

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

### HYPOLOC®

(Nebivolol)

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

HYPOLOC® 5mg δισκία

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε δισκίο HYPOLOC περιέχει 5mg nebivolol ως nebivolol hydrochloride: 2,5mg του SRRR-nebivolol (ή d-nebivolol) και 2,5mg του RSSS-nebivolol (ή l-nebivolol)

Έκδοχα : κάθε δισκίο περιέχει 141,75mg lactose monohydrate (βλέπε παρ.4.4 και 6.1)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παρ.6.1.

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκό, στρογγυλό, σταυρωτά-διχοτομούμενο δισκίο

Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε ισομερή τέταρτα.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

##### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις\_

###### Υπέρταση

Θεραπεία ιδιοπαθούς υπέρτασης.

###### Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ)

Θεραπεία της σταθεροποιημένης ήπιας και μέτριας χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, επιπρόσθετα στη συνήθη θεραπεία, σε ηλικιωμένους ασθενείς  $\geq 70$  ετών.

##### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

###### Υπέρταση

###### Ενήλικοι

Η δόση είναι 1 δισκίο (5mg) την ημέρα, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Τα δισκία μπορεί να λαμβάνονται με τα γεύματα.

Η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανής 1 - 2 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας.

Συνήθως, το άριστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μόνο μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας.

*Σε συνδυασμό με άλλους αντιϋπερτασικούς παράγοντες :*

Οι β-αποκλειστές μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνοι τους ή μαζί με άλλους αντιϋπερτασικούς παράγοντες.

Μέχρι σήμερα, πρόσθετο αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε μόνο όταν το HYPOLOC 5mg συνδυάστηκε με hydrochlorothiazide 12,5 - 25mg.

*Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια :*

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 2,5mg την ημέρα. Αν θεωρηθεί απαραίτητο, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί σε 5mg.

*Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια :*

Τα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή μειωμένη ηπατική λειτουργία είναι περιορισμένα. Γι'αυτό η χρήση του HYPOLOC 5mg αντενδείκνυται σ'αυτούς τους ασθενείς.

*Ηλικιωμένοι :*

Σε ασθενείς μεγαλύτερους των 65 χρόνων, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 2,5mg την ημέρα. Αν θεωρηθεί απαραίτητο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 5mg. Εντούτοις, λόγω της περιορισμένης εμπειρίας σε ασθενείς πάνω από 75 χρόνων, σ'αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται προσοχή και στενή παρακολούθηση.

*Παιδιά και έφηβοι :*

Δεν έχουν γίνει μελέτες σε παιδιά και εφήβους. Για το λόγο αυτό η χορήγηση σε παιδιά και εφήβους δεν συνιστάται.

### **Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια**

Η θεραπεία της σταθεροποιημένης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να ξεκινήσει με σταδιακή αύξηση της δόσης μέχρι να επιτευχθεί η κατάλληλη ατομική δόση συντήρησης.

Οι ασθενείς πρέπει να έχουν σταθεροποιημένη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς οξεία ανεπάρκεια κατά την διάρκεια των προηγούμενων έξι εβδομάδων. Συνιστάται ο θεράπων γιατρός να έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με καρδιοαγγειακά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων διουρητικών και/ή διγοξίνης και/ή αναστολέων ΜΕΑ και/ή ανταγωνιστών αγγειοτασίνης II, η δοσολογία των φαρμάκων αυτών πρέπει να σταθεροποιηθεί κατά την διάρκεια των προηγούμενων δύο εβδομάδων πριν ξεκινήσει η θεραπεία με HYPOLOC.

Η αρχική τιτλοποίηση της δόσης μπορεί να γίνει σύμφωνα με τις ακόλουθες οδηγίες, με 1-2 εβδομαδιαία διαλείμματα ανάλογα με την ανεκτικότητα του ασθενούς :

1.25mg nebivolol, να αυξηθεί σε 2.5mg nebivolol μία φορά την ημέρα, μετά αυξάνεται στα 5mg και μετά στα 10mg μία φορά την ημέρα.

Η μέγιστη προτεινόμενη δοσολογία είναι 10mg nebivolol μία φορά την ημέρα.

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται από έμπειρο γιατρό για 2 ώρες τουλάχιστον μετά την χορήγηση της πρώτης δόσης και μετά από κάθε αύξηση της δοσολογίας, ώστε να επιβεβαιώνετε ότι η κλινική κατάσταση παραμένει σταθερή (ειδικά όσον αφορά την πίεση του αίματος, τον καρδιακό ρυθμό, την αγωγή του ερεθίσματος και τις εκδηλώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας).

Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να εμποδίσει τους ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία να λάβουν την μέγιστη προτεινόμενη δόση. Εάν είναι απαραίτητο, η δόση μπορεί να μειωθεί κλιμακωτά και να ξαναρχίσει με βραδύτερο ρυθμό.

Κατά τη διάρκεια τιτλοποίησης της δόσης, σε περίπτωση επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας ή μη ανεκτικότητας, προτείνεται πρώτα να μειωθεί η δόση του nebivolol, ή να διακοπεί αμέσως αν είναι απαραίτητο (σε περίπτωση σοβαρής υπότασης, επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας με οξύ πνευμονικό οίδημα, καρδιογενές σοκ, συμπτωματική βραδυκαρδιά ή AV κολποκοιλιακό αποκλεισμό).

Η θεραπεία σταθεροποιημένης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με nebivolol είναι γενικά μία μακρόχρονη θεραπεία.

Η θεραπεία με nebivolol δεν προτείνεται να διακοπεί απότομα καθώς μπορεί να προκαλέσει προσωρινή επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Εάν η διακοπή είναι απαραίτητη, η δόση μπορεί να μειώνεται σταδιακά και να υποδιπλασιάζεται σε εβδομαδιαία διαστήματα.

Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με τα γεύματα.

#### *Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια*

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, καθώς η τιτλοποίηση έως τη μέγιστη ανεκτή δόση εξατομικεύεται. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού  $\geq 250\mu\text{mol/L}$ ). Έτσι, η χρήση του nebivolol σε αυτούς τους ασθενείς αντενδείκνυται.

#### *Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια*

Τα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια είναι περιορισμένα. Έτσι, η χρήση του HYPOLOC® σε τέτοιους ασθενείς αντενδείκνυται.

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας, αφού γίνεται τιτλοποίηση στη μέγιστη ανεκτή από κάθε άτομο δόση.

#### *Παιδιά και έφηβοι*

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιά και εφήβους. Έτσι, η χρήση στα παιδιά και στους εφήβους δεν συνιστάται.

#### 4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- Ηπατική ανεπάρκεια ή μειωμένη ηπατική λειτουργία
- Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενές σοκ ή επεισόδια μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας που απαιτούν ενδοφλέβια χορήγηση ινотρόπων φαρμάκων.

Επιπλέον, όπως και άλλοι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές, το HYPOLOC® αντενδείκνυται σε :

- σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, συμπεριλαμβανομένου και του φλεβοκομβοκομβικού αποκλεισμού
- δευτέρου και τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό (χωρίς βηματοδότη).
- ιστορικό βρογχόσπασμου και βρογχικού άσθματος.
- φαιοχρωμοκύττωμα που δεν θεραπεύεται.
- μεταβολική οξέωση.
- βραδυκαρδία (καρδιακός ρυθμός < 60 σφ/1' πριν την έναρξη της θεραπείας)
- υπόταση (συστολική πίεση του αίματος < 90mmHg)
- σοβαρές περιφερικές κυκλοφορικές διαταραχές.

#### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Βλέπε επίσης παρ.4.8. «Ανεπιθύμητες ενέργειες».

Οι κάτωθι προειδοποιήσεις και προφυλάξεις αφορούν γενικά τους β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές.

##### *Αναισθησία*

- Η συνέχιση της αγωγής με β-αποκλειστές μειώνει τον κίνδυνο αρρυθμιών κατά τη διάρκεια της εισαγωγής στην αναισθησία και της διασωλήνωσης. Όταν έχει αποφασισθεί να διακοπεί ο β-αποκλειστής για προετοιμασία εγχείρησης, η θεραπεία με β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές πρέπει να διακοπεί το λιγότερο 24 ώρες πριν.

Προσοχή θα πρέπει να δοθεί στη χρήση ορισμένων αναισθητικών φαρμάκων τα οποία προκαλούν μυοκαρδιακή καταστολή. Ο ασθενής μπορεί να προφυλαχθεί έναντι αντιδράσεων από το παρασυμπαθητικό με ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης.

##### *Καρδιαγγειακό*

- Γενικά, οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εκτός εάν η κατάστασή τους έχει σταθεροποιηθεί.

- Σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο, η διακοπή της θεραπείας με β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές θα πρέπει να γίνεται σταδιακά, π.χ. σε διάστημα πάνω από 1 - 2 εβδομάδες. Εάν είναι απαραίτητη αντικατάσταση της θεραπείας, αυτή θα πρέπει να αρχίζει την ίδια στιγμή, για να εμποδίσει επιδείνωση της στηθάγχης.
- Οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές μπορεί να προκαλέσουν βραδυκαρδία: εάν ο σφυγμός μειωθεί σε λιγότερους από 50 - 55 παλμούς ανά λεπτό κατά την ανάπαυση ή/και οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα υποδηλωτικά βραδυκαρδίας, η δόση θα πρέπει να μειωθεί.
- Οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή:
  - σε ασθενείς με περιφερικές κυκλοφορικές διαταραχές (σύνδρομο ή νόσο Raynaud, διαλλείπουσα χωλότητα), επειδή μπορεί να επέλθει επιδείνωση αυτών των διαταραχών;
  - σε ασθενείς με πρώτου βαθμού κολλοκοιλιακό αποκλεισμό, εξ'αιτίας του αρνητικού αποτελέσματος των β-αποκλειστών στον χρόνο αγωγιμότητας.
  - σε ασθενείς με στηθάγχη Prinzmetal που οφείλεται στην χωρίς ανταγωνισμό αγγειοσυσταλτική δράση των άλφα-υποδοχέων στις στεφανιαίες αρτηρίες. Οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές μπορεί να αυξήσουν τον αριθμό και τη διάρκεια των στηθαγχικών κρίσεων.

Ο συνδυασμός nebivolol με ανταγωνιστές των διαύλων του ασβεστίου τύπου βεραπαμίλης και διλτιαζέμης, με αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας I, και με αντυπερτασικά φάρμακα που δρουν κεντρικά γενικά αντενδείκνυται, για λεπτομέρειες παρακαλώ ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5.

#### *Μεταβολισμός/Ενδοκρινολογικά*

- Το HYPOLOC δεν επηρεάζει τα επίπεδα του σακχάρου σε διαβητικούς ασθενείς. Εντούτοις, προσοχή θα πρέπει να δοθεί σε διαβητικούς ασθενείς καθ'όσον το nebivolol μπορεί να συγκαλύψει τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας (ταχυκαρδία, παλμούς). Οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές μπορούν να συγκαλύψουν συμπτώματα ταχυκαρδίας σε υπερθυρεοειδισμό. Απότομη διακοπή μπορεί να επιδεινώσει αυτά τα συμπτώματα.

#### *Αναπνευστικό*

- Σε ασθενείς με χρόνιες αποφρακτικές πνευμονικές παθήσεις, οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή γιατί ο βρογχόσπασμος μπορεί να επιδεινωθεί.

#### *Άλλα*

- Ασθενείς με ιστορικό ψωρίασης θα πρέπει να λαμβάνουν β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές μετά από προσεκτική εκτίμηση. Οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές μπορεί να αυξήσουν την ευαισθησία προς τα αλλεργιογόνα και την σοβαρότητα των αναφυλακτικών αντιδράσεων.

Η έναρξη θεραπείας της Χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας με nebivolol απαιτεί τακτική παρακολούθηση. Για την δοσολογία και την μέθοδο χορήγησης παρακαλώ ανατρέξτε στην παρ. 4.2. Η διακοπή της θεραπείας δεν πρέπει να γίνει απότομα εκτός εάν ενδείκνυται απόλυτα. Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλώ ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψης Lapp-λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### 4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

##### **Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις:**

Οι κάτωθι αλληλεπιδράσεις αφορούν γενικά τους β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές.

##### Συνδυασμοί που δεν συνιστώνται:

*Αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας I (quinidine, hydroquinidine, cibenzoline, flecainide, disopyramide, lidocaine, mexiletine, propafenone):*

Η δράση του στον χρόνο κολποκοιλιακής αγωγής μπορεί να επιταθεί και να αυξηθεί η αρνητική ινοτρόπος δράση (βλέπε παρ. 4.4.).

*Ανταγωνιστές των διαύλων του ασβεστίου τύπου βεραπαμίλης/διλτιαζέμης:* αρνητική επίδραση στη συσταλτικότητα και τη κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Η ενδοφλέβια χορήγηση βεραπαμίλης σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με β-αναστολείς μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπόταση και κολποκοιλιακό αποκλεισμό (βλέπε παράγραφο 4.4.)

