

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Nebivolol Teva 5 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka tableta vsebuje 5 mg nebivolola, kar ustreza 5,45 mg nebivololijevega klorida.  
Pomožne snovi: 85,96 mg laktoze monohidrata/tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Bele, okrogle, bikonveksne tablete z enostransko razdelilno zarezo v obliki križa in s premerom približno 9 mm.  
Tableta se lahko deli na enake četrtinke.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### Hipertenzija

zdravljenje esencialne hipertenzije

##### Kronično srčno popuščanje

zdravljenje stabilnega blagega in zmernega kroničnega srčnega popuščanja kot dodatek standardnim načinom zdravljenja pri starejših bolnikih, starih 70 let ali več

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Način uporabe

Tableto ali njene dele naj bolnik pogoltne z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.

##### Hipertenzija

###### *Odrasli*

Odmerek znaša eno tableto (5 mg) na dan, najbolje vsak dan ob isti uri.

Učinek na zniževanje krvnega tlaka postane opazen po 1-2 tednih zdravljenja. Včasih je optimalni učinek dosežen šele po 4 tednih.

### *Kombinacija z drugimi antihipertenzivnimi sredstvi*

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (beta blokatorji) se lahko uporabljajo samostojno ali sočasno z drugimi antihipertenzivnimi sredstvi. Doslej so dodatni antihipertenzivni učinek opazili samo ob uporabi zdravila Nebivolol Teva 5 mg v kombinaciji s hidroklorotiazidom v odmerku 12,5 - 25 mg.

### *Bolniki z motnjami v delovanju ledvic*

Pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic priporočeni začetni odmerek znaša 2,5 mg na dan. Po potrebi se dnevni odmerek lahko zviša na 5 mg.

### *Bolniki z motnjami v delovanju jeter*

Ker so na razpolago le omejeni podatki o uporabi zdravila pri bolnikih z jetrno insuficienco ali motnjami v delovanju jeter, je uporaba zdravila Nebivolol Teva pri teh bolnikih kontraindicirana.

### *Starejši*

Pri bolnikih, starejših od 65 let, priporočeni začetni odmerek znaša 2,5 mg na dan. Po potrebi se dnevni odmerek lahko zviša na 5 mg. Zaradi omejenih izkušenj pri bolnikih nad 75 let sta pri njihovem zdravljenju potrebna previdnost in skrben nadzor.

### *Otroci in mladostniki*

Na otrocih in mladostnikih ni bilo izvedenih študij, zato uporaba pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

### *Kronično srčno popuščanje*

Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščanja se mora pričeti postopoma, s postopnim višanjem odmerka do optimalnega individualnega vzdrževalnega odmerka.

Bolnik mora imeti stabilno kronično srčno popuščanje brez akutne odpovedi v zadnjih 6 tednih. Priporočljivo je, da ima lečeči zdravnik izkušnje z zdravljenjem kroničnega srčnega popuščanja.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zdravljenje srčnožilnih bolezni, vključno z diuretiki in/ali digoksinom in/ali zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE inhibitorji) in/ali antagonisti angiotenzina II, mora biti odmerjanje teh zdravil v zadnjih dveh tednih pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Nebivolol Teva stabilizirano.

Začetna titracija do optimalnega odmerka naj poteka v skladu z naslednjimi koraki in v 1- do 2-tedenskih intervalih glede na prenašanje zdravila: Začetni odmerek znaša 1,25 mg nebivolola enkrat na dan in se poviša na 2,5 mg nebivolola enkrat na dan, nato na 5 mg enkrat na dan in nato na 10 mg enkrat na dan. Najvišji priporočeni odmerek znaša 10 mg nebivolola enkrat na dan.

Za zagotovitev stabilnega kliničnega statusa bolnika (zlasti z ozirom na krvni tlak, srčni utrip, motnje prevodnosti, znake poslabšanja srčnega popuščanja) naj ob uvedbi zdravljenja in ob vsakem povišanju odmerka bolnika najmanj 2 uri nadzoruje izkušen zdravnik.

