

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Neldivex 5 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg nebivolola (v obliki nebivololijevega klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom: 143,75 mg laktoze monohidrata na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele do sivo bele, okrogle, neobložene tablete z navzkrižnima prelomnima črtama na obeh straneh, s približnim premerom 9,00 mm.

Tableta se lahko razdeli na enake četrtine.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### Hipertenzija

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

##### Kronično srčno popuščanje (KSP)

Zdravljenje stabilnega blagega in zmernega kroničnega srčnega popuščanja, kot dodatek standardnim zdravljenjem pri starejših bolnikih ( $\geq 70$  let).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### **Hipertenzija**

###### *Odrasli*

Odmerek je ena tableta (5 mg) na dan, po možnosti ob istem času dneva.

Učinek znižanja krvnega tlaka se običajno pokaže po 1–2 tednih zdravljenja. Občasno je optimalni učinek dosežen šele po 4 tednih.

###### *Kombinacija z drugimi antihipertenzivnimi učinkovinami*

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta se lahko uporabljajo samostojno ali skupaj z drugimi antihipertenzivnimi učinkovinami. Do zdaj so dodatni antihipertenzivni učinek opazili le pri kombinaciji zdravila Neldivex z 12,5–25 mg hidroklorotiazida.

###### *Bolniki z ledvično insuficienco*

Pri bolnikih z ledvično insuficienco je priporočeni začetni odmerek 2,5 mg na dan. Po potrebi se dnevni odmerek lahko poveča na 5 mg na dan.

### *Bolniki z jetrno insuficienco*

Podatki pri bolnikih z jetrno insuficienco ali okvarjenim delovanjem jeter so omejeni, zato je uporaba zdravila Neldivex pri teh bolnikih kontraindicirana.

### *Starejši*

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je priporočeni začetni odmerek 2,5 mg na dan. Dnevni odmerek se po potrebi lahko poveča na 5 mg, vendar je zaradi malo izkušenj pri bolnikih, starejših od 75 let, treba biti previden in bolnike skrbno spremljati.

### *Pediatrična populacija*

Učinkovitost in varnost zdravila Neldivex pri otrocih ter mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo. Uporaba pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljiva.

### **Kronično srčno popuščanje (KSP)**

Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščanja je treba začeti s postopnim povečevanjem odmerka, dokler ni dosežen optimalen individualni vzdrževalni odmerek.

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

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za srce in ožilje, vključno z diuretiki in/ali digoksinom in/ali zaviralci ACE in/ali antagonisti angiotenzina II, je treba odmerjanje teh zdravil v zadnjih dveh tednih pred začetkom zdravljenja z zdravilom Neldivex stabilizirati.

Začetno povečevanje odmerka je treba opraviti v 1–2-tedenskih razmikih, glede na bolnikovo prenašanje, v naslednjih korakih: začetni odmerek 1,25 mg nebivolola, ki ga povečamo na 2,5 mg nebivolola enkrat na dan, nato na 5 mg enkrat na dan in končno na 10 mg enkrat na dan.

Največji priporočeni odmerek je 10 mg nebivolola enkrat na dan.

Začetek zdravljenja in vsako povečanje odmerka je treba opraviti ob najmanj dve uri trajajočem nadzoru izkušenega zdravnika, da se zagotovi, da klinično stanje (zlasti kar zadeva krvni tlak, srčno frekvenco, motnje prevajanja, znake poslabšanja srčnega popuščanja) ostane stabilno. Pojav neželenih dogodkov lahko prepreči zdravljenje vseh bolnikov z največjim priporočenim odmerkom. Po potrebi se lahko odmerek korak za korakom tudi zmanjšuje in ponovno uvaja, kot je primerno.

V fazi titriranja je ob slabšanju srčnega popuščanja ali neprenašanju priporočljivo odmerjanje nebivolola najprej zmanjšati, po potrebi pa popolnoma ustaviti (pri hudi hipotenziji, slabšanju srčnega popuščanja z akutnim pljučnim edemom, kardiogenem šoku, simptomatski bradikardiji ali AV-bloku). Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščanja z nebivololom je običajno dolgotrajno.

