

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nebilet® 5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Tabletē ir 5 mg nebivolola (*nebivololum*) - nebivolola hidrohlorīda veidā.

Palīgvielas: sastāvā ir arī laktozes monohidrāts (skatīt 4.4 un 6.1 apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Baltas, apaļas tabletes ar krustenisku dalījuma līniju.

Tabletes var sadalīt 4 vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hipertensija

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

Hroniska sirds mazspēja (HSM)

Stabilas vieglas un vidēji smagas hroniskas sirds mazspējas ārstēšana kombinācijā ar standarta terapiju gados vecākiem pacientiem no 70 g.v.

4.2. Devas un lietošanas veids

Hipertensija

Pieaugušajiem

Pa vienai tabletei (5 mg) dienā, vēlams vienmēr vienā un tai pašā dienas laikā. Tabletes var lietot ēšanas laikā.

Asinsspiedienu pazeminošā darbība sākas pēc 1 – 2 nedēļu ārstēšanas. Reizēm optimālais efekts tiek sasniegts tikai pēc 4 nedēļām.

Kombinēšana ar citiem antihipertensīvajiem līdzekļiem

Beta blokatorus var lietot monoterapijā vai kombinācijās ar citiem antihipertensīvajiem līdzekļiem. Līdz šim papildus antihipertensīva iedarbība pētīta tikai Nebilet kombinējot ar 12,5 – 25 mg hidrohlortiazīda.

Pacientiem ar nieru mazspēju

Pacientiem ar nieru mazspēju ieteicamā sākumdeva ir 2,5 mg dienā. Nepieciešamības gadījumā dienas devu var palielināt līdz 5 mg.

Pacientiem ar aknu mazspēju

Dati par lietošanu pacientiem ar aknu mazspēju vai aknu darbības traucējumiem ir nepietiekami. Tāpēc Nebilet lietošana šiem pacientiem ir kontrindicēta.

Gados vecākiem pacientiem

Par 65 gadiem vecākiem pacientiem ieteicamā sākumdeva ir 2,5 mg dienā. Nepieciešamības gadījumā dienas devu var palielināt līdz 5 mg. Ņemot vērā nelielo lietošanas pieredzi pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem, šādi pacienti jāārstē rūpīgā ārsta uzraudzībā.

Bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem pētījumi nav veikti, tādēļ šo preparātu bērniem un pusaudžiem nav ieteicams lietot.

Hroniska sirds mazspēja (HSM)

Stabilas hroniskas sirds mazspējas ārstēšana jāsāk ar pakāpenisku devas palielināšanu, līdz sasniegta optimālā balstdeva, kas ir individuāla katram pacientam.

Sešas nedēļas pirms terapijas uzsākšanas pacientiem jābūt stabilai hroniskai sirds mazspējai bez akūtas mazspējas epizodēm. Ārstējošajam ārstam vēlama pieredze hroniskas sirds mazspējas ārstēšanā.

Pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar kardiovaskulārām zālēm, tostarp diurētiskiem līdzekļiem un/vai digoksīnu, un/vai AKE inhibitoriem, un/vai angiotenzīna II antagonistiem, divu nedēļu laikā pirms ārstēšanas sākšanas ar Nebilet jāstabilizē šo zāļu deva.

Uzsākot ārstēšanu, devas palielināšana jāveic ar 1 – 2 nedēļu starplaikiem šādā secībā, ņemot vērā zāļu panesamību pacientam:

1,25 mg nebivolola, devu palielinot līdz 2,5 mg reizi dienā, tad līdz 5 mg reizi dienā, un pēc tam līdz 10 mg reizi dienā.

Maksimālā ieteicamā deva ir 10 mg nebivolola vienu reizi dienā.

Uzsākot ārstēšanu, kā arī katrā devas palielināšanas gadījumā pieredzējušam ārstam pacienti jānovēro vismaz 2 stundas pēc zāļu lietošanas, lai pārliecinātos, ka pacienta vispārējais stāvoklis saglabājas stabils (īpaši attiecībā uz asinsspiedienu, sirdsdarbības frekvenci sirds vadīšanas traucējumiem, sirds mazspējas pasliktināšanos).

Blakusparādību rašanās var neļaut visus pacientus ārstēt ar maksimālo ieteikto devu. Ja nepieciešams, sasniegto devu var pakāpeniski samazināt un atkal atbilstoši palielināt.

