

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA,
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nebivolol Krka 5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5,45 mg nebivololijevega klorida, kar ustreza 5 mg nebivolola.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 141,84 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele do skoraj bele, okrogle, bikonveksne, neobložene tablete z vtisnjeno oznako »5« na eni strani in z razdelilnim križem na drugi strani tablete. Premer: 9 mm.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Kronično srčno popuščanje (KSP)

Zdravljenje stabilnega blagega in zmernega kroničnega srčnega popuščanja kot dodatek standardnim terapijam pri starejših bolnikih, starih ≥ 70 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Hipertenzija

Odrasli

Odmerek je 5 mg (ena tableta) na dan, ki ga je najbolje vzeti vsak dan ob istem času.

Učinek na znižanje krvnega tlaka se pokaže po 1 do 2 tednih zdravljenja. Občasno je optimalen učinek dosežen šele po 4 tednih.

Kombinacije z drugimi antihipertenzivi

Antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (antagoniste receptorjev beta) je mogoče uporabljati same ali skupaj z drugimi antihipertenzivi. Doslej so dodaten antihipertenziven učinek ugotovili le ob uporabi nebivolola v kombinaciji z 12,5 do 25 mg hidroklorotiazida.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z insuficienco ledvic je priporočeni začetni odmerek 2,5 mg na dan. Če je potrebno, je mogoče dnevni odmerek povečati na 5 mg.

Okvara jeter

Podatki pri bolnikih z insuficienco jeter ali okvarjenim delovanjem jeter so pomanjkljivi, zato je uporaba nebivolola pri njih kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Starejši

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je priporočeni začetni odmerek 2,5 mg na dan. Če je potrebno, je mogoče dnevni odmerek povečati na 5 mg. Pri bolnikih, starejših od 75 let, sta zaradi pomanjkljivih izkušenj potrebna previdnost in skrbno spremljanje.

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih niso bile opravljene študije, zato uporaba pri njih ni priporočljiva.

Kronično srčno popuščanje (KSP)

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

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

Pri bolnikih, ki dobivajo zdravila za bolezni srca in ožilja (vključno z diuretiki, digoksinom, zaviralci ACE oz. antagonisti angiotenzina II, samimi ali v kombinaciji), mora biti odmerjanje teh zdravil stabilizirano v zadnjih dveh tednih pred uvedbo zdravljenja z nebivololom.

Začetno povečevanje odmerka mora potekati v naslednjih korakih, v 1- do 2-tedenskih intervalih in na podlagi bolnikovega prenašanja zdravila: 1,25 mg nebivolola, s povečanjem na 2,5 mg nebivolola enkrat na dan, nato na 5 mg enkrat na dan in nato na 10 mg enkrat na dan.

Največji priporočeni odmerek je 10 mg nebivolola (2 tableti) enkrat na dan.

Pri uvajanju terapije in vsakem povečanju odmerka mora bolnika vsaj 2 uri nadzorovati izkušen zdravnik, ki zagotovi, da klinično stanje (zlasti kar zadeva krvni tlak, srčno frekvenco, prevodne motnje, znake poslabšanja srčnega popuščanja) ostane stabilno.

Pojav neželenih učinkov lahko prepreči, da bi vse bolnike zdravili z največjim priporočenim odmerkom. Če je potrebno, je doseženi odmerek mogoče postopoma tudi zmanjšati in ga znova uvesti, kot je ustrezno.

Če med obdobjem prilagajanja odmerka pride do poslabšanja srčnega popuščanja ali intolerance, je priporočljivo najprej zmanjšati odmerek nebivolola; če je potrebno, pa je treba zdravljenje nemudoma prekiniti (v primeru hude hipotenzije, poslabšanja srčnega popuščanja z akutnim pljučnim edemom, kardiogenega šoka, simptomatske bradikardije ali AV-bloka).

Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščanja z nebivololom je praviloma dolgotrajno.