Nenadno prenehanje zdravljenja z nebivololom ni priporočljivo, saj bi to lahko povzročilo prehodno poslabšanje srčnega popuščanja. Če je potrebna prekinitve, je treba odmerek zmanjševati postopoma, s tedenskim razpolavljanjem.

### *Bolniki z ledvično insuficienco*

Pri blagi ali zmerni ledvični insuficienci prilagajanje odmerka ni potrebno, saj je povečevanje odmerka na največji odmerek, ki ga bolnik še prenaša, individualno prilagojeno. Ni izkušenj z uporabo pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (serumski kreatinin  $\geq 250$   $\mu\text{mol/l}$ ). Uporaba nebivolola pri teh bolnikih zato ni priporočljiva.

### *Bolniki z jetrno insuficienco*

Podatkov pri bolnikih z jetrno insuficienco je malo, zato je pri teh bolnikih uporaba zdravila Neldivex kontraindicirana.

### *Starejši*

Prilagoditev odmerka ni potrebna, saj je povečevanje odmerka na največji odmerek, ki ga bolnik še prenaša, individualno prilagojeno.

### *Pediatrična populacija*

Učinkovitost in varnost zdravila Neldivex pri otrocih ter mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo. Uporaba pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljiva.

### Način uporabe

peroralna uporaba

Tablete se lahko jemljejo s hrano.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Insuficienca ali okvara delovanja jeter.
- Akutno srčno popuščanje, kardiogeni šok ali epizode dekompenzacije srčnega popuščanja, pri katerih je potrebna i.v. inotropna terapija.

Poleg tega je zdravilo Neldivex, tako kot drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, kontraindicirano pri:

- sindromu bolnega sinusnega vozla, vključno s sinuatrialnim blokom,
- srčnem bloku druge in tretje stopnje (brez srčnega spodbujevalnika),
- bronhospazmu ali bronhialni astmi v anamnezi,
- nezdravljenem feokromocitomu,
- presnovni acidozi,
- bradikardiji (srčna frekvenca < 60 utripov na minuto pred začetkom zdravljenja),
- hipotenziji (sistolčni krvni tlak < 90 mmHg),
- izrazitih motnjah periferne prekrvavitve.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Glejte tudi poglavje 4.8 Neželeni učinki.

Za antagoniste adrenergičnih receptorjev beta na splošno veljajo naslednja opozorila in previdnostni ukrepi.

#### *Anestezija*

Nadaljevanje zaviranja adrenergičnih receptorjev beta zmanjša tveganje za aritmije pri indukciji in intubaciji. Ob prekinitvi zaviranja adrenergičnih receptorjev beta pri pripravi na kirurški poseg je treba antagonista adrenergičnih receptorjev beta ukiniti najmanj 24 ur prej.

Previdnost je potrebna pri nekaterih anestetikih, ki povzročajo depresijo miokarda. Bolnika je pred vagalnimi reakcijami mogoče zaščititi z intravenskim dajanjem atropina.

#### *Srce in ožilje*

Na splošno se antagonisti adrenergičnih receptorjev beta ne smejo uporabljati pri bolnikih z nezdravljenim kongestivnim srčnim popuščanjem (KSP), razen če se je njihovo stanje stabiliziralo.

Pri bolnikih z ishemično boleznijo srca je treba zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta prekiniti postopoma, tj. v enem do dveh tednih. Če je potrebno, se dodatno lahko uvede sočasno nadomestno zdravljenje, da se prepreči poslabšanje angine pektoris.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo bradikardijo: če frekvenca srčnega utripa med mirovanjem pade pod 50–55 utripov na minuto in/ali ima bolnik simptome, ki kažejo na bradikardijo, je treba odmerek zmanjšati.

