

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

NEBILET 5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta zdravila Nebilet vsebuje 5 mg nebivolola (kot nebivololijev klorid): 2,5 mg SRRR-nebivolola (ali d-nebivolola) in 2,5 mg RSSS-nebivolola (ali l-nebivolola)

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 141,75 mg laktoze monohidrata (glejte poglavji 4.4 in 6.1).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, okrogle, navzkrižno zarezane tablete.

Tablete se lahko prelomijo na enake četrtinke.

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 terapijam pri starejših bolnikih, starih ≥ 70 let.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Hipertenzija

Odrasli

Odmerek je ena tableta (5 mg) na dan. Po možnosti ga je treba 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 je mogoče uporabljati same ali skupaj z drugimi antihipertenzivi. Doslej so dodaten antihipertenziven učinek ugotovili le ob uporabi zdravila Nebilet v kombinaciji z 12,5 do 25 mg hidroklorotiazida.

Bolniki z insuficienco 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.

Bolniki z insuficienco jeter

Podatki pri bolnikih z insuficienco jeter ali okvarjenim delovanjem jeter so pomanjkljivi, zato je uporaba zdravila Nebilet pri njih kontraindicirana.

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 natančno spremljanje.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Nebilet pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Zato uporaba pri otrocih in mladostnikih 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 vodenjem 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 uporabljenih zdravil stabilizirano v zadnjih dveh tednih pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Nebilet.

Začetno povečevanje odmerka mora potekati v naslednjih korakih, v 1- do 2-tedenskih intervalih in na podlagi bolnikovega prenašanja:

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 enkrat na dan.

Uvedba zdravljenja in vsako povečanje odmerka mora biti opravljeno pod nadzorom izkušenega zdravnika v obdobju vsaj 2 ur, tako 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 stopenjsko tudi zmanjšati in ga znova uvesti, kot je ustrezno.

Med obdobjem prilagajanja odmerka, v primeru poslabšanja srčnega popuščanja ali intolerance je priporočljivo najprej zmanjšati odmerek nebivolola ali ga nemudoma prekiniti, če je potrebno (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 prekinjati nenadoma, ker to lahko prehodno poslabša srčno popuščanje. Če je prekinitve potrebna, je treba odmerek postopoma zmanjšati s prepolavljanjem vsak teden.

Bolniki z insuficienco ledvic

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

Bolniki z insuficienco jeter

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

Starejši

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Nebilet pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Zato uporaba pri otrocih in mladostnikih 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 zdravilo Nebilet, tako kot drugi antagonisti receptorjev beta, kontraindiciran pri:

- bolezni 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 Neželeni učinki.

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

Anestezija

Vzdrževanje blokade adrenergičnih receptorjev beta zmanjšuje tveganje za aritmije med indukcijo in intubacijo. Če je treba blokado adrenergičnih receptorjev beta zaradi priprave na kirurški poseg prekiniti, je treba antagonist adrenergičnih receptorjev 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 adrenergičnih 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 adrenergičnih receptorjev beta opustiti postopoma, tj. v 1 do 2 tednih. Če je potrebno, morate hkrati uvesti nadomestno zdravljenje, za preprečitev poslabšanja angine pectoris.

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

Antagoniste adrenergičnih 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 adrenergičnih receptorjev beta podaljšajo čas prevajanja,
- pri bolnikih s Prinzmetalovo angino pectoris zaradi neovirane vazokonstrikcije koronarnih arterij prek receptorjev alfa: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo število in trajanje napadov angine pectoris.

Na splošno nebivolola ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z antagonisti kalcijevih kanalčkov, ki niso dihidropiridinskega tipa (kot sta verapamil in diltiazem), antiaritmiki I. skupine in centralno delujočimi antihipertenzivi. Za podrobnosti glejte poglavje 4.5.

