**ZĀĻU APRAKSTS**

1. **ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nebivolol Orion 5 mg tabletes

1. **KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Viena tablete satur 5 mg nebivolola (*Nebivololum*), kas ekvivalents 5,45 mg nebivolola hidrohlorīda.

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību: 85,96 mg laktozes monohidrāta/tabletē.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Tabletes.

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē, diametrs apmēram 9 mm.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

1. **KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1 Terapeitiskās indikācijas**

Hipertensija

Esenciālās hipertensijas āsrtēšana.

Hroniska sirds mazspēja (HSM)

Stabilas vieglas un mērenas sirds mazspējas ārstēšanai papildus standartterapijai pacientiem, kas vecāki par 70 gadiem.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

***Hipertensija***

*Pieaugušie*

Parastā deva ir viena tablete (5 mg) dienā, ieteicams devu ieņemt vienā un tai pašā dienas laikā.

Asinsspiediena samazināšanos var sajust pēc 1-2 terapijas nedēļām. Atsevišķos gadījumos optimāls efekts tiek sasniegts tikai pēc 4 nedēļām.

*Kombinējot ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem*

Beta-blokatorus var lietot vienus pašus vai kombinējot ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem. Šobrīd papildus antihipertensīva iedarbība konstatēta tikai kombinējot Nebivolol Orion 5 mg ar hidrohlortiazīdu 12,5-25 mg.

*Pacienti ar nieru mazspēju*

Pacientiem ar nieru mazspēju ieteicamā sākuma deva ir 2,5 mg dienā. Ja nepieciešams, dienas devu var paaugstināt līdz 5 mg.

*Pacienti ar aknu mazspēju*

Dati par zāļu lietošanu pacientiem ar aknu mazspēju vai aknu funkcijas traucējumiem ir ierobežoti. Tāpēc Nebivolol Orion lietošana šiem pacientiem ir kontrindicēta.

*Gados veci pacienti*

Pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, ieteicamā sākuma deva ir 2,5 mg dienā. Ja nepieciešams, dienas devu var paaugstināt līdz 5 mg. Tā kā zāļu lietošanas pieredze pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem, ir ierobežota, šai vecuma grupā zāles jālieto piesardzīgi un pacienti rūpīgi jānovēro.

*Pediatriskā populācija*

Nebivololu nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav datu par zāļu drošību un efektivitāti.

***Hroniska sirds mazspēja (HSM)***

Stabilas hroniskas sirds mazspējas ārstēšana jāsāk pakāpeniski palielinot devu, kamēr tiek sasniegta optimāla individuāla balstdeva.

Zāles piemērotas pacientiem ar stabilu hronisku sirds mazspēju bez akūtas mazspējas pēdējo sešu nedēļu laikā. Vēlams, lai ārstējošam ārstam būtu pieredze hroniskas sirds mazspējas ārstēšanā.

Pacientiem, kas jau lieto sirds un asinsvadu līdzekļus, ieskaitot diurētiskos līdzekļus un/vai digoksīnu, un/vai AKE inhibitorus, un/vai angiotensīna II antagonistus, pēdējo divu nedēļu laikā pirms terapijas uzsākšanas ar Nebivolol Orion šo zāļu deva jāstabilizē.

Sākuma deva jāpaaugstina ar 1-2 nedēļu intervālu, pielāgojot pacienta individuālai panesībai, atbilstoši šādiem soļiem: 1,25 mg nebivolola jāpaaugstina līdz 2,5 mg nebivolola vienreiz dienā, pēc tam līdz 5 mg vienreiz dienā, pēc tam līdz 10 mg vienreiz dienā. Maksimālā ieteicamā deva ir 10 mg nebivolola vienreiz dienā.

Terapija jāsāk un ikviena deva jāpaaugstina pieredzējuša ārsta uzraudzībā vismaz 2 stundu laika periodā, lai pārliecinātos, ka klīniskais stāvoklis (īpaši attiecībā uz asinsspiedienu, sirdsdarbību, sirds vadīšanas traucējumiem, sirds mazspējas pasliktināšanos) saglabājas stabils.

Pacientiem, kas saņem maksimālo ieteicamo devu, var rasties blakusparādības. Ja nepieciešams, sasniegto devu var soli pa solim arī samazināt un, ja nepieciešams, arī atbilstoši paaugstināt.