Antagoniste adrenergičnih receptorjev beta je treba uporabljati previdno:

- pri bolnikih z motnjami perifernega krvnega obtoka (Raynaudova bolezen ali sindrom, intermitentna klavdikacija) lahko pride do poslabšanja teh motenj,

- pri bolnikih s srčnim blokom prve stopnje zaradi negativnega učinka antagonistov adrenergičnih receptorjev beta na čas prevajanja,
- pri bolnikih s Prinzmetalovo angino pectoris zaradi neovirane vazokonstrikcije koronarnih arterij, posredovane prek receptorjev alfa, lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta povečajo število in trajanje napadov angine pectoris.

Kombinacija nebivolola z zaviralci kalcijevih kanalčkov verapamilskega ali diltiazemskega tipa, z antiaritmiki skupine I in s centralno delujočimi antihipertenzivnimi zdravili na splošno ni priporočljiva; za dodatne informacije glejte poglavje 4.5.

#### *Presnovne bolezni in bolezni endokrinega sistema*

Zdravilo Neldivex ne vpliva na koncentracijo glukoze pri bolnikih s sladkorno boleznijo, vendar pa je pri bolnikih s sladkorno boleznijo potrebna posebna previdnost, saj lahko nebivolol prikrije nekatere simptome hipoglikemije (tahikardijo, palpitacije).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo simptome tahikardije pri hipertiroidizmu. Nenadna prekinitev lahko okrepi simptome.

#### *Bolezni dihal*

Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo je treba antagoniste adrenergičnih receptorjev beta uporabljati previdno, saj lahko še dodatno zožijo dihalne poti.

#### *Drugo*

Bolniki z anamnezo psoriaze smejo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta jemati le po skrbnem razmisleku. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo občutljivost na alergene in jakost anafilaktičnih reakcij.

Ob začetku zdravljenja kroničnega srčnega popuščanja z nebivololom je potrebno redno spremljanje. Za odmerjanje in način uporabe glejte poglavje 4.2. Prekinitev zdravljenja ne sme biti nenadna, razen če je to nedvomno indicirano. Za dodatne informacije glejte poglavje 4.2.

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

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

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

### Farmakodinamične interakcije

Naslednje interakcije veljajo za antagoniste adrenergičnih receptorjev beta na splošno.

### Odsvetovane kombinacije

*Antiaritmiki skupine I (kinidin, hidrokiniidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon):* okrepi se lahko učinek na čas atrioventrikularnega prevajanja in poveča negativni inotropni učinek (glejte poglavje 4.4).

*Zaviralci kalcijevih kanalčkov verapamilskega/diltiazemskega tipa:* negativen vpliv na kontraktilnost in atrioventrikularno prevajanje. Intravensko dajanje verapamila pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, lahko povzroči izrazito hipotenzijo in atrioventrikularni blok (glejte poglavje 4.4).

*Centralno delujoča antihipertenzivna zdravila (klonidin, guanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin):* sočasna uporaba centralno delujočih antihipertenzivnih zdravil lahko zaradi zmanjšanja centralnega simpatičnega tonusa (zmanjšanje srčne frekvence in minutnega volumna srca, vazodilatacija) poslabša srčno popuščanje (glejte poglavje 4.4). Nenadna odtegnitev, zlasti pred prekinitvijo jemanja antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, lahko poveča tveganje za »povratno hipertenzijo« (angl. *rebound hypertension*).

### Kombinacije, ki jih je treba uporabljati previdno

*Antiaritmiki skupine III (amiodaron):* okrepi se lahko učinek na čas atrioventrikularnega prevajanja.

*Anestetiki – hlapljivi halogenirani:* sočasna uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in anestetikov lahko oslabi refleksno tahikardijo ter poveča tveganje za hipotenzijo (glejte poglavje 4.4). V splošnem se izogibajte nenadni prekinitvi zdravljenja z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta. Če bolnik prejema zdravilo Neldivex, je treba o tem obvestiti anesteziologa.

*Insulin in peroralna antidiabetična zdravila:* čeprav nebivolol ne vpliva na ravni glukoze, lahko pri sočasni uporabi prikrije nekatere simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardijo).

*Baklofen (spazmolitik), amifostin (učinkovina za dodatno zdravljenje s citostatiki):* sočasna uporaba z antihipertenzivnimi zdravili verjetno poveča padec krvnega tlaka, zato je treba odmerjanje antihipertenzivnih zdravil ustrezno prilagoditi.