Titrēšanas fāzē sirds mazspējas pasliktināšanās vai zāļu nepanesamības gadījumā vispirms ieteicams samazināt nebivolola devu vai, ja nepieciešams (smagas hipotensijas, sirds mazspējas pasliktināšanās ar akūtu plaušu tūska gadījumā, kardiogēna šoka, simptomātiskas bradikardijas vai AV blokādes gadījumā), nekavējoties pārtraukt tā lietošanu.

Parasti stabilas hroniskas sirds mazspējas ārstēšana ar nebivololu ir ilgstoša.

Ārstēšanu ar nebivololu nav ieteicams pārtraukt pēkšņi, jo tas var izraisīt īslaicīgu sirds mazspējas pasliktināšanos. Ja ir nepieciešams pārtraukt zāļu lietošanu, deva ir jāsamazina pakāpeniski – uz pusi katru nedēļu.

Tabletes var lietot ēšanas laikā.

Pacientiem ar nieru mazspēju

Vieglas vai vidēji smagas nieru mazspējas gadījumā deva nav jāpielāgo, jo devas palielināšanu līdz maksimālajai panesamajai devai veic individuāli. Nav pieredzes pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (seruma kreatinīns $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Tāpēc šiem pacientiem nebivolola lietošana nav ieteicama.

Pacientiem ar aknu mazspēju

Dati par pacientiem ar aknu mazspēju ir nepietiekami, tāpēc Nebilet lietošana šiem pacientiem ir kontrindicēta.

Gados vecākiem pacientiem

Deva nav jāpielāgo, jo devas palielināšanu līdz maksimālajai panesamajai devai veic individuāli.

Bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem pētījumi nav veikti. Tādēļ preparātu bērniem un pusaudžiem lietot nav ieteicams.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām.
- Aknu mazspēja vai aknu darbības traucējumi.
- Akūta sirds mazspēja, kardiogēns šoks vai sirds mazspējas dekompensācijas epizodes, kad bijusi nepieciešama i.v. terapija ar inotropiem līdzekļiem.

Tāpat kā citi beta blokatori, Nebilet ir kontrindicēts šādos gadījumos:

- sīnusa mezgla vājuma sindroms, arī sinuatriāla blokāde,
- 2. un 3. pakāpes AV blokāde (bez kardiosimulatora),
- bronhu spazmas un bronhiālā astma anamnēzē,
- neārstēta feohromocitoma,
- metabola acidoze,
- bradikardija (pirms ārstēšanas uzsākšanas pulss lēnāks par 60 reizēm/min),
- hipotensija (sistoliskais asinsspiediens < 90 mmHg),
- smagi perifērās asinsrites traucējumi.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Skatīt arī 4.8 apakšpunktu.

Šie brīdinājumi un norādījumi attiecas uz beta blokatoriem kopumā (vispār).

Anestēzija

Beta adrenoreceptoru blokāde mazina aritmiju risku ievadnarkozes un intubācijas laikā. Ja beta adrenoreceptoru blokāde tiek pārtraukta gatavojoties ķirurģiskai operācijai, beta blokatora lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms tās.

Jāievēro piesardzība, lietojot dažus narkozes līdzekļus, kas izraisa sirds darbības nomākumu, piemēram, ciklopropānu, ēteri vai trihloretilēnu. Pacientu var pasargāt no vagālas reakcijas, intravenozi ievadot atropīnu.

Sirds un asinsvadu sistēma

Parasti beta blokatorus nedrīkst lietot pacientiem ar neārstētu sastrēguma sirds mazspēju (SSM), kamēr stāvoklis nav stabilizējies.

Pacientiem ar sirds išēmisko slimību ārstēšana ar beta blokatoriem jāpārtrauc pakāpeniski, t. i., 1 – 2 nedēļu laikā. Nepieciešamības gadījumā vienlaikus jāsāk aizstājterapija, lai novērstu stenokardijas paasinājumu.

Beta blokatori var izraisīt bradikardiju. Ja pulss miera stāvoklī kļūst lēnāks par 50 – 55 sitieniem/min un/vai pacientam ir simptomi, kas liecina par bradikardiju, beta blokatora deva ir jāsamazina.