Ja devas palielināšanas fāzē pasliktinās sirds mazspēja vai pacients zāles nepanes, ieteicams vispirms samazināt nebivolola devu vai arī, ja nepieciešams (smagas hipotensijas, sirds mazspējas dekompensācijas ar akūtu plaušu tūsku, kardiogēnā šoka, simptomātiskas bradikardijas vai atrioventrikulārās blokādes gadījumā), nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu.

Stabilas hroniskas sirds mazspējas terapija ar nebivololu parasti ir ilgstoša.

Terapiju ar nebivololu nav ieteicams pārtraukt pēkšņi, jo tas var izraisīt pārejošu sirds mazspējas pasliktināšanos. Ja zāļu lietošana jāpārtrauc, deva pakāpeniski jāsamazina, ar nedēļas intervālu, dalot to uz pusēm.

*Pacienti ar nieru mazspēju*

Pacientiem ar vieglu un mērenu nieru mazspēju nav nepieciešama devas pielāgošana, jo devas palielināšana līdz maksimālai devai ir individuāli pielāgota. Zāļu lietošanas pieredzes pacientiem ar smagu nieru mazspēju (seruma kreatinīns ≥250 mikromoli/l) nav, tāpēc šādiem pacientiem nebivololu neiesaka lietot.

*Pacienti ar aknu mazspēju*

Dati par zāļu lietošanu pacientiem ar aknu mazspēju ir ierobežoti. Tāpēc Nebivolol Orion lietošana šiem pacientiem ir kontrindicēta.

*Gados veci pacienti*

Nav nepieciešama devas pielāgošana, jo devas palielināšana līdz maksimālai devai ir individuāli pielāgota.

*Pediatriskā populācija*

Nebivololu nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav datu par zāļu drošību un efektivitāti.

Lietošanas veids

Tablete vai tās daļas jānorij, uzdzerot pietiekamu šķidruma daudzumu (piemēram, vienu glāzi ūdens). Tableti var lietot gan ēšanas laikā, gan tukšā dūšā.

**4.3 Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskatītajām palīgvielām

- Aknu mazspēja vai aknu funkcijas traucējumi

- Akūta sirds mazspēja, kardiogēns šoks vai sirds mazspējas dekompensācijas pazīmes, kad nepieciešama i.v. terapija ar inotropiem līdzekļiem

- Sinusa mezgla vājuma sindroms, ieskaitot sinuatriālu blokādi

- II un III pakāpes sirds blokāde (bez ritma devēja)

- Bronhospazmas un bronhiālā astma anamnēzē

- Smaga hroniska obstruktīva plaušu slimība

- Neārstēta feohromocitoma

- Metaboliskā acidoze

- Bradikardija (pulss <60 sitieniem minūtē pirms terapijas)

- Hipotensija (sistoliskais asinsspiediens <90 mmHg)

- Smagi perifēriskās asinsrites traucējumi

- Kombinācija ar floktafenīnu vai sultopirīdu (skatīt 4.5 apakšpunktu)

* 1. **Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Skatīt arī 4.8 apakšpunktu.

Uz beta-adrenerģisko receptoru antagonistiem kopumā attiecināmi šādi brīdinājumi.

Anestēzija

Beta blokādes turpināšana samazina aritmijas risku indukcijas un intubācijas laikā. Ja beta blokāde, gatavojoties ķirurģiskai operācijai, tiek pārtraukta, beta-adrenerģisko receptoru antagonistu lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas iepriekš.

Lietojot noteiktus anestēzijas līdzekļus, kas izraisa miokarda depresiju, kā ciklopropāns, ēteris vai trihloretilēns, jāievēro piesardzība. Pacientu var pasargāt no vagālām reakcijām, intravenozi ievadot atropīnu.

Sirds un asinsvadu sistēma

Parasti beta-adrenerģisko receptoru antagonistus nevajadzētu lietot pacientiem ar neārstētu sastrēguma sirds mazspēju (SSM), ja vien stāvoklis nav stabilizējies.

Pacientiem ar sirds išēmisko slimību terapija ar beta-adrenerģisko receptoru antagonistiem jāpārtrauc pakāpeniski, apmēram 1-2 nedēļu laikā. Lai novērstu stenokardijas pasliktināšanos, ja nepieciešams, šai pat laikā jāuzsāk aizstājterapija.

