

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daneb, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 5 mg nebiwololu (*Nebivololum*), co odpowiada 5,45 mg nebiwololu chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 85,96 mg laktozy jednowodnej w 1 tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, ze skrzyżowanymi rowkami dzielącymi po jednej stronie, o średnicy około 9 mm.

Tabletkę leku Daneb można podzielić na cztery równe części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego.

Przewlekła niewydolność serca

Leczenie łagodnej i umiarkowanej stabilnej przewlekłej niewydolności serca jako leczenie uzupełniające standardową terapię u pacjentów w podeszłym wieku (70 lat lub więcej).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Do podania doustnego.

Tabletkę lub jej części należy połknąć popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedną szklanką wody). Tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez.

Nadciśnienie

Dorośli

Dawka wynosi jedną tabletkę (5 mg) na dobę, najlepiej przyjmowaną o stałej porze każdego dnia.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze występuje po 1-2 tygodniach leczenia. W rzadkich przypadkach optymalne działanie leku może wystąpić dopiero po 4 tygodniach.

Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Jak dotąd, addycyjne działanie

przeciwnadciśnieniowe obserwowano jedynie podczas jednoczesnego stosowania leku Daneb z hydrochlorotiazylem w dawce 12,5-25 mg.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Zalecana dawka początkowa dla pacjentów z niewydolnością nerek wynosi 2,5 mg na dobę. W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Daneb u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg na dobę. W razie potrzeby dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Jednocześnie, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność i ściśle obserwować pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania nebiwololu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

Przewlekła niewydolność serca

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca należy rozpocząć poprzez stopniowe zwiększanie dawki, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej określonej dla każdego pacjenta.

Pacjenci powinni mieć stabilną przewlekłą niewydolność serca bez ostrej niewydolności przez ostatnie sześć tygodni. Zaleca się, aby lekarz prowadzący miał doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

U pacjentów otrzymujących leki działające na układ sercowo-naczyniowy, w tym leki moczopędne i (lub) digoksynę i (lub) inhibitory ACE i (lub) antagonistów receptora angiotensyny II, dawkowanie tych leków powinno być ustabilizowane podczas ostatnich dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia lekiem Daneb.

Dawkę początkową należy zwiększać co 1-2 tygodnie w zależności od tolerancji leku przez pacjenta: 1,25 mg nebiwololu, zwiększyć do 2,5 mg nebiwololu raz na dobę, następnie do 5 mg raz na dobę i następnie do 10 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg nebiwololu raz na dobę.

Rozpoczęcie leczenia i każde zwiększenie dawki powinno być wykonane pod nadzorem doświadczanego lekarza, trwającym co najmniej 2 godziny dla upewnienia się, że stan kliniczny pacjenta pozostaje stabilny (zwłaszcza ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca, zaburzenia przewodzenia, objawy nasilenia niewydolności serca).

Występowanie działań niepożądanych może uniemożliwiać leczenie maksymalną zalecaną dawką leku. W razie konieczności dawkę podtrzymującą można również stopniowo zmniejszać i ponownie zwiększać, jeżeli jest to wskazane.

Podczas stopniowego zwiększania dawki, w przypadku nasilenia niewydolności serca lub nietolerancji leku, najpierw zalecane jest zmniejszenie dawki nebiwololu lub, w razie konieczności, natychmiastowe przerwanie leczenia (w przypadku ciężkiego niedociśnienia tętniczego, nasilenia niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsu kardiogennego, bradykardii objawowej lub bloku przedsionkowo-komorowego).

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca nebiwolelem jest zwykle leczeniem długotrwałym.

Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia nebiwolelem, ponieważ może to prowadzić do przejściowego nasilenia niewydolności serca. Jeśli przerwanie leczenia jest konieczne, dawka powinna być zmniejszana stopniowo, o połowę co tydzień.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki w przypadku łagodnej do umiarkowanej niewydolności nerek, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta. Brak doświadczeń u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Dlatego stosowanie nebiwolelu u tych pacjentów nie jest zalecane.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Daneb u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo, do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania nebiwolelu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Niewydolność wątroby lub zaburzenia czynności wątroby.
- Ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub epizody niewyrównanej niewydolności serca, wymagające dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim.

