

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nebivolol Mylan 5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov: 145,45 mg laktoze monohidrata na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela, pravokotna štiridelna tableta z vtisnjenimi oznakami "N", "L" "5" v prvem, drugem in četrtem kvadrantu na eni strani, na drugi strani pa brez oznak v vseh štirih kvadrantih.

Tableto se lahko deli na 4 enake četrtine.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

esencialna hipertenzija

Zdravljenje stabilnega, blagega do zmernega kroničnega srčnega popuščanja ob običajni terapiji pri starostnikih, starih ≥ 70 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe:

za peroralno uporabo

Bolnik naj pogoltne tableto oziroma njene dele z zadostno količino vode (npr. z enim kozarcem vode). Tablete lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Hipertenzija

Odrasli:

Odmerek je ena tableta (5 mg) na dan, najbolje vedno ob istem času dneva. Znižanje krvnega tlaka je vidno po 1 do 2 tednih zdravljenja. Občasno je optimalni učinek dosežen šele po 4 tednih.

Kombiniranje z drugimi antihipertenzivi:

Zaviralce receptorjev beta lahko uporabljate samostojno ali pa sočasno z drugimi antihipertenzivi.

Dodatni antihipertenzivni učinek so doslej opazili le pri kombiniranju zdravila Nebivolol Mylan 5 mg s hidroklorotiazidom 12,5 do 25 mg.

Bolniki z ledvično insuficienco:

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

Bolniki z jetrno insuficienco:

Podatki pri bolnikih z jetrno insuficienco ali z motnjami delovanja jeter so omejeni, zato je uporaba zdravila Nebivolol Mylan pri teh bolnikih kontraindicirana.

Starostniki:

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je priporočeni začetni odmerek 2,5 mg na dan. Po potrebi lahko dnevni odmerek povečate na 5 mg. Glede na omejene izkušnje z zdravilom pri bolnikih, starejših od 75 let, je nujna previdnost in te bolnike morate skrbno spremljati.

Otroci in mladostniki:

Nebivolol ni priporočljiv za uporabo pri otrocih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov o njegovi varnosti in učinkovitosti.

Kronično srčno popuščanje

Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščanja je treba uvesti s postopnim povečevanjem odmerka, dokler ne dosežete optimalnega vzdrževalnega odmerka za posameznika. Bolniki morajo imeti stabilno kronično srčno popuščanje, brez epizod akutnega srčnega popuščanja v zadnjih šestih tednih. Priporočljivo je, da je lečeči zdravnik izkušen v zdravljenju kroničnega srčnega popuščanja.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za srčnožilni sistem, vključno z diuretiki in/ali digoksinom in/ali zaviralci ACE in/ali zaviralci receptorjev za angiotenzin II, je treba odmerjanje teh zdravil stabilizirati dva tedna pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Nebivolol Mylan.

Začetno povečevanje odmerka mora potekati v naslednjih korakih s časovnimi razmiki od 1 do 2 tednov, odvisno od tega, kako bolnik prenaša zdravilo: začetni odmerek 1,25 mg nebivolola povečajte najprej 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 času najmanj 2 ur, da zagotovimo, da bo bolnikovo klinično stanje (še posebej kar zadeva krvni tlak, srčno frekvenco, motnje prevajanja po srcu in znake poslabševanja srčnega popuščanja) ostalo stabilno.

Zaradi pojavljanja neželenih dogodkov se lahko zgodi, da ne bodo vsi bolniki zdravljeni z največjim priporočenim odmerkom. Če je potrebno, lahko doseženi odmerek tudi postopoma zmanjšate in ga ponovno uvedete, odvisno od bolnikovega stanja.

V fazi titracije je v primeru poslabševanja srčnega popuščanja ali neprenašanja zdravila priporočljivo najprej zmanjšati odmerek nebivolola ali po potrebi nemudoma prekinite njegovo jemanje (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 običajno dolgotrajno.

Nagla prekinitev zdravljenja z nebivololom ni priporočljiva, ker lahko vodi do prehodnega poslabšanja srčnega popuščanja. Če je potrebna ukinitve zdravila, je treba njegov odmerek postopoma zmanjševati z delitvijo na pol vsak naslednji teden.