*Αντιυπερτασικά που δρουν κεντρικά (clonidine, guanfacin, moxonidine, methyl dopa, rilmenidine):* ταυτόχρονη χορήγηση των αντιυπερτασικών φαρμάκων που δρουν κεντρικά μπορεί να επιδεινώσει την καρδιακή ανεπάρκεια μειώνοντας τον τόνο του κεντρικού συμπαθητικού (μείωση της καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής παροχής, αγγειοδιαστολή) (βλέπε παράγραφο 4.4). Αποτομή διακοπή, ιδίως αν γίνει πριν την διακοπή των β-αναστολέων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αναπήδησης της υπέρτασης.

##### Συνδυασμοί που πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή

*Αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας III (αμιοδαρόνη):* μπορεί να έχει επίδραση στον χρόνο της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας

*Αναισθητικά – πτητικά αλογονωμένα:* ταυτόχρονη χορήγηση β-αδρενεργικών ανταγωνιστών με αναισθητικά φάρμακα μπορεί να εξασθενήσει την αντανακλαστική ταχυκαρδία και να αυξήσει τον κίνδυνο υπότασης (βλέπε παράγραφος 4.4.). Ως γενικώς κανόνας, αποφύγετε την ξαφνική διακοπή της

θεραπείας με β-αποκλειστές. Οι αναισθησιολόγοι θα πρέπει να ενημερώνονται εάν οι ασθενείς λαμβάνουν HYPOLOC.

*Ινσουλίνη και αντιδιαβητικά φάρμακα από του στόματος* : αν και το nebivolol δεν επηρεάζει τα επίπεδα γλυκόζης, η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να καλύψει ορισμένα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας (ταχυπαλμία, ταχυκαρδία).

Βακλοφαίνη (μυοχαλαρωτικός παράγοντας), αμιφοστίνη (αντινεοπλασματικό συμπλήρωμα): ταυτόχρονη χρήση με αντιυπερτασικά είναι πιθανόν να αυξήσει την πτώση της αρτηριακής πίεσης, συνεπώς η δοσολογία του αντιυπερτασικού φαρμάκου πρέπει να αναπροσαρμοσθεί ανάλογα

#### Συνδυασμοί που πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά

*Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας*: ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να αυξήσει τον χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Οι κλινικές μελέτες με nebivolol δεν έχουν δείξει εκδηλώσεις αλληλεπιδράσεων. Το nebivolol δεν επηρεάζει την κινητική της διγοξίνης.

*Ανταγωνιστές του ασβεστίου τύπου dihydropyridine (amlodipine, felodipine, lacidipine, nifedipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine)* : ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπότασης, και δεν μπορεί να αποκλεισθεί και το ενδεχόμενο περαιτέρω επιδείνωσης της λειτουργίας της κοιλιακής αντλίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

*Αντιψυχωτικά, αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά, βαρβιτουρικά και φαινοθειαζίνες)*: ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να επιτείνει το υποτασικό αποτέλεσμα των β-αναστολέων (προσθετική δράση).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAID)*: δεν επηρεάζουν την αντιυπερτασική δράση του nebivolol.

*Συμπαθομιμητικοί παράγοντες*: ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να ανταγωνισθεί τη δράση των β-αδρενεργικών ανταγωνιστών. Οι β-αδρενεργικοί παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε μία χωρίς ανταγωνισμό α-αδρενεργική δραστηριότητα των συμπαθομιμητικών παραγόντων με διπλή και β-αδρενεργική δράση (κίνδυνος υπέρτασης, σοβαρής βραδυκαρδίας και κολποκοιλιακού αποκλεισμού).

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις:

Δεδομένου ότι το ισοένζυμο CYP2D6 συμμετέχει στον μεταβολισμό του nebivolol, συγχορήγηση με ουσίες που αναστέλλουν αυτό το ένζυμο, ιδίως paroxetine, fluoxetine, thioridazine και quinidine μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση των επιπέδων του nebivolol στο πλάσμα το οποίο συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο βραδυκαρδίας και ανεπιθύμητων ενεργειών.

- Συγχορήγηση σιμετιδίνης αύξησε τα επίπεδα του nebivolol στο πλάσμα, χωρίς να αλλάζει το κλινικό αποτέλεσμα. Συγχορήγηση με ρανιτιδίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του nebivolol. Δεδομένου ότι το HYPOLOC λαμβάνεται με το γεύμα, ενώ τα αντιόξινα μεταξύ των γευμάτων, οι δύο θεραπείες μπορούν να συγχορηγηθούν.
- Όταν συνδυάζεται nebivolol με nicardipine εμφανίζεται ελαφρά αύξηση των επιπέδων τους στο πλάσμα, χωρίς να αλλάζει το κλινικό αποτέλεσμα. Η συγχορήγηση με αλκοόλ, φουροσεμίδα ή υδροχλωροθειαζίδη δεν επηρεάζει την φαρμακοκινητική του nebivolol. Το nebivolol δεν επηρεάζει την φαρμακοκινητική και την φαρμακοδυναμική της warfarin.