Dodatkowo, tak jak w przypadku stosowania innych leków beta-adrenolitycznych, produkt leczniczy Daneb jest przeciwwskazany w przypadku:

- zespołu chorego węzła zatokowego, w tym bloku zatokowo-przedsionkowego,
- bloku przedsionkowo-komorowego II i III stopnia (bez wszczepionego stymulatora),
- stanów skurczowych oskrzeli lub astmy oskrzelowej w wywiadzie,
- nieleczzonego guza chromochłonnego nadnerczy,
- kwasicy metabolicznej,
- bradykardii (czynność serca < 60 uderzeń na minutę przed rozpoczęciem leczenia),
- niedociśnienia tętniczego (skurczowe ciśnienie krwi $< 90 \text{ mmHg}$),
- ciężkich zaburzeń krążenia obwodowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Patrz również punkt 4.8.

Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą wszystkich leków blokujących receptory beta-adrenergiczne.

Znieczulenie ogólne

Utrzymująca się blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko arytmii w czasie wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji. Jeśli blokada receptorów beta-adrenergicznych jest przerywana w celu przygotowania pacjenta do zabiegu chirurgicznego, należy przerwać podawanie beta-adrenolityków co najmniej na 24 godziny przed zabiegiem.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania niektórych środków znieczulających, wpływających depresyjnie na mięsień sercowy. Można zapobiec wystąpieniu reakcji ze strony nerwu błędnego poprzez dożylną podanie atropiny.

Układ sercowo-naczyniowy

Nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nieleczoną zastoinową niewydolnością serca, aż do ustabilizowania się ich stanu.

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczenie beta-adrenolitykami należy przerywać stopniowo, tj. przez ponad 1-2 tygodnie. W razie konieczności należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostrzeniu dławicy piersiowej.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą wywoływać bradykardię: jeśli częstość tętna wynosi poniżej 50-55 uderzeń na minutę i (lub) pacjent odczuwa objawy wskazujące na bradykardię, dawkę należy zmniejszyć.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych:

- u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub objaw Raynauda, chromanie przestankowe), ponieważ może wystąpić zaostrzenie tych zaburzeń,
- u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia, z powodu wydłużenia przez beta-adrenolityki czasu przewodzenia,
- u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala, z powodu ryzyka niehamowanego skurczu tętnic wieńcowych za pośrednictwem receptorów alfa: leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą zwiększać liczbę i czas trwania napadów dławicowych.

Zwykle nie zaleca się jednoczesnego podawania nebiwololu z antagonistami wapnia typu werapamilu i diltiazemu, z lekami przeciwartmicznymi klasy I oraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo; szczegóły przedstawiono w punkcie 4.5.

Metabolizm i układ endokrynologiczny

Nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą. Mimo to należy zachować ostrożność u tych pacjentów, ponieważ nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatanie serca).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy tachykardii w nadczynności tarczycy. Nagłe odstawienie produktu leczniczego może nasilić objawy. Beta-blokery mogą dodatkowo zwiększać ryzyko ciężkiej hipoglikemii, jeśli stosuje się je jednocześnie z pochodnymi sulfonilomocznika. Pacjentom chorym na cukrzycę należy zalecić dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.5).

Układ oddechowy

U pacjentów z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc leki blokujące receptory beta-adrenergiczne należy stosować ostrożnie, ponieważ leki te mogą nasilać skurcz dróg oddechowych.

Inne

Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie powinni przyjmować beta-adrenolityki jedynie po dokładnej ocenie możliwości ich zastosowania.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą zwiększać wrażliwość na alergenów oraz ciężkość reakcji anafilaktycznych.

Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwololem wymaga monitorowania stanu pacjenta. Dawkowanie i sposób podawania opisane są w punkcie 4.2. Nie należy nagle przerywać leczenia, chyba że jest to wyraźnie zalecone. Dodatkowe informacje przedstawiono w punkcie 4.2.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Niżej wymienione interakcje odnoszą się do wszystkich beta-adrenolityków.

Niezalecane leczenie skojarzone:

Leki przeciwartmyczne klasy I (chinidyna, hydrochinidyna, cybenzolina, flekainid, dyzopiramid, lidokaina, meksyletyna, propafenon): może wystąpić nasilone działanie na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz zwiększone ujemne działanie inotropowe (patrz punkt 4.4).