Bolniki z ledvično insuficienco:

Pri blagi do zmerni ledvični insuficienci odmerka ni potrebno prilagoditi, ker pri titraciji odmerka do največjega odmerka, ki ga bolnik še prenaša, individualno prilagajamo odmerjanje zdravila. Ni izkušenj pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (vrednost kreatinina v serumu $\geq 250 \mu\text{mol/l}$), zato pri njih uporaba nebivolola ni priporočljiva.

Bolniki z jetrno insuficienco:

Podatki pri bolnikih z jetrno insuficienco so omejeni, zato je pri njih uporaba nebivolola kontraindicirana.

Starostniki:

Pri starostnikih odmerka ni potrebno prilagajati, ker pri titraciji odmerka navzgor do največjega odmerka, ki ga bolnik še prenaša, individualno prilagajamo odmerjanje zdravila.

Otroci in mladostniki:

Nebivolol ni priporočljiv za uporabo pri otrocih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov o njegovi varnosti in učinkovitosti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov zdravila,
- jetrna insuficienca ali motnje v delovanju jeter,
- akutno srčno popuščanje, kardiogeni šok ali epizode dekompenzacij srčnega popuščanja, ki zahtevajo intravensko inotropno terapijo,
- sindrom sinusnega vozla, vključno s sinoatrialnim blokom,
- atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje (brez srčnega spodbujevalnika),
- huda bronhialna astma ali huda kronična obstruktivna pljučna bolezen,
- nezdravljen feokromocitom,
- metabolna acidoza,
- bradikardija (srčna frekvenca < 60 utripov/minuto pred začetkom zdravljenja),
- hipotenzija (sistolični krvni tlak < 90 mmHg),
- hude motnje perifernega krvnega obtoka,
- kombiniranje zdravila s floktafeninom in sultopridom (glejte tudi poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Anestezija:

Z ohranjanjem blokade receptorjev beta zmanjšamo tveganje za pojav aritmij med indukcijo anestezije in intubacijo bolnika. Če želite začasno prekiniti blokado receptorjev beta med pripravami na kirurški poseg, morate zaviralec adrenergičnih receptorjev beta bolniku ukiniti najmanj 24 ur pred tem.

Pri uporabi določenih anestetikov, ki povzročajo depresijo miokarda, na primer pri ciklopropanu, etru ali trikloroetilenu, je potrebna previdnost. Bolnika lahko zaščitite pred vagusno reakcijo z intravensko uporabo atropina.

Srčnožilni sistem:

Zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta na splošno ne bi smeli uporabljati pri bolnikih z nezdravljenim kongestivnim srčnim popuščanjem, razen če je njihovo stanje stabilizirano.

Pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo je treba zdravljenje z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta ukinjati postopoma, t.j. v času 1 do 2 tednov. Če je to potrebno, sočasno uvedite tudi nadomestno zdravljenje za preprečevanje poslabšanj angine pectoris.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko sprožijo bradikardijo: če frekvenca pulza upade pod 50-55 utripov/minuto v mirovanju in/ali ima bolnik simptome, ki kažejo na bradikardijo, mu zmanjšajte odmerek zdravila.

Zaviralce adrenergičnih receptorjev beta je treba uporabljati previdno:

- pri bolnikih z motnjami perifernega krvnega obtoka (z Raynaudovo boleznijo in sindromom ter intermitentno klavdikacijo), ker lahko pride do poslabšanja teh motenj,
- pri bolnikih s srčnim blokom prve stopnje zaradi negativnega vpliva zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta na čas prevajanja po srcu,

- pri bolnikih s Prinzmetalovo angino zaradi nekompenzirane vazokonstrikcije koronarnih arterij, posredovane prek receptorjev alfa: zaviralci adrenergičnih receptorjev beta povečajo število in trajanje napadov angine pectoris.