Beta-adrenerģisko receptoru antagonisti var izraisīt bradikardiju: ja pulss miera stāvoklī pazeminās zem 50-55 sitieniem minūtē un/vai pacients izjūt simptomus, kas liecina par bradikardiju, jāsamazina deva.

Beta-adrenerģisko receptoru antagonistus jālieto piesardzīgi šādos gadījumos:

* pacientiem ar perifēriskiem asinsrites traucējumiem (Reino slimība vai sindroms, mijklibošana), jo šie traucējumi var pasliktināties;
* pacientiem ar pirmās pakāpes sirds blokādi, jo beta-blokatori negatīvi ietekmē vadīšanas laiku;
* pacientiem ar Princemetāla stenokardiju, jo ar alfa-receptoru starpniecību notiekošai koronāro artēriju vazokonstrikcijai nav pretdarbības: beta-adrenerģisko receptoru antagonisti var palielināt stenokardijas lēkmju skaitu un ilgumu.

Nebivololu parasti neiesaka kombinēt ar verapamila un diltiazema tipa kalcija kanālu antagonistiem, I klases antiaritmiskiem līdzekļiem un centrālas darbības antihipertensīviem līdzekļiem, sīkāk skatīt 4.5 apakšpunktā.

Metabolisms/Endokrīnās slimības

Nebivolols diabēta pacientiem neietekmē glikozes līmeni asinīs. Tomēr diabēta pacientiem zāles jālieto piesardzīgi, jo nebivolols var maskēt noteiktus hipoglikēmijas simptomus (tahikardiju, sirdsklauves).

Beta-adrenerģisko receptoru antagonisti var maskēt tahikardijas simptomus pacientiem ar hipertireozi. Pēkšņa lietošanas pārtraukšana var pastiprināt simptomus.

Elpošanas sistēma

Pacientiem ar hroniskām obstruktīvām plaušu slimībām, beta-adrenerģisko receptoru antagonistus jālieto piesardzīgi, jo var pasliktināties elpceļu konstrikcija.

Citi

Pacienti ar psoriāzi anamnēzē beta-adrenerģisko receptoru antagonistus drīkst lietot tikai pēc nopietna veselības stāvokļa izvērtējuma.

Beta-adrenerģisko receptoru antagonisti var paaugstināt jutību pret alergēniem un pastiprināt anafilaktiskās reakcijas.

Beta-blokatori var samazināt asaru izdalīšanos.

Ja nebivololu sāk lietot hroniskas sirds mazspējas ārstēšanai, nepieciešama regulāra pacienta novērošana. Devas un lietošanas metodes skatīt 4.2 apakšpunktā. Terapiju nedrīkst pārtraukt pēkšņi, ja vien tam nav absolūtu indikāciju. Sīkāku informāciju skatīt 4.2 apakšpunktā.

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

* 1. **Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Farmakodinamiskā mijiedarbība

***Šādas kombinācijas ir kontrindicētas***

*Floktafenīns (NPL)*: beta-blokatori var kavēt kompensatoras kardiovaskulāras reakcijas, kas saistītas ar hipotensiju vai šoku, ko var izraisīt floktafenīns.

*Sultoprīds (antipsihotiskais līdzeklis)*: nebivololu nedrīkst lietot vienlaikus ar sultoprīdu, jo tas pastiprina sirds kambaru aritmijas risku.

***Nav ieteicamas šādas kombinācijas***

*I klases antiaritmiskie līdzekļi (hinidīns, hidrohinidīns, cibenzolīns, flekainīds, disopiramīds, lidokaīns, meksiletīns, propafenons)*: var pastiprināt iedarbību uz atrioventrikulārās vadīšanas laiku un pastiprināt negatīvo inotropisko iedarbību (skatīt 4.4 apakšpunktu).

*Verapamila /diltiazema tipa kalcija kanālu antagonisti*: negatīva iedarbība uz kontraktilitāti un atrioventrikulāro vadīšanu. Intravenoza verapamila ievadīšana pacientiem, kas lieto beta-blokatorus, var izraisīt dziļu hipotensiju un atrioventrikulāru blokādi (skatīt 4.4 apakšpunktu).