Nastop neželenih učinkov lahko prepreči, da bi bili vsi bolniki zdravljeni z najvišjim priporočenim odmerkom. Po potrebi se doseženi odmerek korak za korakom lahko tudi zmanjša in ponovno uvede ustrezen nižji odmerek.

V fazi titracije odmerka je v primeru poslabšanja srčnega popuščanja ali neprenašanja zdravila priporočljivo najprej znižati odmerek nebivolola ali ga po potrebi takoj ukiniti (v primeru hude hipotenzije, poslabšanja srčnega popuščanja z akutnim pljučnim edemom, kardiogenega šoka, simptomatske bradikardije ali atrioventrikularnega bloka).

Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja z nebivololom je v splošnem dolgoročno.

Nenadna prekinitvev zdravljenja z nebivololom ni priporočljiva, ker lahko vodi v prehodno poslabšanje srčnega popuščanja. Če je ukinitvev potrebna, mora biti odmerek postopoma zmanjševan, in sicer vsak teden za polovico.

#### *Bolniki z motnjami v delovanju ledvic*

Pri blagi do zmerni ledvični insuficienci prilagoditev odmerka ni potrebna, ker je povečevanje do največjega odmerka, ki ga bolnik prenaša, individualno prilagojeno. Pri zdravljenju bolnikov s hudo ledvično insuficienco (serumski kreatinin  $\geq 250 \mu\text{mol/l}$ ) ni ustreznih izkušenj. Zaradi tega uporaba nebivolola pri teh bolnikih ni priporočljiva.

#### *Bolniki z motnjami v delovanju jeter*

Ker so na razpolago le omejeni podatki o uporabi zdravila pri bolnikih z jetrno insuficienco, je uporaba zdravila Nebivolol Teva pri teh bolnikih kontraindicirana.

#### *Starejši*

Prilagoditev odmerka ni potrebna, ker je povečevanje odmerka do največjega odmerka, ki ga bolnik prenaša, individualno prilagojeno.

#### *Otroci in mladostniki*

Pri otrocih in mladostnikih ni bilo izvedenih študij, zato uporaba pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Jetrna insuficienca ali motnje v delovanju jeter.
- Akutna odpoved srca, kardiogeni šok ali epizode dekompenziranega srčnega popuščanja, ki zahtevajo i.v. inotropno zdravljenje.

Poleg tega je nebivolol, kot vsi antagonisti beta, kontraindiciran pri:

- sindromu sinusnega vozla (sinusni sindrom), vključno s sinoatrialnim blokom,
- srčnem bloku druge in tretje stopnje (brez srčnega vzpodbujevalnika),

- bronhospazmu ali hudi bronhialni astmi v preteklosti,
- hudi kronični obstruktivni pljučni bolezni,
- nezdravljenem feokromocitomu,
- presnovni acidozi,
- bradikardiji (pred pričetkom zdravljenja srčni utrip < 60 udarcev/minuto),
- hipotenziji (sistolični krvni tlak < 90 mmHg),
- hudih motnjah perifernega krvnega obtoka,
- kombinacijah s floktafeninom in sultopridom (glejte tudi poglavje 4.5).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Glejte tudi poglavje 4.8. Neželeni učinki.

Naslednja opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za uporabo zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta na splošno:

##### *Anestezija*

Kontinuirano vzdrževanje beta blokade zmanjša tveganje za nastanek aritmij med uvajanjem anestezije (indukcijo) in med intubacijo. Če pride med pripravami na kirurški poseg do prekinitve beta-blokade, je potrebno vsaj 24 ur prej ukiniti zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta.

Previdnost je potrebna pri uporabi določenih anestetikov, ki povzročajo depresijo miokarda. Bolnika lahko pred vagalno reakcijo zaščitimo z intravenskim vnosom atropina.

##### *Srčnožilne bolezni*

V splošnem velja, da se pri bolnikih z nezdravljenim kongestivnim srčnim popuščanjem zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta ne sme uporabljati, dokler se njihovo stanje ne stabilizira.