Kombiniranje nebivolola z zaviralci kalcijevih kanalčkov, kot sta verapamil ali diltiazem, antiaritmiki prve skupine in antihipertenzivi, ki delujejo na osrednje živčevje, običajno ni priporočljivo. Za podrobnosti glejte poglavje 4.5.

Presnovne/endokrinološke bolezni:

Nebivolol ne vpliva na koncentracijo glukoze pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri teh bolnikih pa je kljub vsemu potrebna previdnost, ker bi lahko nebivolol prikril nekatere simptome hipoglikemije (na primer tahikardijo in palpitacije).

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo simptome tahikardije pri hipertiroidizmu, njihova nagla ukinitve pa jih lahko okrepi.

Bolezni dihal:

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

Drugo:

Bolnikom s psoriazom v anamnezi smete zaviralce adrenergičnih receptorjev beta predpisati le po skrbnem premisleku.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo občutljivost za alergene in jakost anafilaktične reakcije.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo zmanjšano nastajanje solz.

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

Po uvedbi zdravljenja za kronično srčno popuščanje z nebivololom je potrebno redno spremljanje bolnika. Za odmerjanje in način uporabe glejte poglavje 4.2. Zdravljenja ne smete prekiniti naglo, če to ni jasno indicirano. Za dodatne informacije glejte poglavje 4.2.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije:

Kontraindicirane kombinacije:

Floktafenin (NSAID): zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko motijo kompenzatorno reakcijo srčnožilnega sistema pri hipotenziji ali šoku, ki jo lahko sproži floktafenin.

Sultoprid (antipsihotik): bisoprolol ne smete uporabljati sočasno s sultopridom, ker se poveča tveganje za ventrikularno aritmijo.

Kombinacije, ki niso priporočljive:

Antiaritmiki prve skupine (kinidin, hidrokinidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): učinek na atrioventrikularni čas prevajanja je lahko okrepljen, negativni inotropni učinek pa povečan (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci kalcijevih kanalčkov (kot sta verapamil oz. diltiazem): negativni vpliv na kontraktilnost in atrioventrikularno prevajanje. Intravenska uporaba verapamila pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, lahko vodi do izrazite hipotenzije in atrioventrikularnega bloka (glejte poglavje 4.4).

Antihipertenzivi, ki delujejo na osrednje živčevje (klonidin, guanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): sočasna uporaba antihipertenzivov, ki delujejo na osrednje živčevje, lahko poslabša srčno popuščanje prek zmanjšanja centralnega simpatičnega tonusa (zmanjšanje srčne frekvence in minutnega srčnega volumna, vazodilatacija) (glejte poglavje 4.4). Nagla ukinitiv zdravila, še posebej če to storite pred ukinitvijo zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, lahko poveča tveganje za pojav "povratne hipertenzije".

Kombinacije, ki jih je treba uporabljati previdno:

Antiarritmiki tretje skupine (amiodaron): učinek na atrioventrikularni čas prevajanja je lahko okrepljen.

Anestetiki (hlapni halogenirani): sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in anestetikov lahko oslabi refleksno tahikardijo in poveča tveganje za nastanek hipotenzije (glejte poglavje 4.4). Splošno pravilo je, da se izogibajte nagli ukinitvi terapije z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. Če bolnik prejema zdravilo Nebivolol Mylan 5 mg tablete, je treba o tem obvestiti anesteziologa.

Insulin in peroralni antidiabetiki: čeprav nebivolol ne vpliva na koncentracijo glukoze, lahko njegova sočasna uporaba prikrije določene simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardija).

Baklofen (spazmolitik), *amifostin* (antineoplastično zdravilo za adjuvantno terapijo): sočasna uporaba z antihipertenzivi bo verjetno povečala zmanjšanje krvnega tlaka, zato je treba ustrezno prilagoditi odmere antihipertenzivnega zdravila.

Meflokin (antimalarik): teoretično bi lahko sočasna uporaba z zaviralci adrenergičnih receptorjev β (beta) prispevala k podaljšanju intervala QTc.