*Centrālas darbības antihipertensīvie līdzekļi (klonidīns, guanfacīns, moksonidīns, metildopa, rilmenidīns):* vienlaikus lietojot centrālas iedarbības antihipertensīvos līdzekļus, samazinoties centrālajam simpātiskajam tonusam, var pasliktināties sirds mazspēja (palēninās sirdsdarbība un sirds izsviedes tilpums, vazodilatācija), skatīt 4.4 apakšpunktu. Pēkšņa lietošanas pārtraukšana, īpaši pirms beta-blokatoru pārtraukšanas, var paaugstināt atsitiena hipertensijas risku.

***Kombinācijas, kas jālieto piesardzīgi***

*III klases antiaritmiskie līdzekļi (amiodarons):* var pastiprināt iedarbību uz atrioventrikulāro vadīšanu.

*Halogēnie gaistošie anestēzijas līdzekļi*: anestēzijas līdzekļu un beta-adrenerģisko receptoru antagonistu vienlaikus lietošana var samazināt reflektoru tahikardiju un paaugstināt hipotensijas risku (skatīt 4.4 apakšpunktu). Kā likums, jāizvairās no pēkšņas beta-blokatoru lietošanas pārtraukšanas. Ja pacients lieto Nebivolol Orion, par to jāinformē anesteziologs.

*Insulīns un perorālie pretdiabēta līdzekļi*: kaut arī nebivolols neietekmē glikozes līmeni asinīs, vienlaikus lietojot, var tikt maskēti noteikti hipoglikēmijas simptomi (sirdsklauves, tahikardija).

*Baklofēns (antispastisks līdzeklis), amifostīns (antineoplastisks palīglīdzeklis)*: lietojot vienlaikus ar antihipertensīviem līdzekļiem, var pastiprināt asinsspiediena pazemināšanos; tāpēc atbilstoši jāsamazina antihipertensīvo zāļu deva.

*Meflohīns (pretmalārijas līdzeklis)*: teorētiski, lietojot vienlaikus ar beta-adrenerģisko receptoru blokatoriem, var pagarināties QTc intervāls.

***Kombinācijas, kuru lietošana jāapsver***

*Digitalis glikozīdi*: vienlaikus lietošana var pagarināt atrioventrikulārās vadīšanas laiku. Klīniskos pētījumos ar nebivololu nav konstatēti jebkādi klīniski mijiedarbības pierādījumi. Nebivolols neietekmē digoksīna kinētiku.

*Dihidropiridīna tipa kalcija antagonisti (amlodipīns, felodipīns, lacidipīns, nifedipīns, nikardipīns, nimodipīns, nitrendipīns):* lietojot vienlaikus, var paaugstināties hipotensijas risks, pacientiem ar sirds mazspēju nevar izslēgt sirds kontraktilās funkcijas turpmākas samazināšanās risku.

*Antipsihotiskie līdzekļi, antidepresanti (tricikliskie, barbiturāti un fenotiazīni), organiskie nitrāti un citi antihipertensīvie līdzekļi:* vienlaikus lietošana var pastiprināt beta-blokatoru hipotensīvo iedarbību (aditīvs efekts).

*Nesteroīdie preiekaisuma līdzekļi (NPL):* neietekmē nebivolola antihipertensīvo efektu. Jāņem vērā, ka nelielas antitrombotiskas acetilsalicilskābes devas (piemēram, 50 vai 100 mg) var droši lietot vienlaikus ar Nebivolol Orion.

*Simpatomimētiskie līdzekļi:* vienlaikus lietošana var darboties pretēji beta-adrenerģisko receptoru antagonistiem. Beta-adrenerģiskie līdzekļi var izraisīt simpatomimētisko līdzekļu (ar alfa- un beta- adrenerģisku iedarbību) nelīdzsvarotu alfa-adrenerģisko aktivitāti (hipertensijas risks, smaga bradikardija un sirds blokāde).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Tā kā nebivolola metabolismā iesaistīts CYP2D6 izoenzīms, lietojot vienlaikus ar zālēm, kas šo enzīmu inhibē, īpaši paroksetīnu, fluoksetīnu, tioridazīnu, hinidīnu, terbinafīnu, bupropionu, hlorohīnu un levomeprozamīnu, var paaugstināties nebivolola plazmas līmenis, kas saistīts ar izteiktas bradikardijas un nevēlamu blakusparādību risku.

