



## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nolet 5 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 136,690 mg (vezi pct. 4.4 și 6.1)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimatele de Nolet 5 mg sunt rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul 9 mm±0,5 mm, cu două linii de rupere perpendiculare pe una din fețe. Comprimatele pot fi divizate în doze 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, adițional la terapiile standard, la pacienții cu vârsta  $\geq 70$  ani.

#### 4.2. Doze și mod de administrare

##### Doze

##### Hipertensiune arterială

##### *Adulți*

Doza este de 5 mg nebivolol, 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 utilizate în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antihipertensive. Până în prezent s-a observat o îmbunătățire a efectului antihipertensiv numai când nebivololul este asociat cu hidroclorotiazidă 12,5 - 25 mg.



#### *Pacienți cu insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală, doza inițială 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 sau cu disfuncție hepatică sunt limitate. De aceea, utilizarea de nebivolol la acești pacienți este contraindicată.

#### *Vârstnici*

La pacienții cu vârsta peste 65 de 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 cu vârsta peste 75 de ani este limitată, este necesară prudență în administrarea acestui medicament, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea nebivololului 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 fie diagnosticați cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, fără insuficiență acută în ultimele șase săptămâni. Se recomandă ca medicul curant să aibă experiență în abordarea terapeutică a insuficienței cardiace cronice.

La pacienții tratați cu medicamente cardiovasculare incluzând diuretice și/sau digoxină și/sau inhibitori ai ECA și/sau antagoniști ai angiotensinei II, schemele terapeutice ale acestor medicamente trebuie stabilizate în timpul celor două săptămâni precedente inițierii tratamentului cu nebivolol.

Creșterea inițială a dozei trebuie efectuată conform următorilor pași, la 1-2 intervale săptămânale, în funcție de tolerabilitatea pacientului: doză inițială nebivolol 1,25 mg, crescută la nebivolol 2,5 mg 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 se asigura faptul că statusul clinic rămâne stabil (în special în ceea ce privește tensiunea arterială, frecvența cardiacă, afectarea conducerii cardiace, semne de agravare a insuficienței cardiace).

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

În timpul fazei de stabilire treptată a dozei, în caz de agravare a insuficienței cardiace sau de intoleranță, se recomandă inițial scăderea dozei de nebivolol sau întreruperea imediată a administrării medicamentului, dacă este necesar (în caz de hipotensiune arterială severă, agravare a insuficienței cardiace cu edem pulmonar acut, șoc cardiogen, bradicardie simptomatică sau bloc atrio-ventricular).

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 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 de nebivolol la acești pacienți nu este recomandată.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

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

#### *Vârstnici*

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

#### *Copii și adolescenți*

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

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimetele 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 disfuncție hepatică
- Insuficiență cardiacă acută, șoc cardiogen sau episoade de decompensare a insuficienței cardiace care necesită terapie inotropă i.v.

În plus, la fel ca și în cazul altor medicamente beta-blocante, nebivololul 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  $< 60 \text{ bpm}$  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 speciale se aplică antagoniștilor beta-adrenergici în general.

#### *Anestezie*

Continuarea acțiunii de blocare a receptorilor beta-adrenergici reduce riscul aritmiilor în timpul inducerii anesteziei și a intubării. Dacă preoperator este necesară întreruperea blocadei beta-adrenergice, antagonistul beta-adrenergic trebuie întrerupt cu cel puțin 24 de 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), decât dacă starea lor 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 bradicardie: 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 ale circulației periferice (boala sau sindromul Raynaud, claudicație intermitentă), deoarece aceste tulburări se pot agrava;
- la pacienții cu bloc atrioventricular de gradul I, din cauza efectului negativ al beta-blocantelor asupra timpului de conducere;
- la pacienții cu angină pectorală Prinzmetal, din cauza vasoconstricției arterei coronare mediată prin lipsa blocării receptorilor alfa: antagoniștii beta-adrenergici pot crește numărul și durata crizelor de angină pectorală.

Asocierea de nebivolol cu antagoniști ai 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*

Nebivolol 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. Întreruperea bruscă a tratamentului poate determina intensificarea simptomelor.

