

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nedal, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 10 mg nebiwololu, co odpowiada 10,9 mg nebiwololu chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 244,3 mg laktozy w 1 tabletkce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe z czterema ściętymi krawędziami i skrzyżowanymi liniami podziału po obydwu stronach tabletki. Na każdej ćwiartce po jednej stronie tabletki jest wytłoczone „N”. Tabletka o średnicy około 11 mm.

Tabletki 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 stabilnej, łagodnej i umiarkowanej, przewlekłej niewydolności serca, jako uzupełnienie standardowej terapii u pacjentów w podeszłym wieku (70 lat lub więcej).

Choroba wieńcowa

Leczenie objawowe stabilnej choroby wieńcowej serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Dorośli

Dawka wynosi 5 mg (pół tabletki) 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 nebiwololu 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 produktu leczniczego Nedal 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 konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Jednocześnie, ze względu na ograniczone doświadczenie u osób w wieku powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność i ściśle obserwować pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań u dzieci i młodzieży. Dlatego nie zaleca się stosowania nebiwololu u dzieci i młodzieży.

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 poprzedzających leczenie. 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 Nedal.

Dawkę początkową należy zwiększać co 1-2 tygodnie w zależności od tolerancji leku przez pacjenta: 1,25 mg nebiwololu (takiej dawki nie można uzyskać za pomocą tabletki produktu Nedal o mocy 10 mg - należy stosować inne produkty lub produkt Nedal o mocy 5 mg, którego tabletkę można podzielić na cztery dawki po 1,25 mg), 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 doświadczonego 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 podawania leku (w przypadku ciężkiego niedociśnienia tętniczego, nasilenia niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsu kardiogennego, objawowej bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego).

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca nebiwolem jest zwykle leczeniem długotrwałym.

Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia nebiwololem, ponieważ może to prowadzić do przejściowego nasilenia niewydolności serca. Jeśli przerwanie podawania leku 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 doświadczenia u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Dlatego stosowanie nebiwololu u tych pacjentów nie jest zalecane.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie produktu leczniczego Nedal 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 przeprowadzono badań u dzieci i młodzieży. Dlatego nie zaleca się stosowania nebiwololu u dzieci i młodzieży.

Choroba wieńcowa

Dorośli

Leczenie stabilnej choroby wieńcowej należy rozpocząć poprzez stopniowe zwiększanie dawki, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej określonej dla każdego pacjenta.

Dawkę początkową należy zwiększać co 1-2 tygodnie w zależności od tolerancji leku przez pacjenta: 1,25 mg nebiwololu (takiej dawki nie można uzyskać za pomocą tabletki produktu Nedal o mocy 10 mg - należy stosować inne produkty lub produkt Nedal o mocy 5 mg, którego tabletkę można podzielić na cztery dawki po 1,25 mg), 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.

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 doświadczenia u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Dlatego stosowanie nebiwololu u tych pacjentów nie jest zalecane.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie produktu leczniczego Nedal 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 przeprowadzono badań u dzieci i młodzieży. Dlatego nie zaleca się stosowania nebiwololu u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- 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, podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, Nedal jest przeciwwskazany w:

- zespole chorej zatoki, w tym bloku zatokowo-przedsionkowym,
- bloku serca drugiego i trzeciego stopnia (bez wszczepionego stymulatora),
- skurczu oskrzeli i astmie oskrzelowej w wywiadzie,
- nieleczonym guzie chromochłonnym nadnerczy,
- kwasicy metabolicznej,
- bradykardii (czynność serca <60 uderzeń na minutę przed rozpoczęciem leczenia),
- niedociśnieniu tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi <90 mmHg),
- ciężkich zaburzeniach krążenia obwodowego,
- jednoczesne stosowanie floktafeny i sultoprydu (patrz również punkt 4.5).