Lietojot vienlaikus ar cimetidīnu, paaugstinājās nebivolola plazmas līmenis, bet klīniskā iedarbība nemainījās. Lietojot vienlaikus ar ranitidīnu, nebivolola farmakokinētika nemainījās. Pieņemot, ka nebivolols tiek lietots ēšanas laikā, bet antacīdie līdzekļi starp ēdienreizēm, abas zāles var ordinēt vienlaikus.

Kombinējot nebivololu ar nikardipīnu, nedaudz paaugstinājās abu zāļu plazmas līmenis, bet klīniskā iedarbība nemainījās. Lietojot vienlaikus ar alkoholu, furosemīdu vai hidrohlortiazīdu, nebivolola farmakokinētika nemainījās. Nebivolols neietekmē varfarīna farmakodinamiku un farmakokinētiku.

* 1. **Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods**

Grūtniecība

Nebivolola farmaceitiskā iedarbība var būt kaitīga grūtniecei un/vai auglim/jaundzimušajam. Visumā beta-adrenoreceptoru blokatori samazina placentas perfūziju, kas var izraisīt aizkavētu augšanu, intrauterīnu nāvi, abortu vai priekšlaicīgas dzemdības. Auglim vai jaundzimušajam var novērot nevēlamās blakusparādības (piemēram, hipoglikēmiju un bradikardiju). Ja terapija ar beta-adrenoreceptoru blokatoriem ir nepieciešama, priekšroka dodama beta1-selektīviem adrenoreceptoru blokatoriem.

Nebivololu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tam nav absolūtu indikāciju. Ja uzskata, ka terapija ar nebivololu ir nepieciešama, jākontrolē uteroplacentarā asinsrite un augļa augšana. Ja terapija kaitīgi ietekmē grūtniecību vai augli, jāapsver alternatīvas terapijas nepieciešamība. Jaundzimušais rūpīgi jāuzrauga. Hipoglikēmija un bradikardija parasti parādās pirmo trīs dienu laikā.

Barošana ar krūti

Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēja, ka nebivolols izdalās krūts pienā. Nav zināms, vai tas izdalās krūts pienā arī cilvēkiem. Vairums beta-blokatoru, īpaši lipofīliskie savienojumi, kā nebivolols un tā aktīvie metabolīti, kaut arī atšķirīgā daudzumā, nonāk krūts pienā. Tāpēc nebivolola lietošanas laikā nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

* 1. **Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Farmakodinamiskos pētījumos konstatēts, ka nebivolols, 5 mg devā, neietekmē psihomotoriskās funkcijas. Dažiem pacientiem var būt blakusparādības (skatīt 4.8 apakšpunktu), ko parasti nosaka asinsspiediena pazemināšanās: galvas reibonis, nogurums vai ģībonis. Šādu blakusparādību gadījumā jāatturas no transportlīdzekļu vadīšanas un citām darbībām, kam nepieciešama uzmanība. Šīs blakusparādības biežāk novēro terapijas sākumā vai pēc devas paaugstināšanas.

* 1. **Nevēlamās blakusparādības**

Blakusparādības hipertensijas un hroniskas sirds mazspējas gadījumā uzrādītas atsevišķi, jo pamatslimība nosaka zināmas atšķirības.

Hipertensija

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasēm un to biežuma.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Orgānu sistēmu klase | Bieži  *(≥1/100 līdz <1/10)* | Retāk  *(≥1/1000 līdz <1/100)* | Ļoti reti  *(<1/10 000)* | Nav zināmi  *(nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)* |
| Imūnās sistēmas traucējumi |  |  |  | Angioneirotiskā tūska, hipersensitivitāte |
| Psihiskie traucējumi |  | Nakts murgi, depresija |  |  |
| Nervu sistēmas traucējumi | Galvassāpes, reibonis, parestēzija |  | Ģībonis/sinkope |  |
| Acu slimības |  | Redzes traucējumi |  |  |
| Sirds funkcijas traucējumi |  | Bradikardija, sirds mazspēja, palēnināta atrioventrikulārā vadīšana/AV blokāde |  |  |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi |  | Hipotensija, mijklibošana (pasliktināšanās) |  |  |
| Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības | Elpas trūkums | Bronhospazmas |  |  |
| Kuņģa un zarnu trakta traucējumi | Aizcietējums, slikta dūša, caureja | Dispepsija, vēdera uzpūšanās, vemšana |  |  |
| Ādas un zemādas audu bojājumi |  | Nieze, eritematozi izsitumi | Psoriāzes pasliktināšanās | Nātrene |
| Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības |  | Impotence |  |  |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Nespēks, tūska |  |  |  |

Dažu beta-adrenerģisko receptoru antagonistu lietošanas laikā novērotas arī šādas blakusparādības: halucinācijas, psihoze, apjukums, aukstas/cianotiskas ekstremitātes, Reino sindroms, acu sausums, praktolola tipa acu gļotādas/ādas toksicitāte.