#### *Afecțiuni respiratorii*

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

#### *Alte afecțiuni*

Pacienții cu antecedente 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 în care există o 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 total de lactază 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.

#### Asocieri nerecomandate:

*Antiaritmice din clasa I (chinidină, hidrochinidină, cibenzolină, flecainidă, disopiramidă, 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 tratați cu beta-blocant poate duce la hipotensiune arterială marcată și bloc atrioventricular (vezi pct. 4.4).

*Antihipertensive care acționează la nivelul sistemului nervos central (clonidină, guanfacină, moxonidină, metildopa, rilmenidină)*: utilizarea concomitentă de medicamente antihipertensive care acționează la nivelul sistemului nervos central poate agrava insuficiența cardiacă, prin scăderea tonusului simpatic central (reducere a frecvenței cardiace și debitului cardiac, vasodilatație) (vezi pct. 4.4). Întreruperea bruscă a tratamentului, în special înainte de întreruperea administrării beta-blocantelor, poate crește riscul de “hipertensiune arterială de rebound”.

#### Administrări concomitente care trebuie efectuate cu precauție

*Medicamente antiaritmice de clasa III (amiodaronă)*: efectul asupra timpului de conducere atrioventricular este 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 beta-blocant. Anestezistul trebuie informat dacă pacientul utilizează neбиволol.

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

*Baclofen (medicament antispastic), amifostină (antineoplazic)*: este posibil ca administrarea concomitentă cu medicamente antihipertensive să potențeze scăderea bruscă a tensiunii arteriale, de aceea doza de medicament antihipertensiv trebuie ajustată corespunzător.

*Meflochină (medicament antimalaric)*: teoretic, administrarea concomitentă cu medicamente blocante beta-adrenergice poate determina alungirea intervalului QT.

#### Administrări concomitente care trebuie luate în considerare

*Glicozide digitalice*: utilizarea concomitentă poate crește timpul de conducere atrioventriculară. Studiile clinice cu neбиволol nu au adus dovezi clinice ale unei interacțiuni. Neбиволolul 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 nu poate 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 influențează efectul de scădere a tensiunii arteriale a neбиволolului.

*Medicamente cu acțiune simpatomimetică*: utilizarea concomitentă poate contracara efectul antagoniștilor beta-adrenergici. Administrarea de medicamente beta-adrenergice poate duce la activitate alfa-adrenergică necontracarată a medicamentelor cu acțiune simpatomimetică cu efecte atât alfa- cât și beta-adrenergice (risc de hipertensiune arterială, bradicardie severă și bloc cardiac).





#### 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 plasmatice de nebivolol, asociată cu un risc crescut de bradicardie excesivă și reacții adverse.

Administrarea concomitentă de cimetidină a crescut concentrațiile plasmatice de nebivolol, fără modificarea efectului clinic. Administrarea concomitentă de ranitidină nu a afectat farmacocinetica nebivololului. Dacă acest medicament este luat în timpul mesei, și împreună cu un antiacid între mese, cele două tratamente pot fi prescrise concomitent.

Asocierea de nebivolol cu nicardipină crește ușor concentrațiile plasmatice ale ambelor medicamente, fără a modifica efectul clinic. Administrarea concomitentă de alcool, furosemidă sau hidroclorotiazidă nu a afectat farmacocinetica nebivololului. Nebivololul nu afectează farmacocinetica și farmacodinamia warfarinei.

#### **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nebivololul are efecte farmacologice care pot afecta negativ sarcina și/sau fătul/nou-născutul. În general, blocantele beta-adrenergice reduc circulația placentară, acest lucru fiind asociat cu retard de dezvoltare, moarte intrauterină, avort sau travaliu prematur. Reacțiile adverse (de exemplu: hipoglicemie și bradicardie) pot apărea la făt și la nou-născut. Dacă tratamentul cu blocante beta-adrenergice este necesar, sunt preferabile blocantele adrenergice beta<sub>1</sub>-selective.