Antagoniści wapnia typu werapamilu/diltiazemu: ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylne podanie werapamilu pacjentom leczonym beta-adrenolitykiem może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo (klonidyna, guanfacyna, moksonidyna, metylodopa, rylmenidyna): jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych działających ośrodkowo może nasilić niewydolność serca poprzez zmniejszenie napięcia współczulnego (zmniejszenie częstości akcji serca i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń) (patrz punkt 4.4). Nagłe odstawienie leku, zwłaszcza poprzedzające przerwanie leczenia beta-adrenolitykiem, może zwiększyć ryzyko „nadciśnienia z odbicia”.

Leczenie skojarzone, które należy stosować z zachowaniem ostrożności:

Leki przeciwartmyczne klasy III (amiodaron): może wystąpić nasilone działanie na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Środki do znieczulenia ogólnego - halogenowe środki wziewne: jednoczesne podawanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne i środków do znieczulenia ogólnego może tłumić odruchową tachykardię i zwiększać ryzyko niedociśnienia (patrz punkt 4.4). Należy stosować ogólną zasadę unikania nagłego odstawienia leku beta-adrenolitycznego. Należy poinformować lekarza anestezjologa, że pacjent jest leczony produktem Daneb.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: pomimo, że nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy, jednoczesne stosowanie może maskować niektóre objawy hipoglikemii (kołatanie serca, tachykardia). Jednoczesne stosowanie beta-blokerów z pochodnymi sulfonilomocznika może zwiększać ryzyko ciężkiej hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Baklofen (lek zmniejszający napięcie mięśni), amifostyna (lek wspomagający podczas leczenia przeciwnowotworowego): jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi prawdopodobnie nasila zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć:

Glikozydy naparstnicy: jednoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Badania kliniczne nebiwololu nie wykazały klinicznych objawów interakcji. Nebiwolol nie wpływa na kinetykę digoksyny.

Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny (amlodypina, felodypina, lacydypina, nifedypina, nikardypina, nimodypina, nitrendypina): jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia, nie można też wykluczyć zwiększonego ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór serca u pacjentów z niewydolnością serca.

Leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe, barbiturany i pochodne fenotiazyny): jednoczesne stosowanie może nasilać hipotensyjne działanie beta-adrenolityków (działanie addytywne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): brak wpływu na hipotensyjne działanie nebiwololu.

Leki adrenomimetyczne: jednoczesne stosowanie może osłabiać działanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Beta-adrenolityki mogą prowadzić do niehamowanej aktywności alfa-adrenergicznej środków adrenomimetycznych, zarówno z działaniem alfa-jaki beta-adrenergicznym (ryzyko nadciśnienia, ciężkiej bradykardii i bloku serca).

Interakcje farmakokinetyczne

Zważywszy na to, że w metabolizmie nebiwololu bierze udział izoenzym CYP2D6, jednoczesne stosowanie substancji hamujących ten enzym, zwłaszcza paroksetyny, fluoksetyny, tiorydazyny, chinidyny, terbinafiny, bupropionu, chlorochiny i lewomepromazyny, może prowadzić do zwiększonego stężenia nebiwololu w osoczu, z czym wiąże się zwiększone ryzyko bradykardii i działań niepożądanych.

Jednoczesne stosowanie cymetydyny zwiększa stężenie nebiwololu w osoczu, bez zmiany działania klinicznego. Jednoczesne podawanie ranitydyny nie wpływa na farmakokinetykę nebiwololu. Nebiwolol i leki zobojętniające mogą być stosowane jednocześnie, pod warunkiem, że Daneb podawany jest z posiłkiem, a leki zobojętniające pomiędzy posiłkami.

Jednoczesne stosowanie nebiwololu i nikardypiny nieznacznie zwiększało stężenia obu leków w osoczu, bez zmiany ich działania klinicznego. Jednoczesne spożywanie alkoholu, stosowanie furosemidu lub hydrochlorotiazydu nie wpływa na farmakokinetykę nebiwololu. Nebiwoleol nie wpływa na farmakokinetykę i farmakodynamikę warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Działanie farmakologiczne nebiwololu może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) na płód/novorodka. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu, wewnątrzmacicznym obumarciem płodu, poronieniem lub porodem przedwczesnym. U płodu i noworodka mogą wystąpić objawy niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeśli leczenie lekami beta-adrenolitycznymi jest konieczne, zalecane są leki wybiórczo blokujące receptory beta₁-adrenergiczne.