Zdravljenja z nebivololom ni priporočljivo prekiniti nenadoma, ker to lahko prehodno poslabša srčno popuščanje. Če je prekinitev potrebna, je treba odmerek postopoma zmanjšati s prepolavljanjem vsak teden.

Okvara ledvic

V primeru blage do zmerne insuficience ledvic odmerka ni treba prilagoditi, ker je povečevanje do največjega toleriranega odmerka individualno prilagojeno. Pri bolnikih s hudo insuficienco ledvic (kreatinin v serumu $\geq 250 \mu\text{mol/l}$) izkušenj ni, zato uporaba nebivolola pri njih ni priporočljiva.

Okvara jeter

Podatki pri bolnikih z insuficienco jeter so pomanjkljivi, zato je uporaba nebivolola pri njih kontraindicirana.

Starejši

Odmerka ni treba prilagoditi, ker je povečevanje do največjega toleriranega odmerka individualno prilagojeno.

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih niso bile opravljene študije, zato uporaba pri njih ni priporočljiva.

Način uporabe

peroralna uporaba

Tablete se lahko jemlje ob jedi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Insuficienca jeter ali okvara delovanja jeter.

Akutno srčno popuščanje, kardiogeni šok ali obdobja dekompenziranega srčnega popuščanja, ki zahtevajo intravensko inotropno zdravljenje.

Poleg tega je nebivolol, tako kot drugi antagonisti receptorjev beta, kontraindiciran pri:

- boleznim sinusnega vozla, vključno s sinoatrijskim blokom,
- srčnem bloku druge ali tretje stopnje (brez spodbujevalnika),
- anamnezi bronhospazma ali bronhialne astme,
- nezdravljenem feokromocitomu,
- metabolični acidozi,
- bradikardiji (srčni utrip < 60/min pred začetkom zdravljenja),
- hipotenziji (sistolični krvni tlak < 90 mmHg),
- hudih motnjah perifernega krvnega obtoka.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Glejte tudi poglavje 4.8.

Naslednja opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za antagoniste receptorjev beta na splošno.

Anestezija

Vzdrževanje blokade beta zmanjšuje tveganje za aritmije med indukcijo in intubacijo.

Če je treba blokado beta zaradi priprave na kirurški poseg prekiniti, je treba antagonist receptorjev beta opustiti vsaj 24 ur prej.

Previdnost je potrebna pri določenih anestetikih, ki povzročajo depresijo miokarda. Bolnika je mogoče pred vagalno reakcijo zaščititi z intravensko aplikacijo atropina.

Bolezni srca in ožilja

Na splošno antagonistov receptorjev beta ni dovoljeno uporabljati pri bolnikih z nezdravljenim kongestivnim srčnim popuščanjem, če bolnikovo stanje ni stabilizirano.

Pri bolnikih z ishemično boleznijo srca je treba zdravljenje z antagonistom receptorjev beta opustiti postopoma, tj. v 1 do 2 tednih. Če je potrebno, morate hkrati uvesti nadomestno terapijo, da boste preprečili poslabšanje angine pectoris.

Antagonisti receptorjev beta lahko izzovejo bradikardijo: če srčna frekvenca v mirovanju pade pod 50 do 55/min in/ali ima bolnik simptome bradikardije, je treba odmerek zmanjšati.

Antagoniste receptorjev beta je treba uporabljati previdno:

- pri bolnikih z motnjami perifernega krvnega obtoka (Raynaudova bolezen ali sindrom, intermitentna klavdikacija), ker se te bolezni lahko poslabšajo,
- pri bolnikih s srčnim blokom prve stopnje, ker antagonisti receptorjev beta podaljšajo čas prevajanja,
- pri bolnikih s Prinzmetalovo angino pectoris zaradi neovirane vazokonstrikcije koronarnih arterij prek receptorjev alfa: antagonisti receptorjev beta lahko povečajo število in trajanje napadov angine pectoris.