Kombinacije o katerih je treba razmisliti:

Glikozidi digitalisa: sočasna uporaba lahko podaljša atrioventrikularni čas prevajanja, vendar klinična preskušanja z nebivololom niso pokazala nikakršnih kliničnih znakov te 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 in ni mogoče izključiti tveganja za nadaljnje poslabševanje črpalne funkcije prekatov pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Antipsihotiki, antidepresivi (triciklični in fenotiazini), *sedativi* (npr. barbiturati), organski nitrati in drugi antihipertenzivi: sočasna uporaba lahko okrepi hipotenzivno delovanje zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta (aditivno delovanje).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID): nimajo vpliva na antihipertenzivni učinek nebivolola. Upoštevati je treba, da lahko bolnik ob zdravilu Nebivolol Mylan varno jemlje majhne dnevne antitrombotične odmerke acetilsalicilne kisline (npr. 50 ali 100 mg).

Simpatikomimetiki: njihova sočasna uporaba lahko izniči delovanje zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta lahko povzroči neoponirano alfa adrenergično delovanje simpatikomimetikov z alfa in beta adrenergičnimi učinki (tveganje za pojav hipertenzije, hude bradikardije in srčnega bloka).

Farmakokinetične interakcije:

Ker pri presnovi nebivolola sodeluje izoencim CYP2D6, lahko njegova sočasna uporaba s snovmi, ki zavirajo ta encim, še posebej s paroksetinom, fluoksetinom, tioridazinom, kinidinom, terbinafinom, bupropionom, klorokinom in levomepromazinom vodi do povečanja plazemske koncentracije nebivolola, ki je povezana s povečanim tveganjem za čezmerno bradikardijo in pojav neželenih dogodkov.

Sočasna uporaba cimetidina je vodila do povečanja plazemske koncentracije nebivolola, brez spremembe njegovega kliničnega učinka. Sočasna uporaba ranitidina ni vplivala na farmakokinetiko

nebivolola. Pod pogojem, da bolnik jemlje Nebivolol Mylan ob jedi, antacid pa med obroki, lahko ti dve zdravili predpisujete skupaj.

Kombiniranje nebivolola z nikardipinom je rahlo povečalo plazemsko koncentracijo obeh zdravil, ne da bi spremenilo njun klinični učinek. Sočasno uživanje alkohola, furosemida ali hidroklorotiazida ni vplivalo na farmakokinetiko nebivolola. Nebivolol tudi ne vpliva na farmakokinetiko ali farmakodinamiko varfarina.

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba med nosečnostjo

Nebivolol ima farmakološke učinke, ki so lahko škodljivi v času nosečnosti in/ali za plod ali novorojenčka. Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta na splošno zmanjšajo perfuzijo placente, kar je bilo povezano z zastojem rasti, intrauterino smrtjo, splavom ali prezgodnjim porodom.

Pri plodu in novorojenčku se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. hipoglikemija in bradikardija). Če je potrebno zdravljenje z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, je najbolje, da uporabite selektivne zaviralce adrenergičnih receptorjev beta-1.

Zdravila Nebivolol Mylan ne smete uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno potrebno. Če menite, da je zdravljenje z nebivololom potrebno, pa morate spremljati uteroplacentalni pretok krvi in rast ploda. V primeru škodljivih učinkov zdravila na nosečnost ali plod premislite, ali bi bilo morda bolj primerno kakšno drugo zdravljenje. Novorojenčka je treba skrbno spremljati.

Simptome hipoglikemije in bradikardije lahko običajno pričakujete v prvih 3 dneh.

Uporaba v času dojenja

Študije pri živalih so pokazale, da se nebivolol izloča v materino mleko, ni pa znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko tudi pri človeku. Večina zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, še posebej lipofilne spojine, kot so nebivolol in njegovi aktivni presnovki, prehajajo v materino mleko, čeprav v različnih količinah. Zato med jemanjem nebivolola ni priporočljivo dojenje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije vpliva nebivolola na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile opravljene. Farmakodinamične študije so pokazale, da nebivolol v odmerku 5 mg ne vpliva na psihomotorične sposobnosti.