Beta blokatori jālieto piesardzīgi šādos gadījumos:

- pacientiem ar perifērās asinsrites traucējumiem (Reino slimību vai sindromu, mijklibošanu), jo šie traucējumi var pastiprināties;
 - pacientiem ar 1. pakāpes AV blokādi, jo beta blokatori palēnina impulsu pārvadi;
 - pacientiem ar Prinzmetala stenokardiju nebloķētas alfa receptoru noteiktās koronāro artēriju vazokonstriktijas dēļ beta blokatori var palielināt stenokardijas lēkmju biežumu un ilgumu.
- Nebivolola kombinācija ar verapamila un diltiazema tipa kalcija kanāla antagonistiem, ar 1. grupas antiaritmiskajiem līdzekļiem un ar centrālas darbības antihipertensīvām zālēm parasti nav ieteicama. Vairāk, lūdzu, lasiet 4.5 apakšpunktā.

Vielmaiņa un endokrīnā sistēma

Nebilet neietekmē glikozes līmeni asinīs cukura diabēta slimniekiem. Cukura diabēta slimniekiem tomēr jāievēro piesardzība, jo nebivolols var maskēt dažas hipoglikēmijas pazīmes (tahikardiju, sirdsklauves).

Beta blokatori var maskēt tahikardijas simptomu vairogdziedzera hiperfunkcijas gadījumā. Pēkšņa lietošanas pārtraukšana var pastiprināt šo simptomus.

Elpošanas sistēma

Pacientiem ar hroniskām obstruktīvām plaušu slimībām beta blokatori jālieto piesardzīgi, jo var pastiprināties elpceļu sašaurināšanās simptomi.

Citi brīdinājumi

Pacienti ar psoriāzi anamnēzē beta blokatorus drīkst lietot tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas. Beta blokatori var palielināt jutību pret alergēniem, kā arī anafilaktisko reakciju smaguma pakāpi.

Hroniskas sirds mazspējas ārstēšanas uzsākšanas gadījumā ar nebivololu nepieciešama regulāra kontrole. Par devām un lietošanas veidu, lūdzu, lasiet 4.2 apakšpunktā. Ārstēšanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi, ja vien tas nav absolūti indicēts. Vairāk informācijas, lūdzu, lasiet 4.2 apakšpunktā.

Šīs zāles satur laktozi. Tās nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Minētā mijiedarbība attiecas uz beta blokatoriem kopumā.

Nav ieteicamas kombinācijas

I klases antiaritmiskie līdzekļi (hinidīns, hidrohinidīns, cibenzolīns, flekainīds, dizopiramīds, lidokaīns, meksiletīns, propafenons): var pastiprināties to iedarbība uz atrioventrikulārās pārvades laiku, kā arī negatīvā inotropā iedarbība (skatīt apakšpunktu 4.4).

Verapamila/diltiazema tipa kalcija antagonisti: negatīva ietekme uz kontraktilitāti un atrioventrikulāro vadīšanu. Intravenoza verapamila ievadīšana pacientiem, kuri tiek ārstēti ar beta blokatoriem, var izraisīt nopietnu hipotensiju un atrioventrikulāro blokādi (skatīt apakšpunktu 4.4).

Centrālas darbības antihipertensīvie līdzekļi (klonidīns, guanfacīns, moksonidīns, metildopa, rilmenidīns): vienlaicīga centrālas darbības antihipertensīvo līdzekļu lietošana var pasliktināt sirds mazspēju, samazinoties centrālajam simpātiskajam tonusam (sirds darbības palēnināšanās un

sirds izsviedes samazināšanās, vazodilatācija) (skatīt apakšpunktu 4.4). Pēkšņa centrālas darbības antihipertensīvo līdzekļu lietošanas pārtraukšana, īpaši pirms beta blokatora lietošanas pārtraukšanas, var palielināt “rikošeta hipertensijas” risku.

Uzmanīgi lietojamas kombinācijas

III klases antiaritmiskie līdzekļi (amiodarons): var palielināties ietekme uz atrioventrikulāro vadīšanas laiku.

Anestēzijas līdzekļi – halogenētie ogļūdeņraži: beta blokatoru un narkozes līdzekļu vienlaicīga lietošana var nomākt reflektoro tahikardiju un palielināt hipotensijas risku (skatīt apakšpunktu 4.4). Vispārējs ieteikums ir pēkšņi nepārtraukt ārstēšanu ar beta blokatoriem. Anestezioologam jāzina, ka pacients lieto Nebilet.