Na splošno nebivolola ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z zaviralci kalcijevih kanalčkov verapamilskega in diltiazemskega tipa, antiaritmiki skupine I in centralno delujočimi antihipertenzivi. Za podrobnosti glejte poglavje 4.5.

Presnovne/endokrinološke bolezni

Nebivolol ne vpliva na koncentracijo glukoze pri sladkornih bolnikih. Kljub temu je pri sladkornih bolnikih potrebna previdnost, kajti nebivolol lahko prikrije določene simptome hipoglikemije (tahikardijo, palpitacije).

Antagonisti receptorjev beta lahko prikrijejo tahikardne simptome pri hipertiroidizmu. Nenadna odtegnitev lahko simptome okrepi.

Bolezni dihal

Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo je treba antagoniste receptorjev beta uporabljati previdno, ker lahko poslabšajo konstrikcijo dihalnih poti.

Drugo

Bolniki z anamnezo luskavice smejo antagoniste receptorjev beta dobiti le po tehtnem razmisleku.

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

Uvedba zdravljenja kroničnega srčnega popuščanja z nebivololom zahteva redno spremljanje. Za odmerjanje in način uporabe glejte poglavje 4.2. Zdravljenja ne smete prekiniti nenadoma, če to ni nedvomno indicirano. Za dodatne informacije glejte poglavje 4.2.

Zdravilo Nebivolol Krka vsebuje laktozo in natrij

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 odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije:

Naslednje interakcije veljajo za antagoniste receptorjev beta na splošno.

Nepriporočljive kombinacije

Antiaritmiki skupine I (kinidin, hidrokinidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): dodatno lahko podaljšajo čas atrioventrikularnega prevajanja in povečajo negativni inotropni učinek (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci kalcijevih kanalčkov verapamilskega/diltiazemskega tipa: poslabšanje kontraktilnosti in upočasnitev atrioventrikularnega prevajanja. Intravenska aplikacija verapamila lahko pri bolnikih, ki dobivajo antagoniste receptorjev beta, povzroči hudo hipotenzijo in atrioventrikularni blok (glejte poglavje 4.4).

Centralno delujoči antihipertenzivi (klonidin, guanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): sočasna uporaba centralno delujočih antihipertenzivov lahko poslabša srčno popuščanje z zmanjšanjem centralnega simpatičnega tonusa (upočasnitev srčne frekvence in minutnega volumna srca, vazodilatacija) (glejte poglavje 4.4). Nenadna odtegnitev, zlasti pred prekinitvijo antagonistov receptorjev beta, lahko poveča tveganje za t. i. povratno hipertenzijo (>rebound hypertension<).

Kombinacije, ki jih je treba uporabljati previdno

Antiarritmiki skupine III (amiodaron): stopnjujejo lahko učinek na čas atrioventrikularnega prevajanja.

Anestetiki – hlapni halogenirani: sočasna uporaba antagonistov receptorjev beta in anestetikov lahko oslabi refleksno tahikardijo in poveča tveganje za hipotenzijo (glejte poglavje 4.4). Splošno pravilo je, da se izogibajte nenadni prekinitvi zdravljenja z antagonistom receptorjev beta. Anesteziolog mora biti seznanjen, da bolnik dobiva nebivolol.

Insulin in peroralna antidiabetična zdravila: nebivolol sicer nima vpliva na koncentracijo glukoze, vendar lahko njegova sočasna uporaba prikrije določene simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardijo).

Baklofen (antispastično zdravilo), amifostin (zdravilo za zaščito organizma pri zdravljenju neoplazem): ob sočasni uporabi z antihipertenzivi obstaja verjetnost za večji padec krvnega tlaka, zaradi česar je potrebno odmerik antihipertenzivnega zdravila ustrezno prilagoditi.