Nekateri bolniki imajo lahko neželene učinke zdravila (glejte poglavje 4.8), ki so večinoma posledica zmanjšanja krvnega tlaka, kot so omotica ali omedlevica. Če se ti pojavijo, bolnik ne sme voziti in opravljati drugih dejavnosti, ki zahtevajo zbranost.

Verjetnost za pojav teh učinkov je večja po uvedbi zdravljenja ali po povečanju odmerka.

4.8 Neželeni učinki

Zaradi razlik v osnovni motnji so neželeni učinki navedeni ločeno za hipertenzijo in za kronično srčno popuščanje.

Pogostnost spodaj navedenih neželenih učinkov je opredeljena z naslednjim dogovorom:

Razvrstitev po organskih sistemih	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni (≥ 1.000 do $< 1/100$)	Zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Psihiatrične motnje			nočne more, depresija	halucinacije, psihoze, zmedenost
Bolezni živčevja		glavobol, omotica, parestezije		sinkopa
Očesne bolezni			motnje vida, <i>suhe oči</i>	
Srčne bolezni	bradikardija ¹	poslabšanje srčnega popuščanja ¹ , AV blok prve stopnje ¹	bradikardija, srčno popuščanje, upočasnjeno AV prevajanje oz. AV blok	
Žilne bolezni		posturalna hipotenzija ¹	hipotenzija (okrepitev), intermitentna klavdikacija	Raynaudov fenomen
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja	bronhospazem	
Bolezni prebavil		zaprtje, slabost, driska	dispepsija, napenjanje, bruhanje	
Bolezni kože in podkožja		edem ¹	pruritus, eritematozni izpuščaj	angionevrotični edem, poslabšanje psoriaze, okulo-mukokutana toksičnost, podobna kot pri praktololu
Motnje reprodukcije in dojk			impotenca	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>omotica¹</i>	utrujenost, edem, <i>neprenašanje</i> <i>zdravil¹</i>		<i>hladni oz.</i> <i>cianotični udi</i>

Kronično srčno popuščanje¹

Podatki o neželenih učinkih zdravila pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem so na voljo iz enega, s placebom nadzorovanega kliničnega preskušanja pri 1067 bolnikih, ki so jemali nebivolol, in pri 1061 bolnikih, ki so jemali placebo. V tej študiji je skupaj 449 bolnikov, ki so jemali nebivolol (42,1 %), prijavilo vsaj morebitno vzročno povezane neželene učinke, v primerjavi s 334 bolniki, ki so prejeli placebo (31,5 %).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Nebivolol Mylan.

Simptomi

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

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja ali preobčutljivosti za zdravilo je treba bolnika skrbno nadzorovati in ga zdraviti na oddelku za intenzivno nego. Spremljati je treba koncentracije glukoze v krvi. Absorpcijo ostankov zdravila, ki so lahko še prisotni v prebavilih, lahko preprečimo z izpiranjem želodca ter dajanjem aktivnega oglja in odvajala. Lahko bo potrebno tudi umetno dihanje. Bradikardijo ali obsežne vagalne reakcije je treba zdraviti z dajanjem atropina ali metilatropina. Hipotenzijo in šok zdravite s plazmo ali nadomestki plazme in po potrebi z dajanjem kateholaminov. Zaviranje adrenergičnih receptorjev beta lahko nevtralizirate s počasnim intravenskim dajanjem izoprenalinijevega klorida, ki ga uvedite v odmerku približno 5 µg/minuto, ali pa dobutamina, ki ga uvedite v odmerku 2,5 µg/minuto, dokler ne dosežete potrebnega učinka. V trdovratnih primerih lahko izoprenalin kombinirate z dopaminom. Če tudi s tem niste dosegli želenega učinka, lahko bolniku po potrebi date glukagon v odmerku 50-100 µg/kg intravensko. Če je potrebno, injekcijo ponovite v roku ene ure, potem pa mu po potrebi dajte še intravensko infuzijo glukagona v odmerku 70 µg/kg/h. V skrajnih primerih bradikardije, ki se ne odziva na zdravljenje, pa lahko bolniku vstavite tudi srčni spodbujevalnik.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Nebivolol je racemat dveh enantiomerov, SRRR-nebivolola (d-nebivolola) in RSSS-nebivolola (l-nebivolola), ki ima dva farmakološka načina delovanja:

- je kompetitiven in selektiven zaviralec adrenergičnih receptorjev beta: ta učinek pripisujejo SRRR-enantiomeru (d-enantiomeru),
- ima blago vazodilatacijsko delovanje zaradi medsebojnega vpliva na pot L-arginina in dušikovega oksida.