Pri bolnikih z ishemično boleznijo srca je treba zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta ukiniti postopoma, v obdobju 1-2 tednov. Po potrebi je treba za preprečitev napada angine pectoris istočasno uvesti nadomestno zdravljenje.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko izzovejo bradikardijo. Če srčni utrip v mirovanju pade pod 50-55 utripov na minuto in/ali bolnik navaja simptome, ki kažejo na bradikardijo, je treba odmerek zmanjšati.

Previdnost pri uporabi zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta je potrebna pri:

- bolnikih z motnjami perifernega krvnega obtoka (Raynaudova bolezen ali sindrom, intermitentna klavdikacija), ker lahko pride do poslabšanja teh obolenj;
- bolnikih s srčnim blokom prve stopnje zaradi negativnega učinka zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta na prevodni čas;
- bolnikih s Prinzmetalovo angino zaradi neantagonizirane, preko alfa receptorjev posredovane vazokonstrikcije koronarne arterije: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo število in podaljšajo trajanje napadov angine pectoris

Kombinacija nebivolola in zaviralcev kalcijev kanalčkov tipa verapamil in diltiazem, nebivolola in antiaritmikov I. razreda ter nebivolola in centralno delujočih antihipertenzivov v splošnem ni priporočljiva. Za podrobnosti glejte poglavje 4.5.

#### *Presnovne/endokrinološke bolezni*

Nebivolol ne vpliva na raven glukoze pri sladkornih bolnikih. Vseeno je pri zdravljenju sladkornih bolnikov potrebna previdnost, saj nebivolol lahko prikrije določene simptome hipoglikemije (tahikardijo, palpitacije).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo simptome tahikardije pri povečanem delovanju ščitnice (hipertirozi). Nenadna ukinitve lahko okrepi simptome.

#### *Bolezni dihal*

Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo je treba zaviralce adrenergičnih receptorjev beta uporabljati previdno, ker lahko povzročijo še močnejšo konstrikcijo dihalnih poti.

#### *Ostalo*

Bolniki, ki imajo v anamnezi luskavico, naj jemljejo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta le po skrbnem preudarku.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo občutljivost na alergene in izrazitost anafilaktičnih reakcij.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo zmanjšano solzenje.

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Uvedba zdravljenja kroničnega srčnega popuščanja z nebivololom zahteva redno spremljanje bolnika. Za odmerjanje in način uporabe glejte poglavje 4.2. Brez jasne indikacije se zdravljenja z nebivololom ne sme nenadoma prekiniti. Za dodatne informacije glejte poglavje 4.2.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Farmakodinamične interakcije

Naslednje interakcije veljajo na splošno za vse zaviralce adrenergičnih receptorjev beta.

### Kontraindicirane kombinacije:

*Floktafenin (nesteroidno protivnetno zdravilo, NSAID):* antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko motijo srčnožilne reakcije, povezane s hipotezijo ali šokom, ki ju lahko izzove floktafenin

*Sultoprid (antipsihotik):* nebivolola se ne sme uporabljati sočasno s sultopridom, ker obstaja povečano tveganje za nastanek ventrikularnih aritmij.

### Nepriporočljive kombinacije:

*Antiarritmiki I. razreda (kinidin, hidrokinidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon):* vpliv na atrioventrikularni prevodni čas je lahko okrepljen in negativni inotropni učinek zvečan (glejte poglavje 4.4).

*Zaviralci kalcijevih kanalčkov tipa verapamil/diltiazem:* negativni vpliv na kontraktilnost in atrioventrikularno prevodnost. Intravenski vnos verapamila bolnikom, ki se zdravijo z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, lahko vodi v hudo hipotenzijo in atrioventrikularni blok (glejte poglavje 4.4).

*Centralno delujoči antihipertenzivi (klonidin, gvanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin):* sočasna uporaba centralno delujočih antihipertenzivov lahko z zmanjšanjem centralnega tonusa simpatikusa poslabša srčno popuščanje (zmanjšanje srčnega utripa in iztisnega volumna, vazodilatacija) (glejte poglavje 4.4). Nenadna prekinitve zdravljenja, zlasti če se zgodi pred ukinitvijo jemanja zaviralca adrenergičnih receptorjev beta, lahko poveča tveganje za ponovni nastanek hipertenzije (rebound).