Kombinacije, o katerih je treba razmisliti

Digitalisovi glikozidi: sočasna uporaba lahko podaljša čas atrioventrikularnega prevajanja. Klinična preskušanja z nebivololom niso pokazala kliničnih znakov interakcije. Nebivolol ne vpliva na kinetiko digoksina.

Kalcijevi antagonisti dihidropiridinskega tipa (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): sočasna uporaba lahko poveča tveganje za hipotenzijo; ni mogoče izključiti večjega tveganja za nadaljnje poslabšanje črpalnega delovanja prekatov pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

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

Nesteroidna protivnetna zdravila: ne vplivajo na hipotenzivni učinek nebivolola.

Simpatikomimetiki: sočasna uporaba lahko nasprotuje učinku antagonistov receptorjev beta. Beta-adrenergična zdravila lahko povzročijo neovirano alfa-adrenergično delovanje simpatikomimetikov z alfa- in beta-adrenergičnimi učinki (tveganje za hipertenzijo, hudo bradikardijo in srčni blok).

Farmakokinetične interakcije:

V presnovi nebivolola sodeluje izoencim CYP2D6. Sočasna uporaba snovi, ki zavirajo ta encim (zlasti uporaba paroksetina, fluoksetina, tioridazina in kinidina), lahko zato zviša koncentracijo nebivolola v plazmi, kar je povezano z večjim tveganjem za čezmerno bradikardijo in povzroči neželene učinke.

Sočasna uporaba cimetidina je povečala koncentracijo nebivolola v plazmi, ne da bi spremenila njegov klinični učinek. Sočasna uporaba ranitidina ni vplivala na farmakokinetiko nebivolola. Antacid in nebivolol je mogoče predpisati skupaj, vendar pod pogojem, da bolnik nebivolol vzame ob obroku, antacid pa v času med obroki.

Med kombinirano uporabo nebivolola in nikardipina se je koncentracija obeh zdravil v plazmi rahlo zvečala, klinični učinek pa se ni spremenil. Sočasna uporaba z alkoholom, furosemidom ali hidroklorotiazidom 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 oz. novorojenčka. Na splošno antagonisti adrenergičnih receptorjev beta zmanjšajo perfuzijo placent; to je bilo povezano z upočasnitvijo rasti, intrauterinimi smrtmi, splavi in prezgodnjimi porodi. Pri plodu in novorojenčku se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. hipoglikemija in bradikardija). Če je potrebno zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, imajo prednost selektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta 1.

Nebivolola se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Če je zdravljenje z nebivololom potrebno, je potrebno spremljati uteroplacentarni pretok krvi in rast ploda. V primeru škodljivih učinkov na nosečnost ali plod je potrebno razmisliti o drugačnem zdravljenju. Novorojenčke morate skrbno spremljati. Simptomi hipoglikemije in bradikardija se običajno pojavijo v prvih 3 dneh.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se nebivolol izloča v mleko. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko tudi pri človeku. Večina antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, zlasti pa lipofilnih spojin, kakršne so nebivolol in njegovi aktivni presnovki, prehaja v mleko, čeprav v različni meri. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Zato matere, ki prejemajo nebivolol, ne smejo dojiti.

Plodnost

Nebivolol ni vplival na plodnost pri podganah, razen v nekajkrat višjih odmerkih od največjega priporočenega za človeka, ko so opazili neželene učinke na reproduktivne organe samcev in samic podgan in miši. Učinek nebivolola na plodnost pri človeku ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Farmakodinamične študije so pokazale, da nebivolol ne vpliva na psihomotorične sposobnosti. Pri vožnji oz. upravljanju strojev je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavita omotica in utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni ločeno za hipertenzijo in kronično srčno popuščanje, ker se ti osnovni bolezni razlikujeta.

Hipertenzija

Opisani neželeni učinki, ki so večinoma blagi do zmerni, so navedeni v spodnji tabeli, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)
- zelo redki ($< 1/10\,000$)
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Pri nekaterih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta so opisani tudi naslednji neželeni učinki: halucinacije, psihoze, zmedenost, hladne/cianotične okončine, Raynaudov sindrom, suhe oči in okulomukokutana toksičnost praktololskega tipa.