Enkratni in večkratni odmerki nebivolola zmanjšajo srčno frekvenco in krvni tlak v mirovanju in med naporom, tako pri normotenzivnih kot pri hipertenzivnih bolnikih. Antihipertenzivni učinek zdravila se ohranja tudi med kroničnim zdravljenjem.

V terapevtskih odmerkih nebivolol nima zaviralnega učinka na adrenergične receptorje alfa.

Med akutnim in kroničnim zdravljenjem z nebivololom se pri hipertenzivnih bolnikih zmanjša sistemska žilna upornost. Kljub zmanjšanju srčne frekvence je lahko zmanjšanje minutnega srčnega volumna v mirovanju in med naporom omejeno zaradi povečanja udarnega oz. utripnega volumna. Klinični pomen teh razlik v hemodinamiki v primerjavi z drugimi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta-1 še ni v celoti ugotovljen.

Pri hipertenzivnih bolnikih nebivolol poveča z NO (dušikovim oksidom) posredovan žilni odziv na acetilholin (ACh), ki je oslavljen pri bolnikih z motnjami delovanja endotelija.

V s placebom nadzorovanem preskušanju umrljivosti in obolevnosti, opravljenem pri 2128 bolnikih, starih ≥ 70 let (mediana vrednost starosti 75,2 let) s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem z ali brez zmanjšanja iztisne frakcije levega ventrikla (srednja vrednost LVEF: 36 ± 12,3 %, z naslednjo porazdelitvijo: LVEF manj kot 35 % pri 56 % bolnikov, LVEF med 35 % in 45 % pri 25 % bolnikov in LVEF večji od 45 % pri 19 % bolnikov), ki so jih spremljali srednji čas 20 mesecev, je nebivolol ob običajni terapiji bistveno podaljšal čas do smrti ali hospitalizacije zaradi srčnožilnih vzrokov (primarni končni rezultat učinkovitosti), ob relativnem zmanjšanju tveganja za 14 % (absolutno zmanjšanje: 4,2 %). To zmanjšanje tveganja je nastopilo po 6 mesecih zdravljenja in se je ohranjalo ves čas

zdravljenja (mediana vrednost dolžine zdravljenja: 18 mesecev). Pri proučevani skupini bolnikov učinek nebivolola ni bil odvisen od starosti, spola ali iztisne frakcije levega ventrikla. Korist zdravljenja kar zadeva umrljivost iz vseh vzrokov ni dosegla statistične značilnosti v primerjavi s placebom (absolutno zmanjšanje: 2,3 %). Pri bolnikih, zdravljenih z nebivololom, so opazili zmanjšanje pogostnosti nenadne smrti (4,1 % v primerjavi s 6,6 %, relativno zmanjšanje 38 %).

In vitro ter *in vivo* eksperimenti pri živalih so pokazali, da Nebivolol Mylan nima nikakršnega intrinzičnega simpatikomimetičnega delovanja.

In vitro ter *in vivo* eksperimenti pri živalih so pokazali, da v farmakoloških odmerkih nebivolol nima nikakršnega stabilizacijskega učinka na celične membrane.

Pri zdravih prostovoljcih nebivolol tudi nima bistvenega vpliva na največjo sposobnost telesnega napora ali na telesno vzdržljivost.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Nebivolol je lipofilni, kardioselektivni zaviralec adrenergičnih receptorjev beta brez intrinzičnega simpatikomimetičnega delovanja ali stabilizacijskega učinka na celične membrane (l-enantiomer). Poleg tega ima tudi vazodilatacijski učinek, ki je posredovan z dušikovim oksidom (d-enantiomer).