### Kombinacije, ki jih je treba upoštevati

*Digitalisovi glikozidi:* sočasna uporaba lahko podaljša čas atrioventrikularnega prevajanja. Klinična preskušanja z nebivololom niso pokazala nobenih kliničnih dokazov medsebojnega delovanja. Nebivolol ne vpliva na kinetiko digoksina.

*Zaviralci kalcijevih kanalčkov dihidropiridinskega tipa (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin):* sočasna uporaba lahko poveča tveganje za hipotenzijo, pri bolnikih s srčnim popuščanjem pa ni mogoče izključiti povečanja tveganja za nadaljnje poslabšanje delovanja ventrikularne črpalke.

*Antipsihotiki, antidepresivi (triciklični antidepresivi, barbiturati in fenotiazini):* sočasna uporaba lahko poveča hipotenzivni učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (aditivni učinek).

*Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR):* ne vplivajo na učinek nebivolola na znižanje krvnega tlaka.

*Simpatikomimetične učinkovine:* sočasna uporaba lahko zmanjša učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo neovirano alfa-adrenergično učinkovanje simpatikomimetičnih učinkovin z alfa- in beta-adrenergičnimi učinki (tveganje za hipertenzijo, hudo bradikardijo in srčni blok).

### Farmakokinetične interakcije

Presnova nebivolola vključuje izoenzim CYP2D6, zato lahko sočasna uporaba s snovmi, ki zavirajo ta encim, zlasti s paroksetinom, fluoksetinom, tioridazinom in kinidinom, privede do povečanih plazemskih ravni nebivolola, povezanih s povečanim tveganjem za čezmerno bradikardijo in neželene dogodke.

Sočasna uporaba cimetidina je povečala plazemske ravni nebivolola, ne da bi vplivala na njegov klinični učinek. Sočasna uporaba ranitidina ni vplivala na farmakokinetiko nebivolola. Ob jemanju zdravila Neldivex z obrokom ter antacida med obroki se lahko obe zdravili predpišeta sočasno.

Kombiniranje nebivolola z nikardipinom je rahlo povečalo koncentracijo obeh zdravil v plazmi, ne da bi se spremenil klinični učinek. Sočasna uporaba alkohola, furosemda ali hidroklorotiazida ni vplivala na farmakokinetiko nebivolola. Nebivolol ne vpliva na farmakokinetiko in farmakodinamiko varfarina.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Nebivolol ima farmakološke učinke, ki lahko škodljivo vplivajo na nosečnost in/ali plod/novorojenčka. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta na splošno zmanjšajo prekrvavljenost placent, kar povezujejo z zastojem rasti, intrauterino smrtjo, splavom in prezgodnjim porodom. Pri plodu in novorojenčku lahko pride do neželenih učinkov (npr. hipoglikemije in bradikardije). Če je potrebno zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, so boljši beta1-selektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta.

Nebivolol se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Če je potrebno zdravljenje z nebiololom, je treba spremljati uteroplacentarni pretok krvi in rast ploda. V primeru škodljivih učinkov na nosečnost ali plod je treba razmisliti o alternativnem zdravljenju. Novorojenčka je treba natančno spremljati.

Simptome hipoglikemije in bradikardije na splošno pričakujemo v prvih treh dneh.

#### Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se nebiolol izloča v materino mleko. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko pri človeku. Večina antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, zlasti lipofilnih spojin, kot so nebiolol in njegovi aktivni presnovki, v različni meri prehajajo v materino mleko. Dojenje med jemanjem nebiolola zato ni priporočljivo.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študije vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

Farmakodinamične študije so pokazale, da zdravilo Neldivex ne vpliva na psihomotorične funkcije. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavita omotica in utrujenost.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Zaradi razlik v osnovnih boleznih so neželeni dogodki za hipertenzijo in KSP navedeni posebej.