	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema				angioedem, preobčutljivost
Psihiatrične motnje		nočne more, depresija		
Bolezni živčevja	glavobol, omotica, parestezije		sinkopa	
Očesne bolezni		motnje vida		
Srčne bolezni		bradikardija, srčno popuščanje, upočasnjeno AV-prevajanje/AV-blok		
Žilne bolezni		hipotenzija, (izrazitejša) intermitentna klavdikacija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	bronhospazem		
Bolezni prebavil	zaprtje, navzea, driska	dispepsija, flatulenca, bruhanje		
Bolezni kože in podkožja		srbenje, eritematozen izpuščaj	poslabšanje luskavice	urtikarija
Motnje reprodukcije in dojk		impotenca		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, edemi			

Kronično srčno popuščanje

Podatki o neželenih učinkih pri bolnikih s KSP so na voljo iz kliničnega preskušanja, ki je bilo kontrolirano s placebom; zajelo je 1067 bolnikov, ki so jemali nebivolol, in 1061 bolnikov, ki so jemali placebo. V tej študiji je vsaj potencialno vzročno povezane neželene učinke navedlo 449 bolnikov (42,1 %), ki so dobivali nebivolol, in 334 bolnikov (31,5 %), ki so dobivali placebo. Med prejemniki nebivolola sta bila najpogostejše opisana neželena učinka bradikardija in omotica; oba sta se pojavila pri približno 11 % bolnikov. Med prejemniki placeba se je bradikardija pojavila pri približno 2 % bolnikov, omotica pa pri približno 7 %.

Zabeležene pogostnosti neželenih učinkov, ki so vsaj potencialno povezani z zdravilom in veljajo pri zdravljenju kroničnega srčnega popuščanja za posebno pomembne, so:

- Poslabšanje srčnega popuščanja se je pojavilo pri 5,8 % bolnikov, ki so dobivali nebivolol, in pri 5,2 % bolnikov, ki so dobivali placebo.
- O posturalni hipotenziji so poročali pri 2,1 % bolnikov, ki so dobivali nebivolol, in pri 1,0 % bolnikov, ki so dobivali placebo.
- Neprenašanje zdravila se je pojavilo pri 1,6 % bolnikov, ki so dobivali nebivolol, in pri 0,8 % tistih, ki so dobivali placebo.
- Atrioventrikularni blok prve stopnje se je pojavil pri 1,4 % bolnikov, ki so dobivali nebivolol, in pri 0,9 % tistih, ki so dobivali placebo.
- Edeme nog so zabeležili pri 1,0 % bolnikov, ki so dobivali nebivolol, in pri 0,2 % tistih, ki so dobivali placebo.

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

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja nebivolola.

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja antagonistov receptorjev beta so bradikardija, hipotenzija, bronhospazem in akutna srčna insuficienca.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja ali preobčutljivosti je treba bolnika skrbno spremljati in zdraviti na oddelku za intenzivno nego. Spremljati je treba koncentracijo glukoze v krvi. Absorpcijo morebitnih ostankov zdravila, ki so še v prebavilih, je mogoče preprečiti z izpiranjem želodca, uporabo aktivnega oglja in odvajala. Potrebna utegne biti umetna ventilacija.

Bradikardijo ali izrazite vagalne reakcije je treba zdraviti z atropinom ali metilatropinom. Hipotenzijo in šok je treba zdraviti s plazmo ali nadomestki plazme ter po potrebi s kateholamini. Proti antagonističnemu učinku na receptorje beta je mogoče uporabiti počasno intravensko aplikacijo izoprenalinijevega klorida (z začetnim odmerkom približno 5 µg/minuto) ali dobutamina (z začetnim odmerkom 2,5 µg/minuto), dokler ni dosežen želeni učinek.