Presnovne/endokrinološke bolezni

Nebivolol ne vpliva na raven glukoze pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Vendar je pri bolnikih s sladkorno boleznijo potrebna previdnost, saj lahko nebivolol prikrije nekatere simptome hipoglikemije (tahikardijo, palpitacije). Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko dodatno povečajo tveganje za hudo hipoglikemijo, če se uporabljajo sočasno s sulfonilsečninami. Bolnikom s sladkorno boleznijo je treba svetovati, naj skrbno spremljajo raven glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

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

Bolezni dihal

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

Drugo

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

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

Uvedba zdravljenja kroničnega srčnega popuščanja z nebivololom zahteva redno nadziranje. 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.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti 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

Farmakodinamično medsebojno delovanje:

Naslednje interakcije veljajo za antagoniste adrenergičnih receptorjev beta na splošno.

Nepriporočljive kombinacije:

Antiaritmiki I. skupine (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, ki niso dihidropiridinskega tipa (kot sta verapamil in diltiazem): poslabšanje kontraktilnosti in upočasnitev atrioventrikularnega prevajanja.

Intravenska aplikacija verapamila lahko pri bolnikih, ki dobivajo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, povzroči hudo hipotenzijo in atrioventrikularni blok (glejte poglavje 4.4).

Centralno delujoči antihipertenzivi (klonidin, gvanfacin, 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 antagonista adrenergičnih receptorjev beta, lahko poveča tveganje za t. i. preobratno hipertenzijo (»rebound hypertension«).

Kombinacije, ki jih je treba uporabljati previdno

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

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

Insulin in peroralna antidiabetična zdravila: čeprav nebivolol ne vpliva na raven glukoze, sočasna uporaba lahko prikrije nekatere simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardijo). Sočasna uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev beta s sulfonilsečninami lahko poveča tveganje za hudo hipoglikemijo (glejte poglavje 4.4).

Baklofen (antispastično zdravilo), amifostin (protitumorsko dopolnilno zdravilo): ob sočasni uporabi z antihipertenzivi obstaja verjetnost za večji padec krvnega tlaka, zaradi česar je potrebno odmerek 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 in sedativi (tricikliki, barbiturati in fenotiazini): sočasna uporaba lahko poveča hipotenzivni učinek antagonistov receptorjev beta (aditivni učinek).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSPVZ): ne vplivajo na znižanje krvnega tlaka z nebivololom.

Simpatikomimetiki: sočasna uporaba lahko nasprotuje učinku antagonistov adrenergičnih 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 učinkovin, 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 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 zdravilo Nebilet je mogoče predpisati skupaj, vendar pod pogojem, da bolnik zdravilo Nebilet vzame ob obroku, antacid pa v času med obroki.

Med kombinirano uporabo nebivolola in nikardipina se je koncentracija obeh zdravil v plazmi rahlo zvišala, 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. novorojenca. Na splošno antagonisti adrenergičnih receptorjev beta zmanjšajo perfuzijo placente; to je bilo povezano z upočasnitvijo rasti, intrauterinimi smrtmi, splavi in prezgodnjimi porodi. Pri plodu in novorojencu se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. hipoglikemija in bradikardija). Če je potrebno zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, imajo prednost selektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta₁.

Nebivolola ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Če ocenite, da je potrebno zdravljenje z nebivololom, morate spremljati uteroplacentarni pretok krvi in rast ploda. V primeru škodljivih učinkov na nosečnost ali plod pride v poštev drugačno zdravljenje. Novorojence morate natančno spremljati. Na splošno je mogoče v prvih 3 dneh pričakovati simptome hipoglikemije in bradikardijo.

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. Zato ni priporočljivo, da ženska med zdravljenjem z nebivololom doji.

Plodnost

Nebivolol v odmerkih, ki je povzročil plazemske vrednosti več kot 50 krat višje od sistemske izpostavljenosti pri človeku pri standardnem odmerku 5 mg, ni vplival na plodnost samcev ali samic podgan (glejte poglavje 5.3).

Vpliv nebivolola na plodnost človeka ni znana.