#### 4.6. **Κύηση και γαλουχία**

##### ***Χρήση στην κύηση:***

Το nebivolol έχει φαρμακολογικές επιδράσεις οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν επιβλαβή αποτελέσματα κατά την διάρκεια της κύησης και/ή στο έμβryo/νεογνό. Γενικά, οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές μειώνουν την αιμάτωση του πλακούντα, η οποία έχει συσχετισθεί με αυξημένη καθυστέρηση της ανάπτυξης, ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο, αποβολή ή πρόωμο τοκετό. Ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. υπογλυκαιμία, και βραδυκαρδία) μπορεί να συμβούν στο έμβryo και στο νεογνό. Εάν η θεραπεία με β-αδρενεργικούς αποκλειστές είναι απαραίτητη, θα προτιμηθούν οι β1-εκλεκτικοί αδρενεργικοί αποκλειστές.

Το nebivolol δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι απαραίτητο. Εάν η θεραπεία με nebivolol θεωρείται απαραίτητη, η ενδοπλακουντιακή αιματική ροή και η ανάπτυξη του εμβρύου πρέπει να παρακολουθείται. Εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να χορηγηθεί σε περιπτώσεις επιβλαβών επιδράσεων κατά την εγκυμοσύνη ή στο έμβryo. Το νεογνό θα πρέπει να βρίσκεται υπό στενή προσοχή. Γενικά, συμπτώματα υπογλυκαιμίας και βραδυκαρδίας πρέπει να αναμένονται μέσα στις 3 πρώτες ημέρες.

##### ***Χρήση στη γαλουχία :***

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι το nebivolol απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι περισσότεροι β-αποκλειστές, ιδίως οι λιποφιλικές ενώσεις, όπως το nebivolol και οι ενεργοί μεταβολίτες του, περνούν στο μητρικό γάλα αλλά με διαφορετικό ποσοστό διείσδυσης. Έτσι, ο θηλασμός δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια χορήγησης nebivolol.

#### 4.7. **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν την επίδραση του HYPOLOC στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Φαρμακοδυναμικές μελέτες έδειξαν ότι το HYPOLOC 5mg δεν επηρεάζει την ψυχοκινητική λειτουργία.



Κατά την διάρκεια οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι περιστασιακά μπορεί να συμβούν ίλιγγος και κόπωση.

#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ξεχωριστά για την υπέρταση και ξεχωριστά για τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια λόγω των διαφορών στο υπόβαθρο των ασθενειών.

##### **Υπέρταση**

Οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας, αναγράφονται στον παρακάτω πίνακα, και είναι ταξινομημένες ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΟΡΓΑΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	Συχνές ( $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ )	Σπάνιες ( $\geq 1/1000$ έως $\leq 1/100$ )	Πολύ Σπάνιες ( $\leq 1/10.000$ )	Άγνωστες
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος				Αγγειονευρωτικό οίδημα, υπερευαισθησία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Εφιάλτες, κατάθλιψη		
Διαταραχές νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη, Παισθησία		συγκοπή	
Διαταραχές των οφθαλμών		Ελαττωμένη όραση		
Καρδιακές διαταραχές		Βραδυκαρδία, καρδιακή ανεπάρκεια, βραδεία κολποκοιλιακή μεταβίβαση / κολποκοιλιακός αποκλεισμός		
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση, επιδείνωση διαλειπούσας χολόλητας		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακος και του μεσοθωρακίου	Δύσπνοια	Βρογχόσπασμος		
Γαστρεντερικές διαταραχές	Δυσκοιλιότητα, ναυτία, διάρροια	Δυσπεψία, μετεωρισμός, έμμετος		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός, ερυθρηματώδες εξάνθημα	επιδεινωθείσα ψωρίαση	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των		Ανικανότητα		

μαστών				
Γενικές διαταραχές και σχετικές με το σημείο χορήγησης	Κόπωση, οίδημα			

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί με μερικούς β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές : παραισθήσεις, ψύχωση, σύγχυση, ψυχρά / κυανωτικά άκρα, φαινόμενο Raynaud, ξηροφθαλμία και οφθαλμοβλεννογονικές βλάβες τύπου πρακτολόλης.