Insulīns un perorālie pret diabēta līdzekļi: lai gan nebivolols neietekmē glikozes līmeni asinīs, vienlaicīga lietošana var maskēt dažus hipoglikēmijas simptomus (sirdsklauves, tahikardiju).

Piesardzīgi lietojamas kombinācijas

Sirds glikozīdi: vienlaicīga lietošana var paildzināt atrioventrikulārās pārvades laiku. Nebivolola klīniskajos pētījumos nav konstatētas klīniskas šīs mijiedarbības pazīmes. Nebivolols neietekmē digoksīna farmakokinētiku.

Dihidropiridīna tipa kalcija antagonisti (amlodipīns, felodipīns, lacidipīns, nifedipīns, nikardipīns, nimodipīns, nitrendipīns): vienlaicīga lietošana var palielināt hipotensijas risku, kā arī nevar izslēgt turpmākas miokarda funkcijas pavājināšanos pacientiem ar sirds mazspēju.

Antipsihotiskie līdzekļi, antidepresanti (tricikliskie antidepresanti, barbiturāti un fenotiazīni): vienlaikus lietošana var pastiprināt beta blokatoru hipotensīvo efektu (papildinoša iedarbība).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL): nav nekādas ietekmes uz nebivolola hipotensīvo darbību.

Simpatomimētiskie līdzekļi vienlaicīgas lietošanas gadījumā var darboties pretēji beta blokatoru darbībai. Beta blokatori var nenoliedzami izraisīt simpatomimētisko līdzekļu alfa adrenerģisko darbību ar abiem - gan alfa, gan beta adrenerģiskajiem efektiem (hipertensijas, smagas bradikardijas un sirds blokādes risks).

Farmakokinētiska mijiedarbība

Nebivolola metabolismā piedalās CYP2D6 izoenzīms, tāpēc šā enzīma inhibitoru, īpaši paroksetīna, fluoksetīna, tioridazīna un hinidīna vienlaikus lietošana var paaugstināt nebivolola līmeni plazmā, kas saistās ar palielinātu stipras bradikardijas un blakusparādību risku.

Cimetidīna vienlaikus lietošana paaugstināja nebivolola līmeni plazmā, nemainot tā klīnisko iedarbību. Ranitidīna vienlaikus lietošana neietekmēja nebivolola farmakokinētiku. Ja Nebilet lieto ēšanas laikā un antacīdo līdzekli starp ēdienreizēm, abus preparātus var ordinēt vienlaikus.

Nebivolola kombinēšana ar nikardipīnu nedaudz palielināja abu zāļu koncentrāciju plazmā, nemainot to klīnisko iedarbību. Alkohola, furosemīda vai hidrohlortiazīda un nebivolola vienlaikus lietošana neietekmēja nebivolola farmakokinētiku. Nebivolols neietekmē varfarīna farmakokinētiku un farmakodinamiku.

4.6. Grūtniecība un zīdīšana

Lietošana grūtniecības laikā

Nebivolola farmakoloģiskā iedarbība var izraisīt kaitīgu ietekmi uz grūtniecību un/vai augli, vai jaundzimušo. Beta adrenoreceptoru blokatori pasliktina placentas apasiņošanu, kas var izraisīt augļa augšanas aizkavēšanos, intrauterīnu augļa bojāeju, spontānu abortu vai priekšlaicīgas dzemdības. Auglim un jaundzimušajam turklāt iespējamas blakusparādības (piemēram, hipoglikēmija un bradikardija). Ja nepieciešama ārstēšana ar beta adrenoreceptoru blokatoriem, tad jāizvēlas selektīvie beta1 adrenoreceptoru blokatori.

Nebivololu nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja tomēr vajadzīga ārstēšana ar nebivololu, tās laikā jānovēro uteroplacentārā asins plūsma un augļa augšanas gaita. Jāizvēlas alternatīva ārstēšana, ja rodas kaitīga iedarbība uz grūtniecību vai augli. Jaundzimušais rūpīgi jānovēro, jo hipoglikēmijas un bradikardijas simptomus parasti novēro pirmajās 3 dienās.