Absorpcija

Oba enantiomera nebivolola se hitro absorbirata po peroralni uporabi. Hrana ne vpliva na absorpcijo nebivolola. Nebivolol lahko bolniki jemljejo bodisi z ali brez hrane.

Presnova

Nebivolol se obsežno presnovi, deloma do aktivnih hidroksi presnovkov. Nebivolol se presnovi z aliciklično in aromatsko hidroksilacijo, N-dealkilacijo in glukuronidacijo. Poleg tega nastajajo tudi glukuronidi njegovih hidroksipresnovkov. Presnova nebivolola z aromatsko hidroksilacijo je podvržena genetskemu oksidativnemu polimorfizmu, odvisnemu od izoenzima CYP2D6. Peroralna biološka uporabnost nebivolola je v povprečju 12 % pri hitrih presnavljalcih, pri počasnih presnavljalcih, pa je praktično popolna. V stanju dinamičnega ravnovesja in pri istih velikostih odmerka je največja plazemska koncentracija nespremenjenega nebivolola pri počasnih presnavljalcih, približno 23-krat večja kot pri hitrih presnavljalcih. Če upoštevamo nespremenjeno zdravilo in njegove aktivne presnovke, je razlika v največji plazemski koncentraciji od 1,3 do 1,4-kratna. Zaradi različnih hitrosti presnove je treba odmerek zdravila Nebivolol Mylan vedno prilagoditi potrebam posameznega bolnika, kar pomeni, da lahko počasni presnavjalci nebivolola, potrebujejo manjše odmerke. Poleg tega je treba odmerek prilagoditi tudi pri bolnikih, starejših od 65 let, bolnikih z ledvično insuficienco in tistih z jetrno insuficienco (glejte poglavje 4.2).

Pri hitrih presnavljalcih nebivolola, znaša povprečna razpolovna doba izločanja enantiomerov nebivolola 10 ur, pri počasnih, pa je 3 do 5-krat večja. Pri hitrih presnavljalcih nebivolola, so plazemske koncentracije enantiomera RSSS nekoliko višje kot pri enantiomeru SRRR. Pri počasnih presnavljalcih nebivolola, pa je ta razlika večja. Pri hitrih presnavljalcih, znaša povprečna razpolovna doba hidroksi presnovkov obeh enantiomerov 24 ur in je približno dvakrat daljša kot pri počasnih presnavljalcih. Pri večini preiskovancev (hitrih presnavljalcih) so plazemske koncentracije stanja dinamičnega ravnovesja dosežene v 24 urah pri nebivololu oziroma v nekaj dneh pri hidroksi presnovkih.

Pri odmerkih od 1 mg in 30 mg so plazemske koncentracije sorazmerne odmerku. Starost ne vpliva na farmakokinetiko nebivolola.

Porazdelitev

V plazmi sta oba enantiomera nebivolola vezana predvsem na albumin. Vezava na plazemske beljakovine je 98,1 % pri SRRR-nebivololu in 97,9 % pri RSSS-nebivololu. Porazdelitveni volumen je med 10,1 in 39,4 l/kg.

Izločanje

En teden po dajanju zdravila se 38% odmerka izloči z urinom in 48% z blatom. Z urinom se izloči manj kot 0,5% odmerka nespremenjenega nebivolola.

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
premreženi natrijev karmelozat
koruzni škrob
polisorbat 80
hidroksipropilmetilceluloza
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
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

Aluminij-aluminij pretisni omoti v velikostih pakiranj po 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 in 100 tablet.

Aluminij-aluminij perforirani enoodmerni pretisni omoti v velikosti pakiranj po 28 x 1, 56 x 1, 100 x 1 tablet.

Neprozorni plastični vsebniki iz HDPE s polipropilenskimi zaporkami, ki vsebujejo po 100 ali 500 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Generics [UK] Ltd.,
Station Close,
Potters Bar,

Hertfordshire EN6 1TL,
Velika Britanija

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

5363-I-636/09

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

15.03.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02.12.2010