### **Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια**

Τα διαθέσιμα δεδομένα για τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια έχουν ληφθεί από μία ελεγχόμενη με placebo κλινική μελέτη όπου έλαβαν μέρος 1067 ασθενείς που λάμβαναν nebivolol και 1061 ασθενείς που λάμβαναν placebo. Σε αυτή τη μελέτη, συνολικά 449 ασθενείς που λάμβαναν nebivolol (42,1%) και 334 ασθενείς που λάμβαναν placebo (31,5%) ανέφεραν τουλάχιστον μία πιθανώς σχετιζόμενη με το φάρμακο ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι πιο συχνές αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λάμβαναν nebivolol είναι η βραδυκαρδία και η ζάλη, και οι δύο περίπου στο 11% των ασθενών. Η συχνότητα μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν placebo ήταν περίπου 2% και 7%, αντίστοιχα.

Τα ακόλουθα περιστατικά αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες (ως τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με το φάρμακο) θεωρήθηκαν σχετικά με την θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας :

- Επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε ποσοστό 5.8% των ασθενών που λάμβαναν nebivolol έναντι 5.2% των ασθενών που λάμβαναν placebo.
- Ορθοστατική υπόταση αναφέρθηκε στο 2.1% των ασθενών που λάμβαναν nebivolol έναντι 1.0% των ασθενών που λάμβαναν placebo.
- Μη ανοχή στο φάρμακο αναφέρθηκε στο 1.6% των ασθενών που λάμβαναν nebivolol έναντι 0.8% των ασθενών που λάμβαναν placebo.
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 1<sup>ο</sup> βαθμού αναφέρθηκε στο 1.4% των ασθενών που λάμβαναν nebivolol έναντι 0.9% των ασθενών που λάμβαναν placebo.
- Οίδημα κάτω άκρων αναφέρθηκε στο 1.0% των ασθενών που λάμβαναν nebivolol έναντι 0.2% των ασθενών που λάμβαναν placebo.

### **4.9. Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν δεδομένα υπερδοσολογίας με HYPOLOC.

#### *Συμπτώματα*

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας των β-αποκλειστών είναι : βραδυκαρδία, υπόταση, βρογχόσπασμος και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.

#### *Θεραπεία*

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή υπερευαισθησίας, ο ασθενής θα πρέπει να τίθεται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση και να αντιμετωπίζεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας.

Πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος.

Η απορρόφηση τυχόν υπολειμμάτων του φαρμάκου που ακόμη βρίσκονται στο γαστρεντερικό σύστημα μπορεί να εμποδιστεί με πλύση του στομάχου, με χορήγηση ενεργού άνθρακα και με καθαρτικά.

Τεχνητή αναπνοή μπορεί να χρειασθεί. Βραδυκαρδία ή έντονες αντιδράσεις του παρασυμπαθητικού θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση ατροπίνης ή μεθυλατροπίνης.

Η υπόταση και το σόκ πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση πλάσματος ή υποκαταστάτων πλάσματος και εάν είναι απαραίτητο με κατεχολαμίνες. Η επίδραση των β-αποκλειστών μπορεί να εξουδετερωθεί με αργή ενδοφλέβια χορήγηση isoprenaline hydrochloride, αρχική δόση περίπου 5μg/λεπτό, ή dobutamine, αρχική δόση 2,5μg/λεπτό, μέχρι να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις η ισοπρεναλίνη μπορεί να συνδυαστεί με ντοπαμίνη. Εάν αυτό δεν επιφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα, μπορεί να χορηγηθούν ενδοφλεβίως 50-100μg/kg γλυκογόνου.

Εάν είναι απαραίτητο, η χορήγηση μπορεί να επαναληφθεί μέσα σε μία ώρα, ακολουθούμενη - αν είναι απαραίτητο - από i.v. έγχυση 70μg/kg/ώρα γλυκογόνου. Σε ακραίες περιπτώσεις στη θεραπεία ανθεκτικής βραδυκαρδίας, μπορεί να τοποθετηθεί βηματοδότης.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1. Φαρμακολογικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία : εκλεκτικός, β-αποκλειστής

**ATC: C07AB12**

Το nebivolol είναι ρακεμικό μίγμα των δύο εναντιομερών, του SRRR-nebivolol (ή d-nebivolol) και του RSSS-nebivolol (ή l-nebivolol). Συνδυάζει δύο φαρμακολογικές δράσεις :

- Είναι ισχυρός και εκλεκτικός ανταγωνιστής των βήτα υποδοχέων. Η δράση αυτή αποδίδεται στο εναντιομερές-SRRR (ή d-εναντιομερές).
- Έχει ήπιες αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, που οφείλονται σε επίδραση στην οδό L-αργινίνης/νιτρικού οξειδίου.