Beta-blokatori var samazināt asaru izdalīšanos.

Hroniska sirds mazspēja

Dati par nevēlamām blakusparādībām hroniskas sirds mazspējas pacientiem iegūti vienā placebo kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā nebivolola grupā tika iekļauti 1067 pacienti un placebo grupā – 1061 pacients. Šai pētījumā pavisam 449 pacienti (42,1%) nebivolola grupā ziņoja par blakusparādībām ar vismaz iespējamu cēloņsakarību ar zāļu lietošanu, salīdzinot ar 334 pacientiem (31,5%) placebo grupā. Visbiežāk ziņotās blakusparādības nebivolola grupā bija bradikardija un reibonis. Abas blakusparādības novēroja apmēram 11% pacientu. Atbilstoši placebo grupā šīs blakusparādības novēroja 2% un, attiecīgi, 7% pacientu.

Ziņots par šādu blakusparādību biežumu (vismaz iespējama cēloņsakarība ar zāļu lietošanu), kam ir specifiska nozīme hroniskas sirds mazspējas terapijā:

* Sirds mazspējas pasliktināšanos novēroja 5,8% pacientu nebivolola grupā, salīdzinot ar 5,2% pacientu placebo grupā.
* Posturālu hipotensiju novēroja 2,1% pacientu nebivolola grupā, salīdzinot ar 1,0% pacientu placebo grupā.
* Zaļu nepanesību novēroja 1,6% pacientu nebivolola grupā, salīdzinot ar 0,8% pacientu placebo grupā.
* Pirmās pakāpes atrioventrikulāru blokādi novēroja 1,4% pacientu nebivolola grupā, salīdzinot ar 0,9% pacientu placebo grupā.
* Apakšējo ekstremitāšu tūsku novēroja 1,0% pacientu nebivolola grupā, salīdzinot ar 0,2% pacientu placebo grupā.
  1. **Pārdozēšana**

Nav datu par nebivolola pārdozēšanas gadījumiem.

Simptomi

Beta-blokatoru pārdozēšanas simptomi ir: bradikardija, hipotensija, bronhospazms un akūta sirds mazspēja.

Terapija

Pārdozēšanas vai paaugstinātas jutības gadījumā pacients rūpīgi jānovēro un jāārstē intensīvās terapijas nodaļā. Jākontrolē glikozes līmenis asinīs. Zāļu atlikuma absorbciju no kuņģa var novērst, skalojot kuņģi, ordinējot aktivēto ogli un caurejas līdzekļus. Var būt nepieciešama mākslīgā elpināšana. Bradikardija vai izteiktas vagālas reakcijas jāārstē ar atropīnu vai metilatropīnu. Hipotensiju un šoku jāārstē, pārlejot plazmu/plazmas aizstājēju un, ja nepieciešams, ievadot kateholamīnus. Beta-bloķējošo iedarbību var neitralizēt, lēni ievadot izoprenalīna hidrohlorīdu sākuma devā apmēram 5 mikrogrami/minūtē vai dobutamīnu sākuma devā 2,5 mikrogrami/minūtē, kamēr tiek sasniegts vēlamais efekts. Refraktāros gadījumos izoprenalīnu var kombinēt ar dobutamīnu. Ja arī tad nevar sasniegt vēlamo efektu, jāapsver intravenoza glikagona 50-100 mikrogrami/kg ievadīšana. Ja nepieciešams, injekcija jāatkārto stundas laikā. Ja nepieciešams, jāturpina ar intravenozu glikagona 70 mikrogrami/kg/h infūziju. Atsevišķos gadījumos, ja bradikardija nepadodas terapijai, jāimplantē stimulators (ritma devējs).

