțin posibilă, comparativ cu 334 de pacienți la care 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% dintre pacienți. Frecvențele corespunzătoare la pacienții cărora li s-a administrat placebo a fost de aproximativ 2%, 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, comparativ cu 5,2% din pacienții la care s-a administrat placebo.
- S-a raportat hipotensiune arterială posturală la 2,1% din pacienții tratați cu nebivolol, comparativ cu 1,0% din pacienții la care s-a administrat placebo.
- S-a raportat intoleranță la medicament la 1,6% din pacienții tratați cu nebivolol, comparativ cu 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, comparativ cu 0,9% din pacienții la care s-a administrat placebo.
- S-au raportat edeme ale membrelor inferioare la 1,0% din pacienții tratați cu nebivolol, comparativ cu 0,2% din pacienții la care 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. Profesiștii 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
Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există date disponibile cu privire la supradozajul cu nebivolol.

Simptome

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

Tratament

În caz de supradozaj sau de hipersensibilitate, pacientul trebuie monitorizat atent și tratat într-o unitate de terapie intensivă. Trebuie măsurată glicemia. Absorbția oricărui rest de medicament rămas în tractul gastro-intestinal poate fi prevenită prin lavaj gastric și administrare de cărbune activat și de laxative. Poate fi necesară ventilație mecanică. Bradicardia sau reacțiile vagale excesive trebuie tratate prin administrarea de atropină sau metilatropină. Hipotensiunea arterială și șocul trebuie tratate prin administrarea de plasmă/substituenți de plasmă iar dacă este necesar, catecolamine.

Efectul beta-blocant poate fi contracarat prin administrarea intravenoasă lentă de clorhidrat de izoprenalină, începând cu o doză de aproximativ 5 μg/minut sau dobutamină, începând cu 2,5 μg/minut, până când se obține efectul necesar. În cazurile care nu răspund la tratament, isoprenalina poate fi administrată în asocieră cu dopamina. Dacă nici în acest fel nu se obține un răspuns, trebuie luată în considerare administrarea intravenoasă de 50-100 μg glucagon/kg. Dacă este necesar, administrarea trebuie repetată în interval de o oră cu 70 μg glucagon/kg. În cazuri extreme de bradicardie rezistentă la tratament, se poate monta un pacemaker.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

- este un antagonist competitiv și selectiv al beta-receptorilor: acest efect este atribuit enantiomerului SRRR (D-nebivolol).

- are proprietăți vasodilatatoare ușoare, datorate probabil interacțiunii cu calea L-arginină/oxid nitric.

Administrarea de doze unice sau multiple de nebivolol scade alura ventriculară și tensiunea arterială în repaus și în timpul efortului fizic atât la pacienții normotensivi, cât și la cei hipertensivi. Efectul antihipertensiv se menține în timpul tratamentului cronic.

La doze terapeutice, nebivololul nu antagonizează efectul alfa-adrenergic.

La pacienții hipertensivi, în timpul tratamentului pe termen scurt sau cronic cu nebivolol, rezistența vasculară sistemică scade. Deși alura ventriculară scade, scăderea debitului cardiac în repaus sau la efort poate fi limitată datorită creșterii volumului-bătaie. Relevanța clinică a acestor diferențe hemodinamice comparativ cu alte blocante β₁-adrenergice nu a fost stabilită.

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

În cadrul unui studiu clinic placebo-controlat cu privire la mortalitate-morbiditate, efectuat la 2128 pacienți cu vârsta ≥ 70 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 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), urmăriți o perioadă medie de 20 de luni, au arătat că nebivololul administrat ca medicament principal al terapiei standard, prelungeste semnificativ timpul până la deces sau până la necesitatea de spitalizare 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 (mediana duratei: 18 luni). La populația participantă la studiu, efectul nebivololului a fost același indiferent de vârstă, sex sau fracție de ejeție a ventriculului. Beneficiul în ceea ce privește mortalitatea indiferent de cauză nu a atins semnificația statistică, comparativ cu placebo (reducere absolută: 2,3%).

O reducere 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 vivo* și *in vitro* efectuate la animale au arătat că nebivololul nu are activitate intrinsecă simpatomimetică.