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 w spoczynku i (lub) pacjent odczuwa objawy wskazujące na bradykardię, dawkę nebiwololu należy zmniejszyć.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych:

- u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół 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 przeciwaritmicznymi klasy I oraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo; szczegóły przedstawiono w punkcie 4.5.

Metabolizm/układ endokrynologiczny

U pacjentów z cukrzycą nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy. Należy jednak u tych pacjentów zachować ostrożność, ponieważ nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatanie serca). Leki beta-adrenolityczne mogą dodatkowo zwiększać ryzyko ciężkiej hipoglikemii, jeśli są stosowane jednocześnie z pochodnymi sulfonilomocznika. Pacjentom chorym na cukrzycę należy zalecić dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.5).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy tachykardii w nadczynności tarczycy. Nagłe odstawienie produktu może nasilić objawy.

Układ oddechowy

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

Inne

Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie powinni przyjmować beta-adrenolityki jedynie po dokładnym rozważeniu.

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

Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwolem wymaga regularnej obserwacji. 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 jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Poniższe interakcje dotyczą wszystkich leków blokujących receptory beta-adrenergiczne.

Przeciwwskazane leczenie skojarzone:

Floktafenina (NLPZ): beta-adrenolityki mogą blokować wyrównawcze reakcje sercowo-naczyniowe związane z niedociśnieniem lub wstrząsem, który może być wywołany przez floktafeninę.

Sultopryd (lek przeciwpsychotyczny): nebiwolelu nie należy stosować jednocześnie z sultoprydem, gdyż zwiększa się ryzyko arytmii komorowej.

Niezalecane leczenie skojarzone:

Leki przeciwartymiczne klasy I (chinidyna, hydrochinidyna, cybenzolina, flekainid, dyzopiramid, lidokaina, meksyletyna, propafenon): może wystąpić nasilony wpływ 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. Dożylnie 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 ostrożnie:

Leki przeciwartymiczne klasy III (amiodaron): może wystąpić nasilony wpływ 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 anestezjologa o przyjmowaniu przez pacjenta leku Nedal.

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

Baklofen (lek zwiotczający mięśnie), amifostyna (przeciwnowotworowy lek pomocniczy): jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi prawdopodobnie nasila zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

Meflochina (lek przeciwmalaryczny): teoretycznie jednoczesne przyjmowanie z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne może przyczyniać się do wydłużenia odstępu QT.

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 komór serca u pacjentów z niewydolnością serca.

Leki przeciwpyschotyczne, leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe, barbiturany i pochodne fenotiazyny), azotany organiczne jak również inne leki przeciwnadciśnieniowe: jednoczesne stosowanie może nasilać hipotensyjne działanie beta-adrenolityków (działanie addycyjne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): brak wpływu na obniżające ciśnienie krwi działanie nebiwololu.

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

Interakcje farmakokinetyczne

Ponieważ 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. Nebiwolel i leki zobojętniające mogą być stosowane jednocześnie pod warunkiem, że Nedal podawany jest z posiłkiem, a leki zobojętniające pomiędzy posiłkami.

Jednoczesne stosowanie nebiwololu i nikardypiny nieznacznie zwiększa stężenia obu leków w osoczu, bez zmiany ich działania klinicznego. Jednoczesne picie alkoholu, stosowanie furosemidu lub hydrochlorotiazydu nie wpływa na farmakokinetykę nebiwololu. Nebiwolel 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 nebiwolelem jest konieczne, należy monitorować maciczno-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu. W przypadku szkodliwych działań na ciążę lub płód, należy rozważyć leczenie alternatywne. Należy dokładnie obserwować noworodka. Objawy hipoglikemii i bradykardii mogą wystąpić w ciągu pierwszych 3 dni.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że nebiwolel przenika do mleka. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka kobiecego. Większość beta-adrenolityków, zwłaszcza związki lipofilne, takie jak nebiwolel i jego czynne metabolity, przenika do mleka, chociaż w zmiennych ilościach. Dlatego, kobiety otrzymujące nebiwolel nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Badania farmakodynamiczne wykazały, że Nedal nie wpływa na czynności psychomotoryczne.

Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Oddzielnie wymieniono objawy niepożądane występujące podczas leczenia nadciśnienia tętniczego i przewlekłej niewydolności serca ze względu na różnice pomiędzy chorobami podstawowymi.

Nadciśnienie tętnicze

Zgłoszone działania niepożądane, które w większości przypadków miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, wymieniono w tabeli poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania:

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
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 łuszczycy	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, zespół Raynauda, suchość oczu i zespół oczno-śluzówkowo-skórny typowy dla praktołolu.

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 przynajmniej jako możliwy), które uznano za specyficznie związane z leczeniem przewlekłej niewydolności serca:

- Nasilenie 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania produktu Nedal.

Objawy

Objawy przedawkowania beta-adrenolityków to: 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 produktu pozostającego w przewodzie pokarmowym można zapobiec przez płukanie żołądka oraz podanie węgla aktywnego i środków przeczyszczających. Może być konieczne

zastosowanie oddychania wspomaganego. Bradykardię lub nasilone reakcje ze strony nerwu błędnego należy leczyć przez podawanie atropiny lub metyloatropiny. Niedociśnienie i wstrząs należy leczyć podaniem osocza lub preparatów osoczozastępczych oraz, w razie konieczności, podawaniem amin katecholowych. Blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych można przeciwdziałać podając w powolnym wlewie dożylnym chlorowoderek izoprenaliny, rozpoczynając od dawki około 5 µg/min lub dobutaminę, rozpoczynając od dawki 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 mc. W razie konieczności dawkę można powtórzyć w ciągu godziny, a następnie, jeśli będzie to konieczne, można podać glukagon we wlewie dożylnym w dawce 70 µg/kg mc. na godzinę. W skrajnych przypadkach bradykardii odpornej na leczenie farmakologiczne może być konieczne wszczęcie stymulatora serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, wybiórcze, kod ATC: C07AB12

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

- Jest konkurencyjnym 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 nebiwołolu 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 nebiwołol nie wykazuje antagonizmu wobec receptorów alfa-adrenergicznych.

Zarówno w czasie krótkotrwałego, jak i długotrwałego leczenia nebiwołolem 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 lekami blokującymi receptory beta1-adrenergiczne.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nebiwołol nasila zależną od tlenku azotu reakcję naczyń krwionośnych na acetylocholinę (ACh), która jest zmniejszona u pacjentów z zaburzeniami czynności śródbłónka.

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: 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 nebiwołolu dodanego do leczenia standardowego istotnie wydłużyło czas 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 nebiwololem 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, 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.

Dostępne dane przedkliniczne i kliniczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wskazują, że stosowanie nebiwololu wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zaburzeń erekcji w porównaniu ze stosowaniem innych beta-adrenolityków.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nebiwolol jest lipofilnym, kardioselektywnym lekiem blokującym receptory beta-adrenergiczne, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i działania stabilizującego błonę komórkową (l-enancjomer). Wywiera również działanie rozszerzające naczynia krwionośne za pośrednictwem tlenku 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 podlega genetycznemu polimorfizmowi procesów oksydacyjnych zależnych od 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 raza. Z powodu różnej szybkości metabolizmu, dawkę leku Nedal należy zawsze ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta: osoby z wolnym metabolizmem mogą bowiem wymagać stosowania mniejszych dawek.

Ponadto, dawka powinna być dostosowana u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, pacjentów z niewydolnością nerek oraz pacjentów z niewydolnością 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 osiągnięty 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 nebiwololu 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.

Wydalenie

W ciągu tygodnia od podania produktu 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 niekliniczne 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
Skrobia kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza
Polisorbat 80
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowania:
28 lub 56 tabletek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28440

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.05.2024 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**