1. **FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**
   1. **Farmakodinamiskas īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Selektīvie beta-blokatori, ATĶ kods: C07AB12

Darbības mehānisms

Nebivolols ir divu enantiomēru - SRRR-nebivalola (vai d-nebivolola) un RSSS-nebivolola (vai l-nebivolola) maisījums. Tas apvieno divas farmakoloģiskas iedarbības:

* Tas ir konkurējošs un selektīvs beta-receptoru antagonists: šī iedarbība attiecināma uz SRRR-enantiomēru (d-enantiomēru).
* Tam ir neliela vazodilatējoša iedarbība, ko nosaka mijiedarbība ar L-arginīna/nitrīta oksīda ceļu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Nebivolola reizes deva un atkārtotas nebivolola devas palēnina sirdsdarbību un pazemina asinsspiedienu miera stāvoklī un fiziskas slodzes laikā normotensīviem subjektiem un hipertensijas pacientiem. Antihipertensīvā iedarbība saglabājas ilgstošas terapijas rezultātā.

Terapeitiskās devās nebivololam nepiemīt alfa-adrenerģisks antagonisms.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Akūtas un hroniskas nebivolola terapijas laikā hipertensīviem pacientiem pazeminās sistēmiskā asinsvadu pretestība. Neskatoties uz sirdsdarbības palēnināšanos, sirds izsviedes mazināšanās miera stāvoklī un slodzes laikā var nebūt izteikta palielinātā sirds kontrakcijas spēka dēļ. Šo hemodinamikas atšķirību, salīdzinājuma ar citiem beta1-receptoru antagonistiem, klīniskā nozīme nav pilnībā noskaidrota.

Hipertensijas pacientiem nebivolols paaugstina vaskulāro atbildes reakciju uz acetilholīnu (ACh), kas notiek ar NO starpniecību un ir samazināta pacientiem ar endotēlija disfunkciju.

Placebo kontrolētā saslimstības/mirstības pētījumā tika iekļauti 2128 pacienti ≥70 gadiem (vidējais pacientu vecums bija 75,2 gadi) ar hronisku sirds mazspēju ar vai bez samazinātas kreisā kambara izsviedes frakcijas (vidējā KKIF: 36 ± 12,3% ar šādu sadalījumu: KKIF <35% novēroja 56% pacientu, KKIF 35%-45% novēroja 25% pacientu un KKIF >45% novēroja 19% pacientu). Vidējais pacientu novērošanas laiks bija 20 mēneši. Nebivolols standartterapijas augšgalā būtiski pagarināja laiku līdz nāvei vai kardiovaskulāram notikumam, kura dēļ bija nepieciešama pacienta hospitalizācija (primārie efektivitātes mērķa parametri) un samazināja relatīvo risku par 14% (absolūtais samazinājums 4,2%). Riska samazināšanos novēroja 6 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas, tā saglabājās visu ārstēšanas laiku (vidējais ilgums: 18 mēneši). Nebivolola efekts nebija atkarīgs no vecuma, dzimuma vai kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) pētāmajā populācijā. Pozitīvais efekts uz visu cēloņu mirstību nesasniedza statistiskās ticamības robežskaitļus, salīdzinot ar placebo (absolūtā samazināšanās: 2,3%).

Nebivolola terapijas grupā novēroja pēkšņas nāves biežuma samazināšanos (4,1% pret 6,6%, relatīvais samazinājums par 38%).

Pētījumi ar dzīvniekiem *in vitro* un *in vivo* parādīja, ka nebivololam nepiemīt iekšēja simpatomimētiskā aktivitāte.

Pētījumi ar dzīvniekiem *in vitro* un *in vivo* parādīja, ka nebivololam farmakoloģiskās devās nepiemīt membrānas stabilizējoša iedarbība.

Veseliem brīvprātīgiem nebivolols būtiski neietekmēja maksimālo slodzes kapacitāti un izturību.

* 1. **Farmakokinētiskās īpašības**

Nebivolols ir lipofīlisks kardioselektīvs beta-blokators bez iekšējas simpatomimētiskās aktivitātes vai membrānas stabilizējošām īpašībām (l-enantiomērs). Tam piemīt no slāpekļa oksīda atkarīga vazodilatējošā iedarbība (d-enantiomērs).

Uzsūkšanās

Abi nebivolola enantiomēri ātri absorbējas, lietojot perorāli. Ēdiens neietekmē nebivolola absorbciju; nebivololu var lietot ēšanas laikā un tukšā dūšā.

