

**BIVOL**  
**Νεμπιβολόλη 5 mg**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Bivol

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο Bivol, περιέχει 5mg νεμπιβολόλη ως νεμπιβολόλη υδροχλωρική: 2,5mg της SRRR-νεμπιβολόλης (ή d-νεμπιβολόλη) και 2,5 mg της RSSS-νεμπιβολόλη (ή 1-νεμπιβολόλη). Έκδοχα: μεταξύ των άλλων και lactose monohydrate (βλέπε παρ.4.4 και 6.1).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία χαραγμένα στη μια πλευρά, με διάμετρο 9 mm περίπου. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε τέσσερα ίσα μέρη.

## 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 μετά από 1 - 2 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας.

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

##### *Σε συνδυασμό με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες:*

Οι β-αποκλειστές μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνοι τους ή μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Μέχρι σήμερα, πρόσθετο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε μόνο όταν η νεμπιβολόλη 5mg συνδυάστηκε με υδροχλωροθειαζίδη 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 Bivol 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 διεξαχθεί 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 καρδιαγγειακά 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 Bivol.

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

Η μέγιστη προτεινόμενη δοσολογία είναι 10mg νεπιβολόλης 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 επιβεβαιώνεται 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 τηςνεπιβολόλης, ή να διακοπεί αμέσως αν είναι απαραίτητο (σε περίπτωση σοβαρής υπότασης, επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας με οξύ πνευμονικό οίδημα, καρδιογενές σοκ, συμπτωματική βραδυκαρδία ή AV κολποκοιλιακό αποκλεισμό).

Η θεραπεία σταθεροποιημένης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με νεπιβολόλη είναι γενικά μια μακρόχρονη θεραπεία.

Η θεραπεία με νεπιβολόλη 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 τηςνεπιβολόλης σε αυτούς τους ασθενείς αντενδείκνυται.

*Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:*

Τα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια είναι περιορισμένα. Έτσι, η χρήση του Bivol 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 Bivol αντενδείκνυται σε:

- σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, συμπεριλαμβανομένου και του φλεβοκομβικού 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 κατάσταση 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 κολποκοιλιακό 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 στηθαγικών κρίσεων.

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

##### *Μεταβολισμός/Ενδοκρινολογικά*

- Το Bivol, δεν επηρεάζει τα επίπεδα του σακχάρου σε διαβητικούς ασθενείς. Εντούτοις, προσοχή θα πρέπει να δοθεί σε διαβητικούς ασθενείς καθ' όσονη νεπιβολόλη 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 νεμπιβολόλη 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:

Ανταρρυθμικά 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 συστατικότητα 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.)

Αντιπερτασικά που δρουν κεντρικά (clonidine, guanfacin, moxonidine, methyl dopa, rilmenidine):

ταυτόχρονη χορήγηση των αντιπερτασικών 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). Απότομη 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

Ανταρρυθμικά 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 αντανάκλαστική ταχυκαρδία και να αυξήσει τον κίνδυνο υπότασης (βλέπε παράγραφος 4.4.). Ως γενικός κανόνας, αποφύγετε την ξαφνική διακοπή της θεραπείας με β-αποκλειστές. Οι αναισθησιολόγοι θα πρέπει να ενημερώνονται εάν οι ασθενείς λαμβάνουν Bivol.

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

#### Συνδυασμοί που πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά

Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας: ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να αυξήσει τον χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Οι κλινικές μελέτες με νεμιπιβολόλη δεν έχουν δείξει εκδηλώσεις αλληλεπιδράσεων. Ηνεμιπιβολόλη δεν επηρεάζει την κινητική της διγοζίνης.

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 της νεμιπιβολόλης.

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 της νεμιπιβολόλης, συγχορήγηση με ουσίες που αναστέλλουν αυτό το ένζυμο, ιδίως paroxetine, fluoxetine, thioridazine και quinidine μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση των επιπέδων τηςνεμιπιβολόλης στο πλάσμα το οποίο συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο βραδυκαρδίας και ανεπιθύμητων ενεργειών.