#### Hipertenzija

Neželeni učinki, o katerih so poročali, večinoma blage do zmerne jakosti, so razvrščeni po organskih sistemih in urejeni po pogostnosti v spodnji preglednici:

ORGANSKI SISTEM	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do ≤ 1/100)	Zelo redki (≤ 1/10.000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni imunskega sistema				angioedem, preobčutljivost
Psihiatrične motnje		nočne more, depresija		
Bolezni živčevja	glavobol, omotica, parestezije		sinkopa	
Očesne bolezni		poslabšanje vida		
Srčne bolezni		bradikardija, srčno popuščanje, upočasnjeno AV-prevajanje/ AV-blok		
Žilne bolezni		hipotenzija, (intenziviranje) intermitentne		

		klavdikacije		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	bronhospazem		
Bolezni prebavil	zaprtje, navzea, driska	dispepsija, flatulenca, bruhanje		
Bolezni kože in podkožja		pruritus, eritematozni izpuščaj	poslabšanje psoriaze	urtikarija
Motnje reprodukcije in dojk		impotenca		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, edem			

Pri nekaterih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih: halucinacijah, psihozah, zmedenosti, hladnih/cianotičnih udih, Raynaudovem fenomenu, suhih očeh in okulo-mukokutani toksičnosti praktololskega tipa.

#### Kronično srčno popuščanje (KSP)

Podatki o neželenih učinkih pri bolnikih s KSP so na voljo iz enega, s placebom nadzorovanega kliničnega preskušanja, v katerega je bilo vključenih 1.067 bolnikov, ki so jemali nebivolol, in 1.061 bolnikov, ki so jemali placebo. V tej študiji je skupno 449 z nebivololom zdravljenih bolnikov (42,1 %) poročalo o vsaj mogoče vzročno povezanih neželenih učinkih, v primerjavi s 334 s placebom zdravljenimi bolniki (31,5 %). Najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z nebivololom, sta bila bradikardija in omotica. Oba sta se pojavila pri približno 11 % bolnikov. Pri bolnikih, zdravljenih s placebom, sta bili ustrezni pogostnosti približno 2 % in 7 %.

Poročali so o naslednjih pogostnostih neželenih učinkov (ki so bili vsaj mogoče vzročno povezani z zdravilom), ki so pri zdravljenju kroničnega srčnega popuščanja posebej pomembne:

- Do poslabšanja srčnega popuščanja je prišlo pri 5,8 % bolnikov, zdravljenih z nebivololom, v primerjavi s 5,2 % bolnikov, zdravljenih s placebom.
- O ortostatski hipotenziji so poročali pri 2,1 % bolnikov, zdravljenih z nebivololom, v primerjavi z 1,0 % bolnikov, zdravljenih s placebom.
- Do neprenašanja zdravila je prišlo pri 1,6 % bolnikov, zdravljenih z nebivololom, v primerjavi z 0,8 % bolnikov, zdravljenih s placebom.
- Atrioventrikularni blok prve stopnje se je pojavil pri 1,4 % bolnikov, zdravljenih z nebivololom, v primerjavi z 0,9 % bolnikov, zdravljenih s placebom.
- O edemu spodnjih udov so poročali pri 1,0 % bolnikov, zdravljenih z nebivololom, v primerjavi z 0,2 % bolnikov, zdravljenih s placebom.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju zdravila Neldivex ni na voljo nobenih podatkov.

##### *Simptomi*

Simptomi prevelikega odmerjanja antagonistov adrenergičnih receptorjev beta so: bradikardija, hipotenzija, bronhospazem in akutno srčno popuščanje.

##### *Zdravljenje*

V primeru prevelikega odmerjanja ali preobčutljivosti je treba bolnika natančno nadzorovati in zdraviti v enoti za intenzivno terapijo. Preverjati je treba raven glukoze v krvi. Absorpcijo katerih koli ostankov zdravila, ki so še vedno prisotni v prebavilih, je mogoče preprečiti z izpiranjem želodca ter dajanjem aktivnega oglja in odvajala.