Sadalījums

Plazmā abi nebivolola enantiomēri galvenokārt saistās ar albumīniem.

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

Izkliedes tilpums ir robežās no 10,1 līdz 39,4 l/kg.

Biotransformācija

Nebivolols plaši metabolizējas, daļa metabolītu ir aktīvi hidroksimetabolīti. Nebivolols metabolizējas alicikliskas un aromātiskas hidroksilācijas, N-dealkilācijas un glikuronizācijas ceļā; bez tam, veidojas hidroksimetabolītu glikuronīdi. Nebivolola metabolisms aromātiskas hidroksilācijas ceļā ir CYP2D6 atkarīgā ģenētiski oksidatīvā polimorfisma subjekts. Nebivolola perorālā biopieejamība pacientiem ar ātrā tipa metabolismu ir aptuveni 12% un faktiski pilnīga pacientiem ar lēnā tipa metabolismu. Stabila līdzsvara stāvoklī un šīs pašas devas līmenī neizmainīta nebivolola maksimālā plazmas koncentrācija pacientiem ar vāju metabolismu ir aptuveni 23 reizes augstāka nekā pacientiem ar izteiktu metabolismu. Runājot par neizmainītām zālēm plus aktīviem metabolītiem, maksimālās plazmas koncentrācijas atšķirība ir 1,3 līdz 1,4-kārtīga. Tā kā nebivolola metabolisms ir ļoti mainīgs, Nebivolol Orion deva jānosaka individuāli, atbilstoši katra pacienta specifiskajām vajadzībām: pacientiem ar vāju metabolismu var būt nepieciešamas zemākas devas.

Pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, kā arī pacientiem ar nieru un aknu mazspēju jāpielāgo deva (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Pacientiem ar ātru metabolismu nebivolola enantiomēru eliminācijas pusperiods ir apmēram 10 stundas. Pacientiem ar lēnu metabolismu eliminācijas pusperiods ir 3-5 reizes garāks. Pacientiem ar ātru metabolismu RSSS-enantiomēru līmenis plazmā ir nedaudz augstāks par SRRR-enantiomēru līmeni. Pacientiem ar lēnu metabolismu šī atšķirība ir lielāka. Pacientiem ar ātru metabolismu abu enantiomēru hidroksimetabolītu eliminācijas pusperiods ir apmēram 24 stundas, un apmēram divreiz garāks pacientiem ar lēnu metabolismu.

Stabils nebivolola plazmas līdzsvara stāvoklis vairumam subjektu (ar ātru metabolismu) tiek sasniegts 24 stundu laikā, hidroksimetabolītiem – dažu dienu laikā. Plazmas koncentrācija ir proporcionāla devai robežās no 1 līdz 30 mg. Vecums neietekmē nebivolola farmakokinētiku

Eliminācija

Vienu nedēļu pēc ieņemšanas 38% no devas ir izdalījusies urīnā un 48% - izkārnījumos. Neizmainīta nebivolola urīna ekskrēcija ir mazāka par 0,5% no devas.

* 1. **Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskos datos, balstoties uz konvencionāliem genotoksiciātes un kanceroģenēzes pētījumiem, īpaši riski cilvēkam nav konstatēti.

1. **FARMACIETISKĀ INFORMĀCIJA**
   1. **Palīgvielu saraksts**

Laktozes monohidrāts (*Lactose monohydrate*).

A tipa krospovidons (*Crospovidone type A*).

Poloksamērs 188 (*Poloxamer 188*).

Povidons K 30 (*Povidone K 30*).

Mikrokristāliskā celuloze (*Cellulose, microcrystalline*).

Magnija stearāts (*Magnesium stearate*).

* 1. **Nesaderība**

Nav piemērojama.

* 1. **Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

* 1. **Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30oC.

* 1. **Iepakojuma veids un saturs**

Tabletes pieejamas PVH/PE/PVDH/alumīnija blisteros pa 7, 10 un 14.

Iepakojuma lielumi:

*7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120 tabletes*

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

* 1. **Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

Nav īpašu prasību.

1. **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Somija

1. **REĢISTRĀCIJAS NUMURS**

07-0383

1. **REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 17. janvāris 2008

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 27. maijs 2013

1. **TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

09/2014