- Συγχορήγηση σιμετιδίνης αύξησε τα επίπεδα τηςνεμιπιβολόλης στο πλάσμα, χωρίς να αλλάζει το κλινικό αποτέλεσμα. Συγχορήγηση με ρανιτιδίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της νεμιπιβολόλης. Δεδομένου ότι το Βινολ λαμβάνεται με το γεύμα, ενώ τα αντιόξινα μεταξύ των γευμάτων, οι δύο θεραπείες μπορούν να συγχορηγηθούν.

- Όταν συνδυάζεται νεμιπιβολόλη με nicardipine εμφανίζεται ελαφρά αύξηση των επιπέδων τους στο πλάσμα, χωρίς να αλλάξει το κλινικό αποτέλεσμα. Η συγχορήγηση με αλκοόλ, φουροσεμίδη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν επηρεάζει την φαρμακοκινητική της νεμιπιβολόλης.

Η νεμιπιβολόλη δεν επηρεάζει την φαρμακοκινητική και την φαρμακοδυναμική της warfarin.

## **4.6. Κύηση και γαλουχία**

### ***Χρήση στην κύηση:***

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

Η νεμιπιβολόλη δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι απαραίτητο. Εάν η θεραπεία με νεμιπιβολόλη 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 έμβρυο. Το νεογνό θα πρέπει να βρίσκεται υπό στενή προσοχή. Γενικά, συμπτώματα υπογλυκαιμίας και βραδυκαρδίας πρέπει να αναμένονται μέσα στις 3 πρώτες ημέρες.

### ***Χρήση στην γαλουχία:***

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

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

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες όσον αφορά στην επίδραση του Bivol στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Φαρμακοδυναμικές μελέτες έδειξαν ότι Bivol 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 ( $\leq 1/10.000$ )
Ψυχιατρικές διαταραχές:		Εφιάλτες, κατάθλιψη	
Διαταραχές νευρικού συστήματος:	Κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησία		Συγκοπή
Διαταραχές των οφθαλμών:		Ελαττωμένη όραση	
Καρδιακές διαταραχές:		Βραδυκαρδία καρδιακή ανεπάρκεια, βραδεία κολποκοιλιακή μεταβίβαση/κολποκοιλιακός αποκλεισμός	
Αγγειακές διαταραχές:		Υπόταση, επιδείνωση διαλείπουσας χωλότητας.	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακος και του μεσοθωρακίου:	Δύσπνοια	Βρογχόσπασμος	
Γαστρεντερικές διαταραχές:	Δυσκοιλιότητα, ναυτία, διάρροια	Δυσπεψία, μετεωρισμός, έμετος.	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:		Κνησμός, ερυθματώδες εξάνθημα	Αγγειονευρωτικό οίδημα, επιδεινωθείσα ψωρίαση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών:		Ανικανότητα	
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 πρακτολόλη.

##### 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 νεμπιβολόλη και 1061 ασθενείς που λάμβαναν placebo. Σε αυτή τη μελέτη, συνολικά 449 ασθενείς που λάμβαναν νεμπιβολόλη (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 νεμπιβολόλη ήταν 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 καρδιακή ανεπάρκειας:

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

#### 4.9. Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν δεδομένα υπερδοσολογίας με Bivol.

##### *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 υποκατάστατων 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

Φάρμακο θεραπευτική κατηγορία: εκλεκτικός, β-αποκλειστής, ATC: C07AB12

Η νεμπιβολόλη είναι ρακεμικό μίγμα των δύο εναντιομερών, της SRRR-νεμπιβολόλης (ή d-νεμπιβολόλη) και της RSSS-νεμπιβολόλης (ή l-νεμπιβολόλη). Συνδυάζει δύο φαρμακολογικές δράσεις:

- Είναι ισχυρός και εκλεκτικός ανταγωνιστής των βήτα υποδοχών. 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 νεμπιβολόλης 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 ηνεμπιβολόλη στερείται α-αδρενεργικού ανταγωνισμού.