Nie należy stosować nebiwololu podczas ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne. Jeśli uznano, że leczenie nebiwoleolem jest konieczne, należy monitorować maciczno-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu. W przypadku szkodliwych działań na ciążę lub płód, należy rozważyć leczenie alternatywne. Noworodek powinien być dokładnie obserwowany. Objawy hipoglikemii i bradykardii mogą wystąpić w ciągu pierwszych trzech dni.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że nebiwoleol przenika do mleka. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka kobiecego. Większość beta-adrenolityków, zwłaszcza związki lipofilne, takie jak nebiwoleol i jego czynne metabolity, przenika w zmiennych ilościach do mleka kobiecego. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas przyjmowania nebiwololu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Badania farmakodynamiczne wykazały, że nebiwoleol nie wpływa na czynności psychomotoryczne. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać o możliwości sporadycznego występowania zawrotów głowy i zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Oddzielnie wymieniono objawy niepożądane występujące w związku z leczeniem nadciśnienia tętniczego i przewlekłej niewydolności serca, ze względu na różnice pomiędzy chorobami podstawowymi.

Nadciśnienie tętnicze

Zgłoszone działania niepożądane wymieniono w tabeli poniżej, według klasyfikacji układowo-narządowej oraz częstości występowania:

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do ≤1/100)	Bardzo rzadko (≤1/10000)	Nie znana
Zaburzenia układu immunologicznego				obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		koszmary senne, depresja		
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy, zawroty głowy, parestezje		omdlenia	

Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca		bradykardia, niewydolność serca, spowolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego i (lub) blok przedsionkowo-komorowy		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze, chromanie przestankowe (lub jego nasilenie)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	skurcz oskrzeli		
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, nudności, biegunka	niestrawność, wzdęcia, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka rumieniowa	nasilenie łuszczyca	pokrzywka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, obrzęk			

Podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne obserwowano także następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, splątanie, oziębienie/zasinienie kończyn, objaw Raynauda, suchość oczu i zespół oczno-śluzówkowo-skinny typowy dla praktololu.

Przewlekła niewydolność serca

Dostępne są dane dotyczące działań niepożądanych występujących u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pochodzące z jednego kontrolowanego placebo badania klinicznego z udziałem 1067 pacjentów otrzymujących nebiwolol i 1061 pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym działania niepożądane, których związek z leczeniem oceniano jako możliwy, zostały zgłoszone łącznie przez 449 pacjentów otrzymujących nebiwolol (42,1%), w porównaniu do 334 pacjentów otrzymujących placebo (31,5%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących nebiwolol były bradykardia i zawroty głowy, oba wystąpiły u około 11% pacjentów. Częstość występowania wśród pacjentów otrzymujących placebo wynosiła odpowiednio około 2% i 7%.

Stwierdzono następujące częstości występowania działań niepożądanych (których związek z lekiem oceniano jako możliwy), które uznano za istotne w przypadku leczenia przewlekłej niewydolności serca:

- Nasilenie objawów niewydolności serca wystąpiło u 5,8% pacjentów otrzymujących nebiwolol, w porównaniu do 5,2% pacjentów otrzymujących placebo.
- Ortostatyczne niedociśnienie tętnicze odnotowano u 2,1% pacjentów otrzymujących nebiwolol, w porównaniu do 1,0% pacjentów otrzymujących placebo.

- Nietolerancja leku wystąpiła u 1,6% pacjentów otrzymujących nebiwolol, w porównaniu do 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.
- Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił u 1,4% pacjentów otrzymujących nebiwolol, w porównaniu do 0,9% pacjentów otrzymujących placebo.
- Obrzęki kończyn dolnych odnotowano u 1,0% pacjentów otrzymujących nebiwolol, w porównaniu do 0,2% pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania nebiwololu.

Objawy

Objawy przedawkowania beta-adrenolityków są następujące: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli i ostra niewydolność serca.