Morda bo potrebno umetno dihanje. Bradikardijo ali čezmerne vagalne reakcije je treba zdraviti z dajanjem atropina ali metilatropina. Hipotenzijo in šok je treba zdraviti s plazmo/nadomestki plazme in po potrebi kateholamini. Učinke antagonistov adrenergičnih receptorjev beta je mogoče zmanjševati s počasnim intravenskim dajanjem izoprenalinijevega klorida, z začetnim odmerkom približno 5 µg/min, ali dobutamina, z začetnim odmerkom 2,5 µg/min, dokler ne dosežemo potrebnega učinka. Pri neodzivnosti lahko izoprenalin kombiniramo z dopaminom. Če ob tem ne pride do zelenega učinka, se lahko razmisli o intravenski aplikaciji 50–100 µg/kg glukagona. Nova injekcija se po potrebi aplicira v eni uri, čemur po potrebi sledi i.v. infundiranje 70 µg/kg/h glukagona. V izjemnih primerih proti zdravljenju odporne bradikardije se lahko vstavi srčni spodbujevalnik.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni antagonist adrenergičnih receptorjev beta, oznaka ATC: C07AB12

Nebivolol je racemat enantiomerov SRRR-nebivolola (ali d-nebivolola) in RSSS-nebivolola (ali l-nebivolola). Združuje dve vrsti farmakološkega učinkovanja:

- Je kompetitivni in selektivni antagonist adrenergičnih receptorjev beta: ta učinek pripisujejo SRRR-enantiomeru (d-enantiomeru).
- Zaradi interakcije s potjo L-arginina/dušikovega oksida deluje blago vazodilatatorno.

Enkratni in ponavljajoči se odmerki nebivolola, tako pri normotenzivnih kot tudi pri hipertenzivnih bolnikih, zmanjšajo srčno frekvenco in krvni tlak v mirovanju ter pri telesni dejavnosti. Antihipertenzivni učinek se pri kroničnem zdravljenju ohranja.

Nebivolol pri terapevtskih odmerkih ne učinkuje kot antagonist adrenergičnih receptorjev alfa.

Pri akutnem in kroničnem zdravljenju hipertenzivnih bolnikov se zmanjša sistemski žilni upor.

Kljub zmanjšanju srčne frekvence je zaradi povečanega utripnega volumna zmanjšanje srčnega iztisa v mirovanju in pri telesni dejavnosti lahko omejeno. Klinični pomen teh hemodinamskih razlik v primerjavi z drugimi antagonistami adrenergičnih receptorjev beta1 ni popolnoma pojasnjen.

Nebivolol pri hipertenzivnih bolnikih poveča z NO-posredovani žilni odziv na acetilholin (ACh), ki je pri bolnikih z endotelijsko disfunkcijo zmanjšan.

Pri s placebom nadzorovanem preskušanju umrljivosti in obolevnosti, opravljenem pri 2.128 bolnikih, starih 70 let ali več (srednja starost 75,2 leta), s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem z



zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata (LVEF – *Left Ventricular Ejection Fraction*) ali brez njega (povprečni LVEF:  $36 \pm 12,3$  %, z naslednjo porazdelitvijo: LVEF manj kot 35 % pri 56 % bolnikov, LVEF med 35 % in 45 % pri 25 % bolnikov in LVEF več kot 45 % pri 19 % bolnikov), spremljanih povprečno 20 mesecev, je nebivolol kot dopolnilo standardnemu zdravljenju značilno podaljšal čas do nastopa smrti ali hospitalizacije zaradi srca in z ožiljem povezanih vzrokov (primarni opazovani dogodek pri učinkovitosti), z relativnim zmanjšanjem tveganja za 14 % (absolutno zmanjšanje: 4,2 %). Tveganje se je zmanjšalo po 6 mesecih zdravljenja in je bilo zmanjšano ves čas trajanja zdravljenja (mediana trajanja: 18 mesecev). Učinek nebivolola je bil pri proučevani populaciji neodvisen od starosti, spola ali iztisnega deleža levega prekata. Zmanjšanje smrtnosti iz vseh razlogov v primerjavi s placebom ni doseglo statistične značilnosti (absolutno zmanjšanje: 2,3 %).

Pri bolnikih, zdravljenih z nebivololom, so opazili zmanjšanje nenadne smrti (4,1 % v primerjavi s 6,6 %, relativno zmanjšanje za 38 %).