Nebivololul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Dacă tratamentul cu nebivolol este considerat necesar, circulația uteroplacentară și dezvoltarea fătului trebuie monitorizate. În caz de efecte adverse asupra sarcinii sau a fătului, trebuie luat în considerare 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 nebivololul se excretă în laptele matern. Nu se știe dacă acest medicament este excretat în laptele matern. Majoritatea beta-blocanților, în special compușii lipofili precum nebivolol și metaboliții săi activi, trec în laptele matern în cantități variabile. Prin urmare, alăptarea nu este recomandată în timpul administrării de nebivolol.

##### Fertilitatea

Datele privind efectul nebivololului asupra fertilității la om sunt limitate. Nu sunt disponibile date preclinice.

#### **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 nebivololul nu afectează funcția psihomotorie. În cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie luat în considerare 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:

Clasificare	pe	Frecvente	Mai puțin	Foarte rare	Cu frecvență
-------------	----	-----------	-----------	-------------	--------------



aparate, sisteme și organe	( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	( $< 1/10000$ )	necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări ale sistemului imunitar				Angioedem, 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 (accentuare a acesteia)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	dispnee	bronhospasm		
Tulburări gastrointestinale	constipație, greață, diaree	dispepsie, flatulență, vărsături		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		prurit, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă	agravare a psoriazisului	urticarie
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului		impotență		
Tulburări generale și la nivelul ocului 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, xeroftalmie și toxicitate oculo-muco-cutanată de tip practolol.

#### Insuficiența cardiacă cronică

Datele despre reacțiile adverse la pacienții cu ICC sunt disponibile dintr-un studiu placebo controlat, realizat pe 1067 pacienți tratați cu nebivolol și 1061 pacienți la care s-a administrat placebo. În acest studiu, un total de 449 pacienți tratați cu nebivolol (42,1%) au raportat reacții adverse posibil legate cauzal, în comparație cu 334 pacienți la care s-a administrat placebo (31,5%). Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții tratați cu nebivolol au fost bradicardia și amețeala, ambele apărând la aproximativ 11% dintre pacienți. Frecvențele corespunzătoare la pacienții la care s-a administrat 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 tratați cu nebivolol, în comparație cu 5,2% din pacienții cărora li s-a administrat placebo.
- Hipotensiunea ortostatică a fost raportată la 2,1% din pacienții tratați cu nebivolol, în comparație cu 1,0% din pacienții cărora li s-a administrat placebo.
- Intoleranța la medicament a apărut la 1,6% din pacienții tratați cu nebivolol, în comparație cu 0,8% din pacienții cărora li s-a administrat placebo.
- Blocul atrioventricular de gradul I a apărut la 1,4% din pacienții tratați cu nebivolol, în comparație cu 0,9% din pacienții cărora li s-a administrat placebo.
- Edemul membrelor inferioare a fost raportat la 1,0% din pacienții tratați cu nebivolol, în comparație cu 0,2% din 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

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 sunt date disponibile privind supradozajul cu nebivolol.

#### *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. Bradicardia 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 betablocant poate fi contracarat prin administrarea intravenoasă lentă de clorhidrat de izoprenalină, începând cu o doză de aproximativ 5 μg/minut, sau cu dobutamină, începând cu o doză de aproximativ 2,5 μg/minut, până când efectul dorit a fost obținut. În cazuri refractare, izoprenalina poate fi asociată cu dopamină. Dacă nici această asociere nu produce efectul dorit, poate fi luată în considerare administrarea intravenoasă de glucagon 50-100 μg/kg. Dacă este necesar, administrarea trebuie repetată la interval de o oră, urmată - dacă este necesar - de o perfuzie i.v. cu glucagon 70 μg/kg/oră. 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

Nebivololul este un amestec racemic a doi enantiomeri, SRRR-nebivolol (sau d-nebivolol) și RSSS-nebivolol (sau l-nebivolol) și 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.
- Administrarea de doze unice și repetate de nebivolol reduce frecvența cardiacă și tensiunea arterială în repaus și la efort atât la subiecți normotensivi, cât și la cei hipertensivi. Efectul antihipertensiv este menținut în timpul tratamentului cronic.
- În doze terapeutice, nebivololul 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, nebivololul crește răspunsul vascular NO-mediat la acetilcolină (ACh) care este redus la pacienții cu disfuncție endotelială.