### Kombinacije, ki jih je potrebno uporabljati s previdnostjo:

*Antiarritmiki III. razreda (amiodaron):* vpliv na atrioventrikularni prevodni čas je lahko okrepljen.

*Anestetiki - hlapni, halogenirani:* Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in anestetikov lahko izzove refleksno tahikardijo in poveča tveganje za nastanek hipotenzije (glejte poglavje 4.4). Splošno pravilo je, da se je treba izogibati nenadni ukinitvi zdravljenja z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta. Anesteziolog mora biti obveščen o tem, da bolnik prejema Nebivolol Teva.

*Insulin in peroralni antiadiabetiki:* čeprav nebivolol na vpliva na raven glukoze, sočasna uporaba lahko prikrije določene simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardijo).

*Baklofen (mišični relaksant), amifostin (dodatek pri zdravljenju s citostatiki):* ob sočasni uporabi z antihipertenzivi obstaja verjetnost za večji padec krvnega tlaka, zaradi česar je treba odmerek antihipertenzivnega zdravila ustrezno prilagoditi.

*Meflokin (antimalarik):* Teoretično lahko sočasna uporaba z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta doprinese k podaljšanju QTc intervala.

### Kombinacije, ki jih je potrebno pretehtati:

*Digitalisovi glikozidi:* sočasna uporaba lahko podaljša čas atrioventrikularnega prevajanja. Klinične raziskave z nebivololom niso pokazale kliničnih znakov interakcije. Nebivolol ne vpliva na kinetiko digoksina.

*Zaviralci kalcijevih kanalčkov dihidropiridinskega tipa (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin):* sočasna uporaba lahko poveča tveganje za pojav hipotenzije, povečanja tveganja za nadaljnje poslabšanje črpalne funkcije ventriklov pri bolnikih s srčnim popuščanjem ni mogoče izključiti.

*Antipsihotiki, antidepresivi (triciklični antidepresivi, barbiturati in fenotiazini), organski nitrati in tudi drugi antihipertenzivi:* sočasna uporaba lahko zveča hipotenzivni učinek zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta (aditivni učinek).

*Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID):* nimajo vpliva na antihipertenzivni učinek nebivolola. Prosimo, upoštevajte, da se majhni antitrombotični odmerki acetilsalicilne kisline (npr. 50 ali 100 mg) lahko varno uporabljajo skupaj z zdravilom Nebivolol Teva.

*Simpatikomimetiki:* sočasna uporaba lahko nasprotuje učinku zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Beta-adrenergična sredstva lahko povzročijo neoponirano alfa-adrenergično delovanje simpatikomimetikov z alfa- in beta-adrenergičnim delovanjem (tveganje za nastanek hipertenzije, hude bradikardije in srčne blokade).

### Farmakokinetične interakcije

Ker je v presnovo nabivolola vključen izoencim CYP2D6, sočasna uporaba zdravil, ki inhibirajo ta encim, zlasti paroksetina, fluoksetina, tioridazina, kinidina, terbinafina, bupropiona, klorokvina in levomepromazina, lahko vodi v zvišane plazemske koncentracije nebivolola, kar je povezano s povečanim tveganjem za hudo bradikardijo in neželene učinke zdravila.

Sočasna uporaba cimetidina je povzročila zvišano plazemsko raven nebivolola brez sprememb v njegovem kliničnem učinku. Sočasna uporaba ranitidina ni vplivala na farmakokinetiko nebivolola. V kolikor bolnik jemlje zdravilo Nebivolol Teva skupaj z jedjo, antacide pa v času med posameznimi obroki, sta obe vrsti zdravil lahko predpisani sočasno.

Kombinacija nebivolola in nikardipina je povzročila rahlo zvišanje plazemske ravni obeh zdravil brez sprememb kliničnega učinka. Sočasna uporaba alkohola, furosemida ali hidroklorotiazida ni vplivala na farmakokinetiko nebivolola. Nebivolol ne vpliva na farmakokinetiko in farmakodinamiko varfarina.