Poskusi na živalih *in vitro* in *in vivo* so pokazali, da nebivolol sam po sebi ne učinkuje simpatikomimetično.

Poskusi na živalih *in vitro* in *in vivo* so pokazali, da nebivolol v farmakoloških odmerkih ne učinkuje stabilizirajoče na membrano.

Nebivolol pri zdravih prostovoljcih ni značilno vplival na maksimalno vadbeno zmogljivost ali vzdržljivost.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Oba enantiomera nebivolola se po peroralnem dajanju hitro absorbirata. Hrana ne vpliva na absorpcijo nebivolola; nebivolol se lahko daje s hrano ali brez nje.

Nebivolol se obsežno presnavlja, delno v aktivne hidroksimetabolite. Nebivolol se presnavlja z aliciklično in aromatsko hidroksilacijo, N-dealkilacijo in glukuronidacijo; poleg tega se tvorijo glukuronidi hidroksimetabolitov. Presnova nebivolola z aromatsko hidroksilacijo je odvisna od CYP2D6-odvisnega genetskega oksidativnega polimorfizma. Povprečna peroralna biološka uporabnost nebivolola znaša pri osebah, ki ga presnavljajo hitro, 12 % in je pri osebah, ki ga presnavljajo počasi, skoraj popolna. V stanju dinamičnega ravnovesja in pri enakem odmerku je največja plazemska koncentracija nespremenjenega nebivolola pri osebah, ki ga presnavljajo počasi, približno 23-krat večja kot pri osebah, ki ga presnavljajo hitro. Ob upoštevanju nespremenjenega zdravila in aktivnih presnovkov se največje plazemske koncentracije razlikujejo za 1,3 do 1,4-krat. Zaradi variabilnosti v hitrosti presnavljanja je treba odmerek zdravila Neldivex vedno prilagoditi potrebam posameznega bolnika: osebe, ki zdravilo presnavljajo počasi, mogoče torej potrebujejo manjše odmerke.

Povprečni razpolovni čas enantiomerov nebivolola je pri osebah, ki nebivolol presnavljajo hitro, 10 ur. Pri osebah, ki nebivolol presnavljajo počasi, je od 3 do 5-krat daljši. Pri osebah, ki ga presnavljajo počasi, so plazemske ravni R<sub>SSS</sub>-enantiomera nekoliko večje kot ravni S<sub>RRR</sub>-enantiomera. Pri osebah, ki nebivolol presnavljajo počasi, je ta razlika večja. Pri osebah, ki ga presnavljajo hitro, je povprečen razpolovni čas hidroksimetabolitov obeh enantiomerov 24 ur. Pri osebah, ki ga presnavljajo počasi, je približno dvakrat daljši.

Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja nebivolola so pri večini oseb (pri hitri presnovi) dosežene v 24 urah, hidroksimetabolitov pa v nekaj dneh.

Koncentracije v plazmi so pri odmerkih od 1 do 30 mg sorazmerne odmerku. Starost ne vpliva na farmakokinetiko nebivolola.

V plazmi sta oba enantiomera nebivolola pretežno vezana na albumin.

Vezava na plazemske proteine znaša 98,1 % za S<sub>RRR</sub>-nebivolol in 97,9 % za R<sub>SSS</sub>-nebivolol.

En teden po aplikaciji se z urinom izloči 38 % odmerka, s fecesom pa 48 % odmerka. Z urinom se nespremenjenega izloči manj kot 0,5 % odmerka.

### **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  
predgelirani škrob (koruzni)  
hipromeloza  
polisorbat 80  
mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
silicijev dioksid, koloidni brezvodni  
magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Tablete so na voljo v pretisnih oмотih (pretisni omot iz aluminija/PVC).  
Kartonska škatla vsebuje dva pretisna omota (28 tablet) in navodilo za uporabo.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.  
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ALKALOID-INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana-Črnuče  
Slovenija  
e-pošta: info@alkaloid.si

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/18/02466/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18. 06. 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 26. 8. 2022

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

19. 8. 2022