Experimentele *in vivo* și *in vitro* efectuate la animale au arătat că, la doze terapeutice, nebivololul nu are activitate stabilizatoare de membrană.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală, ambii enantiomeri de nebivolol sunt rapid absorbiți. Absorbția nebivololului nu este afectată de alimente; nebivololul poate fi administrat concomitent sau nu cu ingestia de alimente.

Nebivololul se metabolizează extensiv, parțial la hidroxi-metaboliți activi. Nebivololul este metabolizat prin hidroxilare aliciclică și aromatică, N-dealchilare și glucuroconjugare. În plus, se formează și glucuroconjugăți ai hidroxi-metaboliților. Metabolizarea nebivololului prin hidroxilare aromatică se supune polimorfismului genetic oxidativ, dependent de CYP2D6. Biodisponibilitatea orală a nebivololului are o valoare medie de 12% la acetilatorii rapizi și este practic completă, la cei lenți. La starea de echilibru și la aceeași doză, concentrația plasmatică maximă a nebivololului nemetabolizat este de aproape 23 ori mai mare la acetilatorii lenți față de cei rapizi. În cazul în care se iau în considerare substanța nemetabolizată și metabolitul activ, diferența de concentrație plasmatică maximă este de 1,3 - 1,4 ori. Din cauza variațiilor ratei de metabolizare, doza de nebivolol trebuie ajustată întotdeauna nevoilor individuale ale pacientului: astfel, la acetilatorii lenți, poate fi necesară scăderea dozelor. La acetilatorii rapizi, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al enantiomerilor nebivololului este, în medie, de 10 ore. La acetilatorii lenți, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al nebivololului este de 3-5 ori mai mare. La acetilatorii rapizi, concentrația plasmatică a enantiomerului RSSS este puțin mai mare decât cea a enantiomerului SRRR. La acetilatorii lenți, această diferență este mai mare. La acetilatorii rapizi, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al hidroxi-metaboliților celor doi enantiomeri este, în medie, de 24 ore, și este de aproape două ori mai mare la acetilatorii lenți.

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

Concentrațiile plasmatice sunt proporționale cu dozele, între 1 și 30 mg nebivolol. Farmacocinetica nebivololului nu este influențată de vârstă.

În plasmă, ambii enantiomeri ai nebivololului se leagă predominant de albumină. Legarea de proteinele plasmatice este în proporție de 98,1% pentru enantiomerul SRRR și de 97,9% pentru enantiomerul RSSS.

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind potențialul genotoxic și carcinogen.

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

Cutie cu 1 blister PVDC/Al cu 7 comprimate
Cutie cu 2 blistere PVDC/Al a câte 7 comprimate
Cutie cu 4 blistere PVDC/Al a câte 7 comprimate
Cutie cu 8 blistere PVDC/Al a câte 7 comprimate
Cutie cu 3 blistere PVDC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 5 blistere PVDC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 9 blistere PVDC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 10 blistere PVDC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 50 blistere PVDC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 1 flacon din PEÎD închis cu capac cu filet prevăzut cu colier de protecție din PEJD cu 7 comprimate
Cutie cu 1 flacon din PEÎD închis cu capac cu filet prevăzut cu colier de protecție din PEJD cu 14 comprimate
Cutie cu 1 flacon din PEÎD închis cu capac cu filet prevăzut cu colier de protecție din PEJD cu 28 comprimate
Cutie cu 1 flacon din PEÎD închis cu capac cu filet prevăzut cu colier de protecție din PEJD cu 30 comprimate
Cutie cu 1 flacon din PEÎD închis cu capac cu filet prevăzut cu colier de protecție din PEJD cu 50 comprimate
Cutie cu 1 flacon din PEÎD închis cu capac cu filet prevăzut cu colier de protecție din PEJD cu 56 comprimate
Cutie cu 1 flacon din PEÎD închis cu capac cu filet prevăzut cu colier de protecție din PEJD cu 90 comprimate
Cutie cu 1 flacon din PEÎD închis cu capac cu filet prevăzut cu colier de protecție din PEJD cu 100 comprimate
Cutie cu 1 flacon din PEÎD închis cu capac cu filet prevăzut cu colier de protecție din PEJD cu 500 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

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem,
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8457/2015/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2021

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