Κατά τη διάρκεια βραχείας και χρόνιας θεραπείας με νεμπιβολόλη 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 β-υποδοχέων δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί. Σε υπερτασικούς ασθενείς ηνεμπιβολόλη αυξάνει την μέσω του οξειδίου του αζώτου αγγειακή αντίδραση στη 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 παρακολουθήθηκαν για ένα διάστημα κατά μέσο όρο 20 μηνών ηνεμπιβολόλη, χορηγούμενο επιπρόσθετα στη 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 της νεμπιβολόλη ήταν ανεξάρτητο από την ηλικία, το φύλο, ή το κλάσμα εξώθησης 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 νεμπιβολόλη παρατηρήθηκε μείωση των αιφνίδιων θανάτων (4.1% έναντι 6,6%, σχετική μείωση 38%).

*In-vitro* και *in-vivo* πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι ηνεμπιβολόλη δεν έχει ενδογενή συμπαθομιμητική δράση. *In-vitro* και *in-vivo* πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι ηνεμπιβολόλη σε φαρμακολογικές δόσεις, δεν έχει σταθεροποιητική επί της μεμβράνης δράση.

Σε υγιείς εθελοντές, η νεμπιβολόλη δεν έχει σημαντική επίδραση στην μέγιστη ικανότητα άσκησης ή αντοχής.

## 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

**Και τα δύο** εναντιομερή τηςνεμπιβολόλης απορροφούνται γρήγορα μετά από χορήγηση από το στόμα. Η απορρόφηση τηςνεμπιβολόλης δεν επηρεάζεται από την τροφή και μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Η νεμπιβολόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα, εν μέρει σε ενεργούς υδροξυ – μεταβολίτες.

Η νεμπιβολόλη μεταβολίζεται διαμέσου αλικυκλικής και αρωματικής υδροξυλίωσης, N-απαλκυλίωσης και γλυκουρονιδίωσης, επιπλέον σχηματίζονται γλυκουρονίδια των υδροξυ-μεταβολιτών. Ο μεταβολισμός τηςνεμπιβολόλης μέσω αρωματικής υδροξυλίωσης υπόκειται στον εξαρτώμενο από το CYP2D6, γενετικό οξειδωτικό πολυμορφισμό.

Η βιοδιαθεσιμότητα τηςνεμπιβολόληςχορηγούμενου 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 νεμπιβολόλης 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.

Εξαιτίας της διαφοράς στην ταχύτητα του μεταβολισμού η δόση του Bivol 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 τηςνεμπιβολόληςκυμαίνεται 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-μεταβολιτών 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 τηννεμπιβολόλη και εντός λίγων ημερών για τους υδροξυ-μεταβολίτες.

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



Στο πλάσμα, και τα δύο εναντιομερή τηςνεμπιβολόλης δεσμεύονται κυρίως με αλβουμίνη.  
Η SRRR-νεμπιβολόλη δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 98,1% και η RSSS-νεμπιβολόλη 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 νεμπιβολόλης είναι μικρότερη από το 0,5% της δόσης.

### **5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος των εκδόχων**

**Lactose monohydrate, crospovidone, Poloxamer 188, Povidone, Monocrystalline cellulose, Magnesium stearate.**

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν έχουν αναφερθεί

### **6.3. Χρόνος ζωής**

36 μήνες

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Δισκία συσκευασμένα σε κυψέλες από PVC/PE/PVDC/Αλουμίνιο σε συσκευασία των 28 δισκίων

### **6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την διάθεση:**

Καμιά ιδιαίτερη απαίτηση

## **7. Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας:**

SPECIFAR ABEE

28<sup>ης</sup> Οκτωβρίου 1

Αγία Βαρβάρα

12351, Αθήνα

Ελλάδα

Τηλ: 2105401500

E-mail: [info@specifar.gr](mailto:info@specifar.gr)

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

68524/18-12-2009

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :**

24-6-2008

**10.ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**

**18-12-2009**