Leczenie

W przypadku przedawkowania lub reakcji nadwrażliwości, pacjenta należy poddać szczegółowej obserwacji i leczeniu na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi. Wchłanianiu preparatu pozostającego w przewodzie pokarmowym można zapobiec przez płukanie żołądka oraz podanie węgla aktywowanego i leków przeczyszczających. Może być konieczne zastosowanie oddychania wspomaganego. W celu przeciwdziałania bradykardii lub nasilonej wago-tonii zalecane jest podawanie atropiny lub metyloatropiny. Niedociśnienie i wstrząs należy leczyć podaniem osocza lub preparatów osoczozastępczych oraz, w razie potrzeby, podawaniem katecholamin. Blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych można przeciwdziałać, podając w powolnym wlewie dożylnym chlorowodorek izoprenaliny, rozpoczynając od dawki około 5 µg/min lub dobutaminy, rozpoczynając od dawki około 2,5 µg/min, aż do uzyskania pożądanego skutku. W przypadku braku reakcji na leczenie można podać izoprenalinę jednocześnie z dopaminą. Gdy powyższe sposoby okażą się nieskuteczne, należy rozważyć dożylne podanie glukagonu w dawce 50-100 µg/kg. W razie konieczności dawkę można powtórzyć w ciągu godziny, a następnie, jeśli okaże się to niezbędne, można podać glukagon we wlewie dożylnym w dawce 70 µg/kg/godzinę. W skrajnych przypadkach bradykardii odpornej na leczenie farmakologiczne może być konieczne wszczepienie rozrusznika serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, wybiórcze.

Kod ATC: C07AB12

Nebivolol jest mieszaniną racemiczną dwóch enancjomerów: nebiwololu SRRR (lub inaczej d-nebiwololu) i nebiwololu RSSS (lub inaczej l-nebiwololu). Produkt leczniczy wykazuje dwa działania farmakologiczne:

- Jest kompetycyjnym i wybiórczym antagonistą receptorów beta-adrenergicznych: działanie to przypisywane jest enancjomerowi SRRR (d-enancjomerowi).
- Wykazuje łagodne działanie rozszerzające naczynia, które wynika z oddziaływania na szlak przemian metabolicznych L-argininy/tlenku azotu.

Pojedyncze oraz wielokrotne dawki nebiwololu powodują zwolnienie czynności serca i obniżenie ciśnienia tętniczego w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego, zarówno u osób z prawidłowym ciśnieniem, jak i z nadciśnieniem tętniczym. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

W dawkach leczniczych nebiwolol nie wywołuje antagonizmu wobec receptorów alfa-adrenergicznych.

Zarówno w czasie krótkotrwałego, jak i przewlekłego leczenia nebiwolelem, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodzi do zmniejszenia układowego oporu naczyniowego. Pomimo zwolnienia czynności serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca w spoczynku i w czasie wysiłku może być ograniczone przez zwiększenie objętości wyrzutowej. Nie ustalono w pełni znaczenia klinicznego tych różnic hemodynamicznych, w porównaniu z innymi antagonistami receptorów beta1-adrenergicznych.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nebiwolol nasila zależne od tlenu azotu rozszerzenie naczyń krwionośnych w reakcji na acetylocholinę (ACh), które jest zmniejszone u pacjentów z dysfunkcją śródbłonna.

W kontrolowanym placebo badaniu mającym na celu ocenę śmiertelności i chorobowości, z udziałem 2128 pacjentów w wieku ≥ 70 lat (średnia wieku: 75,2 roku) ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca, ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory lub bez (średnia LVEF: $36 \pm 12,3\%$, z następującym rozkładem statystycznym: LVEF poniżej 35% u 56% pacjentów, LVEF od 35% do 45% u 25% pacjentów i LVEF powyżej 45% u 19% pacjentów), obserwowanych przez średni okres 20 miesięcy, stosowanie nebiwololu dodanego do leczenia standardowego pozwoliło na istotne wydłużenie czasu do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności), z względnym zmniejszeniem ryzyka o 14% (zmniejszenie bezwzględne: 4,2%). Zmniejszenie ryzyka pojawiło się po 6 miesiącach leczenia i utrzymywało przez cały okres jego trwania (średnio 18 miesięcy). Działanie nebiwololu nie zależało od wieku, płci ani frakcji wyrzutowej lewej komory badanej populacji. Korzyści w odniesieniu do śmiertelności ze wszystkich przyczyn nie były statystycznie większe w porównaniu do placebo (zmniejszenie bezwzględne: 2,3%).