Într-un studiu controlat placebo cu privire la mortalitate-morbiditate efectuat pe 2128 de pacienți  $\geq 70$  ani (vârsta medie de 75,2 ani) cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, cu sau fără fracție de ejeecție ventriculară stângă afectată (FEVS medie  $36 \pm 12.3\%$ , 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), cu o perioadă medie de urmărire de 20 de luni, nebivololul, adăugat la terapia standard, a prelungit semnificativ timpul până la deces sau spitalizare din motive cardiovasculare (criteriu de evaluare principal pentru eficacitate) cu o reducere a riscului relativ de 14% (reducere absolută: 4,2%). Această reducere a riscului a devenit manifestă după 6 luni de tratament și a fost menținută pe durata tratamentului (durată medie: 18 luni). Efectul nebivololului la populația din studiu a fost independent de vârstă, sex sau fracție de ejeecție ventriculară stângă. Beneficiul cu privire la toate cauzele de mortalitate nu a atins semnificație statistică, în comparație cu placebo (reducere absolută: 2,3%).

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

Studiile *in vitro* și *in vivo* efectuate la animale au arătat ca nebivololul nu are o activitate simpatomimetică intrinsecă.

Studiile *in vitro* și *in vivo* la animale au arătat ca nebivololul în doze farmacologice nu are o acțiune de stabilizare a membranei.

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

Datele preclinice și clinice disponibile în ceea ce privește pacienții hipertensivi nu au arătat că nebivololul ar avea un efect nociv asupra funcției erectile.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

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

### Metabolizare

Nebivololul este metabolizat extensiv, în parte în hidroxi-metaboliți activi. Nebivololul este metabolizat prin hidroxilare aliciclică și aromatică, N-dealchilare și glucuronoconjugare; în plus, se formează glucuronoconjugatii hidroxi-metaboliților. Metabolizarea nebivololului prin hidroxilare aromatică este supusă polimorfismului oxidativ dependent genetic de CYP2D6. Biodisponibilitatea orală a nebivololului atinge în medie 12% la metabolizatorii rapizi și este virtual completă la metabolizatorii lenți. La starea de echilibru și la aceeași valoare de doză, concentrația plasmatică maximă a nebivololului nemodificat este de aproape 23 de ori mai mare la metabolizatorii lenți, comparativ cu metabolizatorii rapizi. Când se ia în considerare medicamentul nemodificat plus metaboliții activi, diferența dintre concentrațiile plasmatice maxime este de 1,3 - 1,4 ori mai mare. Din

cauza variației vitezelor de metabolizare, doza de nebivolol trebuie întotdeauna ajustată individual, pentru fiecare pacient în parte: prin urmare metabolizatorii lenți pot necesita doze mai mici. La metabolizatorii rapizi, timpul de înjumătățire plasmatică al enantiomerilor de nebivolol este în medie de 10 ore. La metabolizatorii lenți, acesta este de 3-5 ori mai lung. La metabolizatorii rapizi, concentrația plasmatică de RSSS-enantiomer este ușor mai mare decât cea de SRRR-enantiomer. La metabolizatorii lenți, diferența este mai mare. La metabolizatorii rapizi, timpul de înjumătățire plasmatică a hidroximetaboliților ambilor enantiomeri este în medie 24 ore, și de aproape două ori mai mare la metabolizatorii lenți.

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru la majoritatea subiecților (metabolizatori rapizi) sunt atinse în decurs de 24 de ore pentru nebivolol și în câteva zile pentru hidroximetaboliți.

Concentrațiile plasmatice sunt proporționale cu dozele, în intervalul de doze de 1-30 mg. Farmacocinetica nebivololului nu este influențată de vârstă.

#### Distribuție

La nivel plasmatic, 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.

#### Eliminare

La o săptămână după administrare, 38% din doză este excretată în urină și 48% în materii fecale. Excreția urinară de nebivolol nemodificat reprezintă mai puțin de 0,5% din doza administrată.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind genotoxicitatea și carcinogenitatea.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Celuloză microcristalină tip 102  
Croscarmeloză sodică  
Hipromeloză 15 cP  
Polisorbat 80  
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**

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 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, Iași 707410, România

**8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11289/2018/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Decembrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2018