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 zdravilo Nebilet 5 mg ne vpliva na psihomotorično delovanje. 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:

ORGANSKI SISTEM	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$)	Zelo redki ($\leq 1/10\ 000$)	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema				angionevrotski edem, 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			

Pri nekaterih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta so opisane tudi naslednje neželene reakcije: halucinacije, psihoze, zmedenost, hladne/cianotične okončine, Raynaudov pojav, suhe oči in okulomukokutana toksičnost praktololskega tipa.

Kronično srčno popuščanje

Podatki o neželenih reakcijah 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 reakcije navedlo 449 bolnikov (42,1%), ki so dobivali nebivolol, in 334 bolnikov (31,5%), ki so dobivali placebo. Med prejemniki nebivolola sta bili najpogostejše opisani neželeni reakciji

bradikardija in omotica; obe sta se pojavili pri približno 11 % bolnikov. Med prejemniki placeba se je bradikardija pojavila pri približno 2 % bolnikov, omotica pa pri približno 7%. Zabeležene pogostnosti neželenih reakcij, ki so vsaj potencialno povezane 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 zdravila Nebilet.

Simptomi

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

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja ali preobčutljivosti je treba bolnika natančno 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, če je potrebno, s katecholamini. Proti antagonističnemu učinku na receptor 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 teku ene ure ponoviti in – v kolikor je potrebno – nadaljevati z intravensko infuzijo glukagona v odmerku 70 µg/kg/uro. V izjemnih primerih bradikardije, odporne proti zdravljenju, je mogoče vstaviti srčni spodbujevalnik.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta.
Oznaka ATC: C07AB12

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 vazodilacijsko. 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 adrenergičnih receptorjev beta1 ni povsem gotovljen.

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

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 standardnemu zdravljenju, 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 dosegla statistične značilnosti (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 predklinični in klinični dokazi pri hipertenzivnih bolnikih niso pokazali, da bi imel nebivolol škodljiv učinek na erektilno funkcijo.

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.

Porazdelitev

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.

Biotransformacija

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

Peroralna biološka uporabnost nebivolola je pri hitrih metabolizatorjih v povprečju 12%, pri počasnih metabolizatorjih 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 slabih metabolizatorjih kot pri močnih metabolizatorjih. 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 odmerke zdravila Nebilet vedno prilagoditi individualnim bolnikovim potrebam: slabi metabolizatorji utegnejo zato potrebovati manjše odmerke.

Pri večini oseb (hitrih metabolizatorjev) doseže nebivolol plazemsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja v 24 urah, hidroksipresnovki pa v nekaj dneh.

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

Izločanje

Pri hitrih metabolizatorjih sta eliminacijska razpolovna časa enantiomerov nebivolola v povprečju 10 ur, pri počasnih metabolizatorjih pa sta 3- do 5-krat daljša. Pri hitrih metabolizatorjih je koncentracija RSSS-enantiomera v plazmi nekoliko višja kot koncentracija SRRR-enantiomera. Pri počasnih metabolizatorjih je razlika večja. Pri hitrih metabolizatorjih so eliminacijski razpolovni časi hidroksipresnovkov obeh enantiomerov v povprečju 24 ur, pri počasnih metabolizatorjih pa so približno dvakrat daljši.

En teden po uporabi se 38% odmerka izloči v urinu in 48% v blatu. V nespremenjeni obliki se v urinu izloči manj kot 0,5% odmerka nebivolola.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

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

Nebivolol v odmerkih, ki je povzročil plazemske vrednosti več kot 50 krat višje od sistemske izpostavljenosti pri človeku pri standardnem odmerku 5 mg, ni vplival na plodnost samcev ali samic podgan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

polisorbat 80 (E 433)
hipromeloza (E 464)
laktoza monohidrat
koruzni škrob
premreženi natrijev karmelozat (E 468)
mikrokristalna celuloza (E 460(i))
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E 551)
magnezijev stearat (E 470b)

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

Tablete so v pretisnih omotih (pretisni omot iz PVC/aluminija).
7, 14, 28, 90 in 500 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1 Avenue de la Gare
L-1611 Luksemburg

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

H/02/01098/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.9.2002
Datum zadnjega podaljšanja: 23.10.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 10. 2025