U pacjentów leczonych nebiwolelem obserwowano zmniejszenie ilości nagłych zgonów (4,1% wobec 6,6%, zmniejszenie względne o 38%).

Badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach dowiodły, że nebiwolol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej.

Badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach dowiodły również, że nebiwolol stosowany w dawkach farmakologicznych nie wywiera działania stabilizującego błonę komórkową.

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników nebiwolol nie wykazywał istotnego wpływu na maksymalną wydolność wysiłkową ani na wytrzymałość.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nebiwolol jest lipofilnym, kardioselektywnym lekiem blokującym receptory beta-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i działania stabilizującego błonę komórkową (l-enancjomer). Wywiera również działanie rozszerzające naczynia krwionośne za pośrednictwem tlenu azotu (d-enancjomer).

Wchłanianie

Oba enancjomery nebiwololu są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie nebiwololu. Nebiwolol może być przyjmowany z posiłkami lub bez posiłków.

Metabolizm

Nebiwolol jest w dużym stopniu metabolizowany, częściowo do czynnych hydroksymetabolitów. Nebiwolol jest metabolizowany poprzez alicykliczną i aromatyczną hydroksylację, N-dealkilację oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym; dodatkowo powstają glukuronidy hydroksymetabolitów. Metabolizm nebiwololu poprzez aromatyczną hydroksylację jest zależny od genetycznego polimorfizmu oksydacyjnego enzymu CYP2D6. Biodostępność nebiwololu po podaniu doustnym wynosi około 12% u osób z szybkim metabolizmem i jest niemal całkowita u osób z wolnym metabolizmem. W stanie stacjonarnym po zastosowaniu takich samych dawek, maksymalne stężenie niezmienionego nebiwololu w osoczu jest około 23 razy większe u osób słabo metabolizujących w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie. Różnica maksymalnego stężenia w osoczu pomiędzy obiema grupami pacjentów, z uwzględnieniem postaci niezmienionej oraz czynnych metabolitów leku, wynosi od 1,3 do 1,4 razy. Z powodu różnej szybkości metabolizmu dawkę leku Daneb należy zawsze ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta: osoby ze słabym metabolizmem mogą bowiem wymagać stosowania mniejszych dawek.

Ponadto, dawka powinna być dostosowana dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U osób z szybkim metabolizmem okres półtrwania w fazie eliminacji enancjomerów nebiwololu wynosi średnio 10 godzin. U osób z wolnym metabolizmem jest on 3-5 razy dłuższy. U osób z szybkim metabolizmem stężenie enancjomeru RSSS w osoczu jest nieco większe od stężenia enancjomeru SRRR. Różnica ta jest większa u osób wolno metabolizujących. U osób z szybkim metabolizmem okres półtrwania w fazie eliminacji hydroksymetabolitów obu enancjomerów wynosi średnio 24 godziny, a u osób z wolnym metabolizmem jest on około dwa razy dłuższy.

U większości pacjentów (szybko metabolizujących) stan stacjonarny stężenia leku w osoczu jest osiągany w ciągu 24 godzin dla nebiwololu, a w ciągu kilku dni dla hydroksymetabolitów.

Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki w zakresie od 1 do 30 mg. Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę nebiwololu.

Dystrybucja

Oba enancjomery w osoczu są głównie związane z albuminami.

Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 98,1% w odniesieniu do nebiwololu SRRR i 97,9% w odniesieniu do nebiwololu RSSS.

Objętość dystrybucji wynosi od 10,1 do 39,4 l/kg.

Eliminacja

W ciągu tygodnia od podania preparatu 38% dawki ulega wydaleniu z moczem a 48% z kałem. Mniej niż 0,5% podanej dawki nebiwololu wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie wskazują na istnienie szczególnego zagrożenia dla ludzi, w oparciu o wyniki konwencjonalnych badań genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Krospowidon typ A
Poloksamer 188
Powidon K-30
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku (zawiera 7, 10 lub 14 tabletek).
Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w sprzedaży.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

S-LAB Sp. z o.o.
ul. Kielczowska 2
55-095 Mirków

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16199

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

08.12.2009r./13.11.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.03.2025