Απλές και επαναλαμβανόμενες δόσεις nebivolol μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση κατά την διάρκεια ανάπαυσης και άσκησης, σε άτομα με κανονική πίεση και υπερτασικούς ασθενείς. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρείται κατά τη διάρκεια χρόνιας θεραπείας.

Σε θεραπευτικές δόσεις το nebivolol στερείται α-αδρενεργικού ανταγωνισμού.

Κατά τη διάρκεια βραχείας και χρόνιας θεραπείας με nebivolol σε υπερτασικούς ασθενείς, οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις μειώνονται. Παρά τη μείωση της καρδιακής συχνότητας, η μείωση του κατά λεπτού όγκου

αίματος τόσο στην ηρεμία όσο και κατά την άσκηση είναι περιορισμένη λόγω του αυξημένου όγκου παλμού.

Η κλινική σημασία αυτών των αιμοδυναμικών διαφορών συγκρινόμενη με άλλους ανταγωνιστές των  $\beta_1$ -υποδοχέων δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί.

Σε υπερτασικούς ασθενείς το nebivolol αυξάνει την μέσω του οξειδίου του αζώτου αγγειακή αντίδραση στην ακετυλοχολίνη η οποία είναι μειωμένη σε ασθενείς με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Σε μία ελεγχόμενη με placebo μελέτη για θνησιμότητα-νοσηρότητα, στην οποία έλαβαν μέρος 2128 ασθενείς  $\geq 70$  ηλικίας (μέσης ηλικίας 75,2 ετών) με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς διαταραχή του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, (μέσος όρος LVEF:  $36 \pm 12.3\%$  με την ακόλουθη κατανομή : LVEF λιγότερο από 35% στο 56% των ασθενών, LVEF μεταξύ 35% και 45% στο 25% των ασθενών και LVEF μεγαλύτερο από 45% στο 19% των ασθενών) και οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για ένα διάστημα κατά μέσο όρο 20 μηνών το nebivolol, χορηγούμενο επιπρόσθετα στην συνήθη αγωγή παρέτεινε σημαντικά τον χρόνο μέχρι την επέλευση του θανάτου ή της νοσηλείας λόγω καρδιαγγειακών αιτιών (πρωτεύον τελικό σημείο της αποτελεσματικότητας), με σχετική μείωση του κινδύνου κατά 14% (απόλυτη μείωση : 4.2%). Η μείωση του κινδύνου παρατηρήθηκε μετά από 6 μήνες θεραπείας και διατηρήθηκε κατά την διάρκεια της θεραπείας (μέση διάρκεια: 18 μήνες). Το αποτέλεσμα του nebivolol ήταν ανεξάρτητο από την ηλικία, το φύλο, ή το κλάσμα εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας του πληθυσμού που έλαβε μέρος στην μελέτη.

Η μείωση της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες σε σύγκριση με το placebo δεν έφτασε την στατιστική σημαντικότητα (απόλυτη μείωση: 2.3%)

Στους ασθενείς που λάμβαναν nebivolol παρατηρήθηκε μείωση των αιφνίδιων θανάτων (4.1% έναντι 6.6%, σχετική μείωση 38%).

In vitro και in vivo πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι το nebivolol δεν έχει ενδογενή συμπαθομιμητική δράση.

In vitro και in vivo πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι το nebivolol σε φαρμακολογικές δόσεις, δεν έχει σταθεροποιητική επί της μεμβράνης δράση.

Σε υγιείς εθελοντές, το nebivolol δεν έχει σημαντική επίδραση στην μέγιστη ικανότητα άσκησης ή αντοχής.

## 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Και τα δύο εναντιομερή του nebivolol απορροφούνται γρήγορα μετά από χορήγηση από το στόμα. Η απορρόφηση του nebivolol δεν επηρεάζεται από την τροφή και μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Το nebivolol μεταβολίζεται εκτεταμένα, εν μέρει σε ενεργούς υδροξυ-μεταβολίτες. Το nebivolol μεταβολίζεται διαμέσου αλικυκλικής και αρωματικής υδροξυλίωσης, N-απαλκυλίωσης και γλυκουρονιδίωσης, επιπλέον σχηματίζονται γλυκουρονίδια των υδροξυ-μεταβολιτών. Ο μεταβολισμός του nebivolol μέσω αρωματικής υδροξυλίωσης υπόκειται στον εξαρτώμενο από το CYP2D6, γεννητικό οξειδωτικό πολυμορφισμό.