Lietošana zīdīšanas laikā

Pētījumos ar dzīvniekiem novērots, ka nebivolols izdalās pienā. Nav zināms, vai aktīvā viela izdalās mātes pienā. Vairums beta blokatoru, it īpaši preparāti ar lipofīlām īpašībām, kā nebivolols un tā aktīvie metabolīti, izdalās mātes pienā, kaut gan atšķirīgā daudzumā. Tādēļ nebivolola lietošanas laikā nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Par Nebilet ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti pētījumi. Farmakodinamikas pētījumi liecina, ka Nebilet neietekmē psihomotoro funkciju. Vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāatceras, ka atsevišķos gadījumos iespējams reibonis un nogurums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ārstējamo slimību atšķirību dēļ blakusparādības hipertensijas un HSM gadījumā norādītas atsevišķi.

Hipertensija

Tabulā norādītas novērotās blakusparādības (vairumā gadījumu vieglas vai vidēji smagas), sadalot tās pa orgānu sistēmām un sastopamības biežuma.

ORGĀNU SISTĒMA	Bieži sastopamas blakusparādības ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk sastopamas blakusparādības ($\geq 1/1000$ līdz $\leq 1/100$)	Ļoti reti sastopamas blakusparādības ($\leq 1/10000$)	Biežums nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi				Angioneirotiska tūska, hipersensitivitāte
Psihiskie traucējumi		Murgi, depresija		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes, reibonis, parestēzijas		Sinkope	

Acu slimības		Pavājināta redze		
Sirds funkcijas traucējumi		Bradikardija, sirds mazspēja, palēnināta AV vadīšana/AV blokāde		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija, mijieklībošana (pastiprināta)		
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa	Bronhospazmas		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums, slikta dūša, caureja	Dispepsija, meteorisms, vemšana		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze, eritematozi izsitumi	Psoriāzes paasinājums	
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības		Impotence		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums, tūska			

Lietojot dažus beta adrenerģiskus antagonistus, novērotas arī šādas blakusparādības: halucinācijas, psihozes, apjukums, aukstas/cianotiskas ekstremitātes, Reino fenomēns, sausas acis un praktolola tipa toksiska ietekme uz acīm, gļotādu, ādu.

Hroniska sirds mazspēja

Ir pieejami dati par blakusparādībām pacientiem ar HSM no placebo kontrolēta klīniska pētījuma. Tajā piedalījās 1067 pacienti, kas lietoja nebivololu, un 1061 pacients, kas lietoja placebo. Šajā pētījumā 449 nebivololu lietojušie pacienti (42,1%) ziņoja par, iespējams, cēloniski saistītām blakusparādībām, salīdzinot ar 334 placebo lietojušiem pacientiem (31,5%). Biežāk ziņotās blakusparādības nebivololu lietojušajiem pacientiem bija bradikardija un reibonis, katra aptuveni 11% pacientu. Atbilstošā blakusparādību sastopamība placebo lietojušajiem pacientiem bija attiecīgi aptuveni 2% un 7%.

Ziņots par šādu blakusparādību (vismaz iespējami saistītu ar zāļu lietošanu) sastopamību, kas tiek uzskatītas par specifiskām hroniskas sirds mazspējas ārstēšanai:

- sirds mazspējas pasliktināšanos novēroja 5,8% ar nebivololu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 5,2% pacientu, kas lietoja placebo;
- par ortostātisko hipotensiju ziņoja 2,1% ar nebivololu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 1,0% pacientu, kas lietoja placebo;
- zāļu nepanesamība radās 1,6% ar nebivololu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 0,8% pacientu, kas lietoja placebo;
- pirmās pakāpes atrioventrikulārā blokāde radās 1,4% ar nebivololu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 0,9% pacientu, kas lietoja placebo;

- par apakšējo ekstremitāšu tūsku ziņots 1,0% ar nebivololu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 0,2% pacientu, kas lietoja placebo.

4.9. Pārdozēšana

Par Nebilet pārdozēšanu datu nav.

Simptomi

Beta blokatoru pārdozēšanas simptomi ir bradikardija, hipotensija, bronhospazmas un akūta sirds mazspēja.

