

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Nebispes

1. IME ZDRAVILA

Nebispes 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

Zaviralci 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 Nebispes 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 Nebispes 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

Študije pri otrocih in mladostnikih niso bile izvedene, 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 Nebispes 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 so 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 ali motnjami v delovanju jeter, je uporaba zdravila Nebispes 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

Študije pri otrocih in mladostnikih niso bile izvedene, 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

Kakor drugi blokatorji adrenergičnih receptorjev beta je Nebispes kontraindiciran še pri:

- sindrom sinusnega vozla (sinusni sindrom), vključno s sinoatrialnim blokom
- srčni blok druge in tretje stopnje (brez srčnega vzpodbujevalnika)
- bronhospazem in bronhialna astma v anamnezi

- huda kronična obstruktivna pljučna bolezen
- nezdravljeni feokromocitom
- presnovna acidoza
- bradikardija (pred pričetkom zdravljenja srčni utrip < 60 udarcev/minuto)
- hipotenzija (sistolični krvni tlak < 90 mmHg)
- hude motnje perifernega krvnega obtoka.
- kombinacije 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 zaviralci 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 srčno boleznijo je treba zdravljenje z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ukiniti postopoma, v obdobju 1-2 tednov. Po potrebi je treba za preprečitev napada angine pectoris istočasno uvesti nadomestno zdravljenje.

Zaviralci 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: zaviralci 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

Nebispes 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).

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo simptome tahikardije pri povečanem delovanju ščitnice (hipertirozi). Nenadna ukinitvev 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.

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

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo zmanjšano solzenje.

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.

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.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Kontraindicirane kombinacije:

Floktafenin (nesteroidno protivnetno zdravilo, NSAID): zaviralci 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.

Sledeče interakcije veljajo za blokatorje adrenergičnih receptorjev beta na splošno

Nepriporočljive kombinacije:

Antiaritmiki I. razreda (kinidin, hidrokinidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): vpliv na atrioventrikularni prevodni čas je lahko okrepljen in negativni inotropni učinek zvišan (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 zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, lahko vodi v hudo hipotenzijo in atrioventrikularni blok (glejte poglavje 4.4).

Centralno delujoči antihipertenzivi (klonidin, guanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): sočasna uporaba centralno delujočih antihipertenzivov lahko z zmanjšanjem centralnega tonusa simpatikusa poslabša srčno popuščenje (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:

Antiaritmiki 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 zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. Anestezist mora biti obveščen o tem, da bolnik prejema Nebispes.

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 zaviralci 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 zviša 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 Nebispes.

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 Nebispes 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 lahko povzročijo za nosečnost in/ali za plod/novorojenčka škodljive učinke. V splošnem zaviralci 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 zaviralci adrenergičnih receptorjev beta nujno potrebno, je priporočljivejša uporaba beta-selektivnih zaviralcev. Nebivolol se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebno. Če je ugotovljeno, da je zdravljenje z nebivololom 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 nebivolol izloča v mleko. Ni poznano, če se to zdravilo izloča tudi v mleko ljudi. Večina zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, zlasti lipofilne spojine kot je nebivolol in njegovi aktivni presnovki, prehajajo v mleko, čeprav v različnem obsegu. Zaradi tega dojenje med jemanjem nebivolola 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 Nebispes 5 mg ne vpliva na psihomotorične funkcije.

Med vožnjo ali upravljanjem s stroji je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavita omotica in utrujenost.

Pojav teh učinkov je bolj verjeten na začetku zdravljenja ali ob zvišanjih 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

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

ORGANSKI SISTEM	pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	občasno ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$)	zelo redko ($\leq 1/10.000$)	Pogostnost neznana
Bolezni imunskega sistema				angionevrotski edem, preobčutljivost
Psihiatrične motnje		nočne more, depresija		
Bolezni živčevja	glavobol, omotica, parestezije		omedlevica/sinkopa	
Očesne bolezni		motnje vida		
Srčne bolezni		bradikardija, srčno popuščanje, upočasnjena AV prevodnost/AV blok		
Žilne bolezni		hipotenzija, (poslabšanje)		

		intermitentne klavdikacije		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispnoa	bronhospazem		
Bolezni prebavil	zaprtje, slabost, driska	dispepsija, napenjanje, bruhanje		
Bolezni kože in podkožja		srbenje, eritematozni izpuščaj	poslabšanje luskavice	
Motnje reprodukcije in bolezni dojk		impotenca		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, 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 .

Zaviralci 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 pogostostih:

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

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju Nebispesa 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. Absorbcijo 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 5 µg/min ali z dobutaminom v začetnem odmerku 2,5 µg/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 i.v. aplikacija glukagona v odmerku 50 -100 µg/kg. Po potrebi lahko injekcijo čez eno uro ponovimo, in nato - če je potrebno - uvedemo i.v. infuzijo glukagona v odmerku 70 µg/kg/h. V izrednih primerih na zdravljenje neodzivne bradikardije je mogoče vstaviti srčni vzpodbujevalnik.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

ATC oznaka: C07AB12

Nebivolol je racemat dveh enantiomerov, SRRR-nebivolola (ali d-nebivolola) in RSSS-nebivolola (ali l-nebivolola). 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-adreneričnega antagonističnega učinka.

Med akutnim in kroničnim zdravljenjem z neбивololom 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 zaviralci beta1 receptorjev ni popolnoma pojasnjen.

Pri hipertenzivnih bolnikih neбивolol 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 neбивolol - 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 trajnje zdravljenja: 18 mesecev). Učinek neбивolola 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 neбивololom, 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 neбивolol nima intrinzičnega simpatikomimetičnega učinka.

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

Pri zdravih prostovoljcih neбивolol 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 neбивolola se po peroralnem vnosu hitro absorbirata. Hrana na absorpcijo neбивolola ne vpliva; neбивolol 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 neбивolola z aromatsko hidroksilacijo je odvisen od genetskega polimorfizma oksidacije s CYP2D6. Peroralna biorazpoložljivost neбивolola 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 neбивolola pri osebah s počasno presnovo približno 23 x 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 odmerek zdravila Nebispes 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 enantiomer neбивolola 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-enantiomera. 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 neбивolol 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 neбивolola ne vpliva.

Porazdelitev

V plazmi se oba enantiomera neбивolola v pretežni meri vežeta na albumine.

Obseg vezave na plazemske beljakovine je pri SRRR-neбивololu približno 98,1 % in pri RSSS-neбивololu 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 neбивolola.

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:

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so na voljo v pretisnih oмотih 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

Galex, d.d.
Tišinska ulica 29g
9000 Murska Sobota
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

škafala z 28 tabletami (2 x 14 tablet v pretisnem omotu): 5363-I-1130/08
škafala z 90 tabletami (9 x 10 tablet v pretisnem omotu): 5363-I-1225/09

9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

28 tablet: 16.07.2008
90 tablet: 31.08.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA
19.01.2011