Η βιοδιαθεσιμότητα του nebivolol χορηγούμενου από του στόματος κυμαίνεται σε 12% σε άτομα με ταχύ μεταβολισμό και είναι ουσιαστικά πλήρης στα άτομα με αργό μεταβολισμό.

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση και με την ίδια δοσολογία, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα του αμετάβλητου nebivolol είναι περίπου 23 φορές μεγαλύτερη σε άτομα με χαμηλό μεταβολισμό απ'ότι σε άτομα με ταχύ μεταβολισμό.

Όταν συνυπολογιστεί το αμετάβλητο φάρμακο και οι ενεργοί μεταβολίτες, η διαφορά στην μέγιστη συγκέντρωση του πλάσματος είναι από 1,3 έως 1,4 φορές.

Εξ'αιτίας της διαφοράς στην ταχύτητα του μεταβολισμού η δόση του HYPOLOC 5mg πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με τις ιδιαίτερες απαιτήσεις του ασθενούς. Έτσι ασθενείς με αργό μεταβολισμό απαιτούν μικρότερες δόσεις.

Σε άτομα με ταχύ μεταβολισμό, η ημιπερίοδος ζωής των εναντιομερών του nebivolol κυμαίνεται στις 10 ώρες. Σε άτομα με αργό μεταβολισμό, είναι 3 - 5 φορές μεγαλύτερη. Σε άτομα με ταχύ μεταβολισμό, τα επίπεδα στο πλάσμα του εναντιομερούς RSSS είναι ελαφρώς υψηλότερα από αυτά του εναντιομερούς SRRR. Σε άτομα με αργό μεταβολισμό, αυτή η διαφορά είναι μεγαλύτερη. Σε άτομα με ταχύ μεταβολισμό, η ημιπερίοδος ζωής των υδροξυ-μεταβολίτων και των δύο εναντιομερών κυμαίνεται στις 24 ώρες, και είναι περίπου διπλάσια από αυτή σε άτομα με αργό μεταβολισμό.

Σταθεροποιημένα επίπεδα στο πλάσμα, στα περισσότερα άτομα (ταχέως μεταβολίζοντες) επιτυγχάνονται σε 24 ώρες για το nebivolol και εντός λίγων ημερών για τους υδροξυ-μεταβολίτες.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι ανάλογες της δόσης μεταξύ 1 και 30mg. Η φαρμακοκινητική του nebivolol δεν επηρεάζεται από την ηλικία.

Στο πλάσμα, και τα δύο εναντιομερή του nebivolol δεσμεύονται κυρίως με αλβουμίνη.

Το SRRR-nebivolol δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 98,1% και το RSSS-nebivolol σε ποσοστό 97,9%.

Μία εβδομάδα μετά την χορήγηση, το 38% της δόσης απεκκρίνεται από τα ούρα και το 48% από τα κόπρανα. Η απέκκριση από τα ούρα του αμετάβλητου nebivolol είναι μικρότερη από το 0,5% της δόσης.

### **5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια (τοξικολογικά στοιχεία)**

Τα προκλινικά στοιχεία, τα οποία βασίζονται σε συνηθισμένες μελέτες γενοτοξικότητας και καρκινογένεσης, δηλώνουν ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τους ανθρώπους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος των εκδόχων**

Polysorbate 80, hypromellose, lactose monohydrate, maize starch, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate.

## 6.2. Ασυμβατότητες

Δεν έχουν αναφερθεί

## 6.3. Χρόνος ζωής

3 χρόνια.

## 6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες προφύλαξης.

## 6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε κυψέλες (blister) (από PVC/Aluminium)

Συσκευασία με 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 100, 500 δισκία

\* Συσκευασία που κυκλοφορεί στην αγορά : BT X 28

(Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες)

## 6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την διάθεση

Καμιά ιδιαίτερη απαίτηση

## 7. Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

MENARINI International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare,

L-1611 Luxembourg

*Τοπικός αντιπρόσωπος :*

GUIDOTTI HELLAS AE

Αν. Δαμβέργη 7,

104 45 Αθήνα

Με την άδεια της JANSSEN Pharmaceutica N.V. Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ : 48588/01

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ  
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :

*Ημερομηνία πρώτης έγκρισης : 18-7-1996*

*Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης :*

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: Δεκέμβριος 2010