Ārstēšana

Pārdozēšanas vai paaugstinātas jutības gadījumā pacients būtu pastāvīgi jānovēro un jāārstē intensīvās terapijas nodaļā. Jākontrolē glikozes līmenis asinīs. Kuņģī un zarnu traktā vēl palikušā preparāta uzsūkšanos var novērst ar kuņģa skalošanu un aktivētās ogles vai caurejas līdzekļa lietošanu. Varētu būt nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija. Bradikardija vai paaugstināta *n. vagus* tonusa izpausmes jāārstē ar atropīnu vai metilatropīnu. Hipotensija un šoks jāārstē ar asins plazmas vai plazmas aizstājēju ievadīšanu un nepieciešamības gadījumā ar kateholamīniem. Beta bloķējošo darbību var novērst, lēni intravenozi ievadot izoprenalīna hidrohlorīdu, sākot ar vidēji 5 mkg/min, vai dobutamīnu, sākot ar 2,5 mkg/min, līdz sasniegts vēlamo efekts. Neefektivitātes gadījumos izoprenalīnu var kombinēt ar dopamīnu. Ja arī šādi nevar sasniegt vēlamo efektu, var apsvērt 50 – 100 mkg/kg i.v. glikagona ievadīšanu. Nepieciešamības gadījumā injekcija jāatkārto vienas stundas laikā, ja nepieciešams, i.v. infūzijas veidā ievadot 70 mkg/kg/h glikagona. Ārkārtējos gadījumos, kad bradikardiju nevar novērst ar zālēm, jāizmanto kardiostimulatori.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Selektīvs beta blokators.

ATĶ kods: C07AB12

Nebivolols ir divu enantiomēru – SRRR nebivolola (jeb D–nebivolola) un RSSS–nebivolola (jeb L–nebivolola) – maisījums. Tas apvieno divējādu farmakoloģisko darbību:

- tas ir konkurējošs un selektīvs beta receptoru antagonists: šo iedarbību izraisa SRRR enantiomērs (D–enantiomērs);
- tam piemīt viegli izteiktas asinšvadu paplašinošas īpašības, kas rodas L–arginīna/slāpekļa oksīda mijiedarbības dēļ.

Nebivolola vienreizējas un atkārtotas devas palēnina sirdsdarbību un pazemina asinsspiedienu miera stāvoklī un slodzes laikā gan pacientiem ar normālu, gan ar paaugstinātu asinsspiedienu. Ilgstošas ārstēšanas gadījumā antihipertensīvais efekts saglabājas.

Nebivolols terapeitiskās devās neizraisa alfa adrenerģisko antagonismu.

Īslaicīgas un ilgstošas nebivolola terapijas laikā pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu pazeminās sistēmiskā asinšvadu pretestība. Neskatoties uz sirdsdarbības palēnināšanos, sirds izsviedes mazināšanās miera stāvoklī un slodzes laikā var nebūt izteikta palielinātā sirds kontrakcijas spēka dēļ. Šo hemodinamikas atšķirību, salīdzinājumā ar citiem beta 1 receptoru antagonistiem, klīniskā nozīme nav pilnībā noskaidrota.

Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu nebivolols pastiprina ar NO saistīto asinšvadu atbildes reakciju pret acetilholīnu (ACh), kas pacientiem ar endotēlija disfunkciju ir pavājināta.

Mirstības-saslimstības placebo kontrolētais pētījums tika veikts 2128 70 g.v. un vecākiem pacientiem (vidējais vecums 75,2 gadi) ar stabilu hronisku sirds mazspēju un samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju vai bez tās (vidējā KKIF $36 \pm 12,3\%$ ar šādu sadalījumu: 56% pacientu KKIF mazāka nekā 35%, 25% pacientu KKIF no 35% līdz 45% un 19% pacientu KKIF lielāka nekā 45%). Pacienti tika novēroti vidēji 20 mēnešus. Nebivolols papildus standarta terapijai nozīmīgi palielināja laiku līdz nāves iestāšanās vai hospitalizācijas brīdim kardiovaskulāra cēloņa dēļ (primārais vērtētais efektivitātes raksturlielums) ar relatīvā riska samazināšanos par 14% (absolūtā samazināšanās 4,2%). Šī riska samazināšanās sākās pēc 6 ārstēšanas mēnešiem un saglabājās visu ārstēšanas laiku (vidējais ilgums 18 mēneši). Nebivolola efektivitāte pētījuma grupā nebija atkarīga no vecuma, dzimuma vai sirds kreisā kambara izsviedes frakcijas. Ietekme uz visu cēloņu izraisīto mirstību nesasniedza statistisku nozīmīgumu salīdzinājumā ar placebo (absolūtā samazināšanās 2,3%). Ar nebivololu ārstētajiem pacientiem novēroja mazāk pēkšņas nāves gadījumu (4,1% pret 6,6%, relatīvā samazināšanās pa 38%).