## 4.6 Nosečnost in dojenje

### *Uporaba v nosečnosti*

Nebivolol ima farmakološke učinke, ki so med nosečnostjo in/ali za plod/novorojenčka lahko škodljivi. V splošnem antagonisti adrenergičnih receptorjev beta zmanjšajo perfuzijo placente, kar je bilo povezano z zastojem v rasti, intrauterino smrtjo, abortusom ali prezgodnjim porodom. Neželeni učinki (npr. hipoglikemija in bradikardija) se lahko pojavijo pri plodu in novorojenčku. Če je zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta nujno potrebno, je priporočljivejša uporaba beta 1-selektivnih zaviralcev.

Nebivolol se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebno. Če je ugotovljeno, da je zdravljenje z nebigololom nujno potrebno, je potreben nadzor krvnega pretoka skozi placento in uterus in nadzor rasti ploda. V primeru škodljivih vplivov na nosečnost ali plod je potrebno razmisliti o alternativni obliki zdravljenja. Novorojenček mora biti pod skrbnim nadzorom. Simptomi hipoglikemije in bradikardije se v splošnem pričakujejo v prvih treh dneh.

#### *Uporaba v obdobju dojenja*

Raziskave na živalih so pokazale, da se nebigolol izloča v mleko. Ni poznano, če se to zdravilo izloča tudi v mleko ljudi. Večina zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, zlasti lipofilne spojine kot je nebigolol in njegovi aktivni presnovki, prehajajo v mleko, čeprav v različnem obsegu. Zaradi tega dojenje med jemanjem nebigolola ni priporočljivo.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Farmakodinamične raziskave so pokazale, da nebigolol ne vpliva na psihomotorične funkcije. Nekateri bolniki lahko občutijo neželene učinke (glejte poglavje 4.8), ki so večinoma povezani z znižanjem krvnega tlaka, npr. omotica ali omedlevanje. V tem primeru naj se bolnik izogiba vožnji in drugim aktivnostim, ki zahtevajo čuječnost. Pojav teh učinkov je bolj verjeten na začetku zdravljenja ali ob zvišanih odmerka.

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so zaradi razlik v osnovni bolezni navedeni ločeno za jemanje zdravila zaradi hipertenzije ali zaradi kroničnega srčnega popuščanja.

#### Hipertenzija

Neželene reakcije na zdravilo, ki so v večini primerov blage do zmerne intenzivnosti, so tabelarično navedene v nadaljevanju in razvrščene po organskih sistemih in pogostnosti:

| ORGANSKI SISTEM           | Pogosti<br>( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ) | Občasni<br>( $\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$ ) | Zelo redki<br>( $\leq 1/10.000$ ) | Neznana pogostnost                    |
|---------------------------|---|---|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Bolezni imunskega sistema |   |   |                                   | angionevrotični edem, preobčutljivost |
| Psihiatrične motnje       |   | nočne more, depresija                         |                                   |                                       |
| Bolezni živčevja          | glavobol,                               |   | sinkopa                           |                                       |



|  |                             |   |                          |  |
|--|-----------------------------|---|--------------------------|--|
|  | omotica,<br>parestezije     |   |                          |  |
| Očesne bolezni   |                             | motnje vida   |                          |  |
| Srčne bolezni  |                             | bradikardija, srčno<br>popuščanje,<br>upočasnjena AV<br>prevodnost/AV<br>blok |                          |  |
| Žilne bolezni  |                             | hipotenzija,<br>(poslabšanje)<br>intermitentne<br>klavdikacije                |                          |  |
| Bolezni dihal,<br>prsnega koša in<br>mediastinalnega<br>prostora | dispnoa                     | bronhospazem  |                          |  |
| Bolezni prebavil   | zaprtje, slabost,<br>driska | dispepsija,<br>napenjanje,<br>bruhanje  |                          |  |
| Bolezni kože in<br>podkožja                                      |                             | srbenje,<br>eritematozni<br>izpuščaj  | poslabšanje<br>luskavice |  |
| Motnje<br>reprodukcije in<br>bolezni dojk                        |                             | impotenca   |                          |  |
| Splošne težave in<br>spremembe na<br>mestu aplikacije            | utrujenost,<br>edem         |   |                          |  |

Ob uporabi nekaterih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta so poročali tudi o sledečih neželenih učinkih: halucinacijah, psihozah, zmedenosti, hladnih/cianotičnih okončinah, Raynaudovem fenomenu, suhem očesu in okulo-mukokutani toksičnosti praktololnega tipa.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo zmanjšano solzenje.