V refraktarnih primerih je mogoče izoprenalin kombinirati z dopaminom. Če tudi to ne prinese želenega učinka, pride v poštev intravenska aplikacija glukagona v odmerku 50–100 µg/kg i.v. Če je potrebno, je mogoče injekcijo v roku ene ure ponoviti, in po potrebi nadaljevati z intravensko infuzijo glukagona v odmerku 70 µg/kg/uro. V izjemnih primerih bradikardije, ki se ne odziva na zdravljenje, je mogoče vstaviti srčni spodbujevalnik.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni antagonist adrenergičnih receptorjev beta.

Oznaka ATC: C07AB12.

Mehanizem delovanja

Nebivolol je racemat dveh enantiomerov, SRRR-nebivolola (ali d-nebivolola) in RSSS-nebivolola (ali l-nebivolola). Združuje dva farmakološka učinka:

- je kompetitiven in selektiven antagonist receptorjev beta: ta učinek pripisujejo SRRR-enantiomeru (d-enantiomeru);
- zaradi interakcije s potjo L-arginina/dušikovega oksida deluje blago vazodilatacijsko.

Farmakodinamični učinki

Posamični in večkratni odmerki nebivolola znižajo srčno frekvenco in krvni tlak v mirovanju in med telesno obremenitvijo, tako pri normotenzivnih osebah kot pri bolnikih s hipertenzijo.

Antihipertenzivni učinek se med kroničnim zdravljenjem ohrani. Nebivolol v terapevtskih odmerkih ne deluje kot antagonist adrenergičnih receptorjev alfa. Med akutnim in kroničnim zdravljenjem z nebivololom se sistemska žilna upornost pri hipertenzivnih bolnikih zmanjša. Kljub zmanjšanju srčne frekvence je zmanjšanje minutnega volumna srca v mirovanju lahko omejeno, ker se poveča utripni volumen. Klinični pomen teh hemodinamskih razlik v primerjavi z drugimi antagonisti receptorjev beta ni povsem ugotovljen. Pri hipertenzivnih bolnikih nebivolol poveča z NO posredovani žilni odziv na acetilholin (ACh), ki je pri bolnikih z endotelijsko disfunkcijo zmanjšan.

Klinična učinkovitost in varnost

Opravljen je bilo s placebom kontrolirano preskušanje o umrljivosti in obolevnosti pri 2128 bolnikih, starih ≥ 70 let (mediana starost 75,2 leta) s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem ter s poslabšanim iztisnim deležem levega prekata (LVEF) ali brez takšnega poslabšanja (povprečni LVEF: $36 \pm 12,3$ % z naslednjo porazdelitvijo: LVEF pod 35 % pri 56 % bolnikov, LVEF med 35 % in 45 % pri 25 % bolnikov ter LVEF nad 45 % pri 19 % bolnikov). Bolnike so spremljali povprečno 20 mesecev. Nebivolol, dodan standardni terapiji, je pomembno podaljšal čas do smrti ali hospitalizacij zaradi kardiovaskularnih vzrokov (primarna končna točka učinkovitosti) z zmanjšanjem relativnega tveganja za 14 % (absolutno zmanjšanje: 4,2 %). To zmanjšanje tveganja se je pojavilo po 6 mesecih zdravljenja in se je ohranilo med celotnim obdobjem zdravljenja (mediano trajanje: 18 mesecev). Učinek nebivolola ni bil odvisen od starosti, spola ali iztisnega deleža levega prekata populacije v študiji.

Korist glede umrljivosti zaradi vseh vzrokov v primerjavi s placebom ni bila statistično značilna (absolutno zmanjšanje: 2,3 %). Med bolniki, zdravljenimi z nebivololom, so zabeležili manj nenadnih smrti (4,1 % v primerjavi s 6,6 %, relativno zmanjšanje za 38 %).