In vitro un *in vivo* eksperimenti ar dzīvniekiem pierādījuši, ka nebivololam nepiemīt iekšēja simpatomimētiska aktivitāte.

In vitro un *in vivo* eksperimenti ar dzīvniekiem pierādījuši, ka farmakoloģiskās devās nebivololam nepiemīt membrānas stabilizējoša darbība.

Veseliem brīvprātīgajiem nebivolols būtiski neietekmē maksimālo slodzes jaudu un izturību.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc iekšķīgas lietošanas abi nebivolola enantiomēri ātri uzsūcas. Nebivolola uzsūkšanos neietekmē uztura uzņemšana; nebivololu var lietot gan ēšanas laikā, gan starp ēdienreizēm. Nebivolols tiek plaši metabolizēts, daļēji par aktīviem hidroksimetabolītiem. Nebivolols tiek metabolizēts alicikliskās un aromātiskās hidroksilēšanās, N-dealkilēšanās un glikuronidēšanās ceļā, veidojas arī hidroksimetabolītu glikuronīdi. Nebivolola metabolizēšanos aromātiskās hidroksilēšanās ceļā ietekmē no CYP2D6 atkarīgs ģenētiski noteikts oksidatīvais polimorfisms. Iekšķīgi ievadīta nebivolola bioloģiskā pieejamība ir vidēji 12% cilvēkiem ar ātru metabolizēšanos un gandrīz pilnīga cilvēkiem ar lēnu metabolizēšanos. Lietojot pastāvīgi un vienādas devas, nemainīta nebivolola maksimālā koncentrācija plazmā lēnajiem metabolizētājiem ir aptuveni 23 reizes lielāka nekā ātrajiem metabolizētājiem. Nosakot nemainītu aktīvo vielu kopā ar aktīvajiem metabolītiem, maksimālā koncentrācija plazmā atšķiras 1,3 – 1,4 reizes. Metabolizēšanās ātruma atšķirību dēļ Nebilet deva vienmēr jāpielāgo pacienta individuālai nepieciešamībai, tādēļ lēnajiem metabolizētājiem varētu būt nepieciešama mazāka deva. Ātrajiem metabolizētājiem nebivolola enantiomēru eliminācijas pusperiods vidēji ir 10 stundas. Lēnajiem metabolizētājiem tas ir 3 – 5 reizes ilgāks. Ātrajiem metabolizētājiem RSSS enantiomēra līmenis plazmā ir nedaudz augstāks nekā SRRR enantiomēra līmenis. Lēnajiem metabolizētājiem šī atšķirība ir lielāka. Ātrajiem metabolizētājiem abu enantiomēru hidroksimetabolītu eliminācijas pusperiods vidēji ir 24 stundas, lēnajiem metabolizētājiem – aptuveni divreiz lielāks.

Vairumam pacientu (ātrajiem metabolizētājiem) stabils nebivolola līmenis plazmā tiek sasniegts 24 stundās, hidroksimetabolītu līmenis – dažās dienās.

Koncentrācija plazmā, lietojot no 1 līdz 30 mg, ir atkarīga no devas. Nebivolola farmakokinētiku neietekmē pacienta vecums.

Plazmā abi nebivolola enantiomēri tiek saistīti pārsvarā ar albumīniem.

98,1% SRRR nebivolola un 97,9% RSSS nebivolola saistās ar plazmas olbaltumiem.

Vienu nedēļu pēc ievadīšanas 38% devas tiek izvadīti ar urīnu un 48% ar izkārnījumiem.

Nemainīta nebivolola veidā urīnā izdalās mazāk nekā 0,5% lietotās devas.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskos standarta genotoksicitātes un kancerogēnā potenciāla pētījumos nav atklāts īpašs risks cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 80, hipromeloze, laktozes monohidrāts, kukurūzas ciete, kroskarmelozes nātrijs sāls, mikrokristāliska celuloze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Tabletes ir iepakotas blisteros (PVH/Al folijas blisteros).
Iepakojumā 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 vai 100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

98-0344

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Saskaņots ZVA 22.12.2009.

16.06.1998./04.08.2003./14.07.2008.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2009. gada oktobris