#### Kronično srčno popuščanje

Podatki o neželenih učinkih pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem so na razpolago iz ene, s placebom nadzorovane klinične raziskave, ki je vključevala 1067 bolnikov, ki so prejeli nebivolol, in 1061 bolnikov, ki so prejeli placebo. V tej raziskavi je skupno 449 bolnikov, ki so prejeli nebivolol (42,1%), poročalo o neželenih učinkih, za katere je obstajala vsaj možnost vzročne povezanosti z jemanjem nebivolola. V skupini, ki je prejela placebo, je bilo takšnih bolnikov 334 (31,5%). V skupini, ki je prejela nebivolol, so bolniki najpogosteje poročali o bradikardiji in omotičnosti, oboje se je pojavilo pri približno 11% bolnikov. V placebo skupini je bradikardijo občutilo približno 2% bolnikov in omotičnost približno 7% bolnikov.

Za neželene dogodke (ki so vsaj možno vzročno povezani z jemanjem zdravila) in so specifično pomembni za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja, so poročali o sledečih pogostnostih:

- poslabšanje srčnega popuščanja se je pojavilo pri 5,8% bolnikov iz skupine, ki je prejela neбиволol in pri 5,2% bolnikov iz placebo skupine
- o posturalni hipotenziji je poročalo 2,1% bolnikov iz skupine, ki je prejela neбиволol in 1,0% bolnikov iz placebo skupine
- neprenašanje zdravila se je pojavilo pri 1,6% bolnikov iz skupine, ki je prejela neбиволol in 0,8% bolnikov iz placebo skupine
- atrioventrikularni blok prve stopnje se je pojavil pri 1,4% bolnikov iz skupine, ki je prejela neбиволol in pri 0,9% bolnikov iz placebo skupine
- o edemu spodnjih okončin je poročal 1,0% bolnikov iz skupine, ki je prejela neбиволol in 0,2% bolnikov iz placebo skupine

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju neбиволola ni podatkov.

##### *Simptomi*

Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta so: bradikardija, hipotenzija, bronhospazem in akutna insuficienca srca.

##### *Zdravljenje*

V primeru prevelikega odmerjanja ali preobčutljivosti je potrebno bolnika skrbno nadzirati in zdraviti na oddelku za intenzivno nego. Preverjati je potrebno raven glukoze v krvi. Absorpcijo ostankov zdravila v prebavilih lahko preprečimo z izpiranjem želodca in uporabo aktivnega oglja in odvajala.

Morda je potrebna umetna ventilacija. Bradikardijo ali izrazite vagalne reakcije je treba zdraviti z dajanjem atropina ali metilatropina. Hipotenzijo in šok je treba zdraviti s plazmo/nadomestki plazme in po potrebi s kateholamini. Proti učinku zaviranja beta-adrenergičnih receptorjev (beta-blokadi) lahko uporabimo počasno intravensko aplikacijo izoprenalinijevega klorida v začetnem odmerku približno 5µg/min ali z dobutaminom v začetnem odmerku 2,5µg/min, dokler ne dosežemo željenega učinka. V trdovratnih primerih lahko izoprenalin kombiniramo z dopaminom. Če tudi s tem ne dosežemo željenega učinka, pride v poštev intravenska aplikacija glukagona v odmerku 50-100 µg/kg. Po potrebi lahko injekcijo čez eno uro ponovimo, in nato - če je potrebno - uvedemo intravensko infuzijo glukagona v odmerku 70µg/kg/h. V izrednih primerih na zdravljenje neodzivne bradikardije je mogoče vstaviti srčni vzpodbujevalnik.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

ATC oznaka: C07AB12

Nebivolol je racemat dveh enantiomerov, SRRR-neбиволola (ali D-neбиволola) in RSSS-neбиволola (ali L-neбиволola). Združuje dve farmakološki aktivnosti:

- Je kompetitivni in selektivni zaviralec adrenergičnih receptorjev beta. Ta učinek je pripisan SRRR-enantiomeru (D-enantiomeru).
- Zaradi interakcije s potjo L-arginin/dušikov oksid ima blage vazodilatacijske lastnosti.