Poskusi na živalih *in vitro* in *in vivo* so pokazali, da nebivolol nima intrinzične simpatikomimetične aktivnosti. Poskusi na živalih *in vitro* in *in vivo* so pokazali, da nebivolol v farmakoloških odmerkih ne stabilizira membrane. Pri zdravih prostovoljcih nebivolol ni pomembno vplival na maksimalno zmogljivost za telesno obremenitev in na vzdržljivost.

Razpoložljivi klinični dokazi pri hipertenzivnih bolnikih niso pokazali, da bi nebivolol škodljivo vplival na erektilno delovanje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Oba enantiomera nebivolola se po peroralni uporabi hitro absorbirata. Hrana ne vpliva na absorpcijo nebivolola in zdravilo je mogoče vzeti s hrano ali brez nje.

Biotransformacija

Nebivolol se v veliki meri presnovi, delno v aktivne hidroksi presnovke. Presnova nebivolola poteka z aliciklično in aromatsko hidroksilacijo, N-dealkilacijo in glukuronidacijo; poleg tega nastajajo tudi glukuronidi hidroksi presnovkov. Presnova nebivolola z aromatsko hidroksilacijo je odvisna od genetskega polimorfizma oksidacije s CYP2D6.

Peroralna biološka uporabnost nebivolola je pri osebah s hitro presnovo v povprečju 12 %, pri osebah s počasno presnovo pa je skoraj popolna. V stanju dinamičnega ravnovesja in ob isti odmerni ravni je največja koncentracija nespremenjenega nebivolola v plazmi približno 23-krat večja pri osebah s počasno presnovo kot pri osebah s hitro presnovo. Če upoštevamo nespremenjeno zdravilo in aktivne presnovke, je razlika v največji koncentraciji v plazmi 1,3- do 1,4-kratna. Zaradi variabilnosti v hitrosti presnove je treba odmerek nebivolola vedno prilagoditi individualnim bolnikovim potrebam: osebe s počasno presnovo utegnejo zato potrebovati manjše odmerke.

Izločanje

Pri osebah s hitro presnovo je razpolovni čas izločanja enantiomerov nebivolola v povprečju 10 ur, pri osebah s počasno presnovo pa 3- do 5-krat daljši. Pri osebah s hitro presnovo je koncentracija RSSS-enantiomera v plazmi nekoliko višja kot koncentracija SRRR-enantiomera. Pri osebah s počasno presnovo je razlika večja. Pri osebah s hitro presnovo je razpolovni čas izločanja hidroksi presnovkov

obeh enantiomerov v povprečju 24 ur, pri osebah s počasno presnovo pa je približno dvakrat daljši. Pri večini oseb (oseb s hitro presnovo) doseže nebivolol plazemsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja v 24 urah, hidroksi presnovki pa v nekaj dneh.

Koncentracija v plazmi je v območju od 1 do 30 mg sorazmerna odmerku. Starost ne vpliva na farmakokinetiko nebivolola.

V plazmi sta oba enantiomera nebivolola pretežno vezana na albumin.

Na beljakovine v plazmi je vezanega 98,1 % SRRR-nebivolola in 97,9 % RSSS-nebivolola.

En teden po uporabi se 38 % odmerka izloči v urin in 48 % v blato.

V nespremenjeni obliki se v urin izloči manj kot 0,5 % odmerka nebivolola.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti, škodljivih vplivov na sposobnost razmnoževanja in razvoj in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Neželeni učinki na reproduktivno funkcijo so bili zabeleženi le pri višjih odmerkih, ki so za nekajkrat presegali največji priporočen odmerek za človeka (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza
polisorbat 80
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al)

Pakiranje po 14, 28, 30, 56, 90 in 100 tablet, v škatli.

Pretisni omot (PVC/PVDC//Al)

Pakiranje po 14, 28, 30, 56, 90 in 100 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/19/02667/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 11. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 24. 04. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 03. 2024