Posamezni in ponavljajoči se odmerki nebivolola zmanjšajo srčni utrip in krvni tlak v mirovanju in med naporom, tako pri normotenzivnih kot pri hipertenzivnih bolnikih. Antihipertenzivni učinek se pri kroničnem zdravljenju ohranja.

Nebivolol v terapevtskih odmerkih nima alfa-adrenergičnega antagonističnega učinka.

Med akutnim in kroničnim zdravljenjem z nebivololom se pri hipertenzivnih bolnikih sistemski žilni upor zmanjša. Kljub zmanjšanju frekvence srčnega utripa je zmanjšanje minutnega volumna v mirovanju in med naporom lahko omejeno zaradi porasta utripnega volumna srca. Klinični pomen teh hemodinamskih razlik v primerjavi z drugimi antagonisti beta1 receptorjev ni popolnoma pojasnjen.

Pri hipertenzivnih bolnikih nebivolol okrepi z NO posredovani vaskularni odgovor na acetilholin (ACh), ki je pri bolnikih z disfunkcijo endotelija zmanjšan.

V s placebom nadzorovani raziskavi umrljivosti in obolevnosti, izpeljani pri 2128 bolnikih, starejših od 70 let (povprečna starost 75,2 leti) s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem s slabšim iztisnim deležem levega prekata ali brez (srednji LVEF:  $36 \pm 12,3\%$ , s sledečo porazdelitvijo: LVEF < 35% pri 56% bolnikov, LVEF 35% - 45% pri 25% bolnikov in LVEF > 45% pri 19% bolnikov), ki so bili v povprečju spremljani 20 mesecev, je nebivolol - dodan standardni terapiji - statistično pomembno podaljšal čas do nastopa smrti ali hospitalizacije zaradi srčnožilnih vzrokov (primarno merilo učinkovitosti) z relativnim zmanjšanjem tveganja za 14% (absolutno zmanjšanje: 4.2%). Zmanjšanje tveganja je bilo doseženo po 6 mesecih zdravljenja in se je ohranilo tekom celotnega časa zdravljenja (povprečno trajanje zdravljenja: 18 mesecev). Učinek nebivolola je bil neodvisen od starosti, spola ali iztisnega deleža levega prekata študijske populacije. V primerjavi s placebom korist v smislu znižanja umrljivosti zaradi vseh vzrokov ni dosegla statističnega pomena (absolutno znižanje: 2.3%).

V skupini, ki je bila zdravljena z nebivololom, je bilo opaziti upad odstotka nenadne smrti (4,1% v primerjavi s 6,6%, relativno zmanjšanje za 38%).

*In vitro* ter *in vivo* poskusi na živalih so pokazali, da nebivolol nima intrinzičnega simpatikomimetičnega učinka.

*In vitro* ter *in vivo* poskusi na živalih so pokazali, da nebivolol v terapevtskih odmerkih nima stabilizirajočega učinka na membrane.

Pri zdravih prostovoljcih nebivolol nima pomembnega vpliva na njihovo maksimalno zmogljivost za telesno obremenitev in vzdržljivost.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Nebivolol je lipofilen, kardioselektiven zaviralec adrenergičnih receptorjev beta brez intrinzičnega simpatikomimetičnega delovanja (ISA) ali stabilizirajočega delovanja na membrane (L-enantiomer). Ima tudi z dušikovim oksidom posredovani vazodilatatorni učinek (D-enantiomer).

#### Absorpcija

Oba enantiomera nebirolola se po peroralnem vnosu hitro absorbirata. Hrana na absorpcijo nebirolola ne vpliva; nebirolol se lahko jemlje s hrano ali brez.

#### Metabolizem

Nebivolol se v veliki meri metabolizira, delno v aktivne hidroksi-metabolite. Nebivolol se metabolizira z aliciklično in aromatsko hidroksilacijo, N-dealkilacijo in glukuronidacijo; poleg tega nastajajo tudi glukuronidi hidroksi metabolitov. Metabolizem nebirolola z aromatsko hidroksilacijo je odvisen od genetskega polimorfizma oksidacije s CYP2D6. Peroralna biorazpoložljivost nebirolola pri osebah s hitro presnovo v povprečju znaša 12%, pri osebah s počasno presnovo pa je praktično popolna. V stanju dinamičnega ravnotežja in pri enakih odmerkih je najvišja plazemska koncentracija nespremenjenega nebirolola pri osebah s počasno presnovo približno 23x višja kot pri osebah s hitro presnovo. Če upoštevamo nespremenjeno zdravilo in aktivne metabolite, je razlika v najvišji plazemski koncentraciji 1,3 do 1,4-kratna. Zaradi razlik v hitrosti presnove je treba odmerke zdravila Nebivolol Teva vedno prilagoditi individualnim potrebam bolnika: osebe s počasno presnovo bodo zato morda potrebovale nižje odmerke.

Odmerek je potrebno prilagoditi tudi pri bolnikih, starejših od 65 let, pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic in pri bolnikih z jetrno insuficienco (glejte poglavje 4.2).

Pri osebah s hitro presnovo znaša razpolovni čas izločanja enantiomerov nebirolola v povprečju 10 ur. Pri osebah s počasno presnovo so časi 3-5-krat daljši. Pri osebah s hitro presnovo so plazemske koncentracije RSSS-enantiomera nekoliko višje kot koncentracije SRRR-enantiomere. Pri osebah s počasno presnovo je razlika večja. Pri osebah s hitro presnovo razpolovni čas izločanja hidroksimetabolitov obeh enantiomerov v povprečju znaša 24 ur, pri osebah s počasno presnovo je približno dvakrat daljši.

Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnotežja so pri večini oseb (s hitro presnovo) za nebirolol dosežene v 24 urah in za hidroksi metabolite v nekaj dneh.

Plazemske koncentracije v razponu od 1 do 30 mg so sorazmerne z odmerkom. Starost na farmakokinetiko nebirolola ne vpliva.

#### Porazdelitev

V plazmi se obe enantiomeri nebirolola v pretežni meri vežeta na albumine.

Obseg vezave na plazemske beljakovine je pri SRRR-nebirololu približno 98,1% in pri RSSS-nebirololu približno 97,9%.

Volumen porazdelitve znaša od 10,1 do 39,4 l/kg.

#### Izločanje

En teden po vnosu se 38% vnešenega odmerka izloči z urinom in 48% z blatom. V nespremenjeni obliki se z urinom izloči manj kot 0,5% odmerka nebirolola.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat  
krospovidon tipa A  
Poloksamer 188  
Povidon K 30  
mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti:

36 mesecev

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so na voljo v pretisnih omotih iz PVC/PE/PVDC/aluminija po 7, 10 in 14 tablet.  
Velikosti pakiranja: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht

Nizozemska

#### 8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1396/12, za pakiranje 1 x 7 tablet  
5363-I-1397/12 za pakiranje 1 x 10 tablet  
5363-I-1398/12 za pakiranje 1 x 14 tablet  
5363-I-1399/12 za pakiranje 2 x 7 tablet  
5363-I-1400/12 za pakiranje 2 x 10 tablet  
5363-I-1401/12 za pakiranje 2 x 14 tablet  
5363-I-1402/12 za pakiranje 4 x 7 tablet  
5363-I-1403/12 za pakiranje 3 x 10 tablet  
5363-I-1404/12 za pakiranje 5 x 10 tablet  
5363-I-1405/12 za pakiranje 4 x 14 tablet  
5363-I-1406/12 za pakiranje 8 x 7 tablet  
5363-I-1407/12 za pakiranje 6 x 10 tablet  
5363-I-1408/12 za pakiranje 9 x 10 tablet  
5363-I-1409/12 za pakiranje 10 x 10 tablet  
5363-I-1410/12 za pakiranje 12 x 10 tablet

#### 9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

08.04.2008/20.3.2012

#### 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.03.2012