

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nebivolol Krka 5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 5,45 mg nebivolola hidrohlorīda, kas atbilst 5 mg nebivolola (*nebivololum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

Katra tablete satur 141,84 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Tabletes ir baltas līdz gandrīz baltas, apaļas, abpusēji izliektas, neapvalkotas, ar iespaidumu “5” vienā pusē un dalījuma līniju otrā pusē. Diametrs: 9 mm.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hipertensija

Esenciālās hipertensijas ārstēšana pieaugušiem.

Hroniska sirds mazspēja (HSM)

Stabilas vieglas un vidēji smagas hroniskas sirds mazspējas ārstēšana kombinācijā ar standarta terapiju gados vecākiem pacientiem ≥ 70 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Hipertensija

Pieaugušie

Dienas deva ir 5 mg (viena tablete), vēlams vienmēr vienā un tai pašā dienas laikā.

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

Kombinēšana ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem

Bēta blokatorus var lietot monoterapijā vai kombinācijās ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem. Līdz šim papildu antihipertensīvā iedarbība novērota tikai nebivololu kombinējot ar 12,5 - 25 mg hidrohlortiazīda.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru mazspēju ieteicamā sākuma deva ir 2,5 mg dienā. Nepieciešamības gadījumā

dienas devu var palielināt līdz 5 mg.

Aknu darbības traucējumi

Dati par lietošanu pacientiem ar aknu mazspēju vai aknu darbības traucējumiem ir nepietiekami. Tāpēc nebivolola lietošana šiem pacientiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Par 65 gadiem vecākiem pacientiem ieteicamā sākuma deva 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.

Pediatriskā populācija

Nav veikti pētījumi bērniem un pusaudžiem. Tādēļ lietošana bērniem un pusaudžiem nav ieteicama.

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 angiotensīna II antagonistiem, divu nedēļu laikā pirms ārstēšanas sākšanas ar nebivololu 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 (2 tabletes) 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.

Nieru darbības traucējumi

Viegla vai vidēji smaga nieru mazspēja 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.

Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar aknu mazspēju ir nepietiekami. Tāpēc nebivolola lietošana šiem pacientiem ir kontrindicēta.

Gados vecāki cilvēki

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

Pediatriskā populācija

Nav veikti pētījumi bērniem un pusaudžiem. Tādēļ lietošana bērniem un pusaudžiem nav ieteicama.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletes var lietot ēšanas laikā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām 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 bēta blokatori, nebivolols ir kontrindicēts šādos gadījumos:

- sinusa mezgla vājuma sindroms, arī sinuatriāla blokāde;
- 2. un 3. pakāpes AV blokāde (bez kardiostimulatora);
- bronhu spazmas un bronhiālā astma anamnēzē;
- neārstēta feohromocitoma;
- metabola acidoze;
- bradikardija (sirdsdarbības frekvence < 60 sitieniem minūtē pirms terapijas uzsākšanas);
- 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 bēta adrenoreceptoru antagonistiem kopumā.

Anestēzija

Bēta adrenoreceptoru blokāde mazina aritmiju risku ievadnarkozes un intubācijas laikā.

Ja bēta adrenoreceptoru blokāde tiek pārtraukta gatavojoties ķirurģiskai operācijai, bēta adrenoreceptoru antagonistu lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms tās.

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

Sirds un asinsvadu sistēma

Parasti bēta adrenoreceptoru antagonistus nedrīkst lietot pacientiem ar neārstētu sastrēguma sirds mazspēju (SSM), kamēr stāvoklis nav stabilizējies.

Pacientiem ar sirds išēmisko slimību ārstēšana ar bēta adrenoreceptoru antagonistiem jāpārtrauc pakāpeniski, t.i., 1 – 2 nedēļu laikā. Nepieciešamības gadījumā vienlaicīgi jāsāk aizstājterapija, lai novērstu stenokardijas paasinājumu.

Bēta adrenoreceptoru antagonisti var izraisīt bradikardiju. Ja pulss miera stāvoklī kļūst lēnāks par 50 – 55 sitieniem/min un/vai pacientam ir simptomi, kas liecina par bradikardiju, bēta adrenoreceptoru antagonistu deva ir jāsamazina.

Bēta adrenoreceptoru antagonisti 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 bēta blokatori palēnina impulsu pārvadi;
- pacientiem ar Princmetāla stenokardiju nebloķētas alfa receptoru noteiktās koronāro artēriju vazokonstrikcijas dēļ bēta adrenoreceptoru antagonisti var palielināt stenokardijas lēkmju biežumu un ilgumu.

Nebivolola kombinācija ar verapamila un diltiazema tipa kalcija kanāla antagonistiem, ar 1. klases antiaritmiskajiem līdzekļiem un ar centrālas darbības antihipertensīvām zālēm parasti nav ieteicama. Vairāk, lūdzu, lasiet 4.5. apakšpunktā.

Vielmaiņa un endokrīnā sistēma

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

Bēta blokatori var maskēt tahikardijas simptomu hipertireozes gadījumā. Pēkšņa lietošanas pārtraukšana var pastiprināt šo simptomus.

Elpošanas sistēma

Pacientiem ar hroniskām obstruktīvām plaušu slimībām bēta adrenoreceptoru antagonisti jālieto piesardzīgi, jo var pastiprināties elpceļu sašaurināšanās simptomi.

Citi brīdinājumi

Pacienti ar psoriāzi anamnēzē bēta adrenoreceptoru antagonistus drīkst lietot tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas.

Bēta adrenoreceptoru antagonisti 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.

Nebivolol Krka satur laktozi un nātriju

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

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Minētā mijiedarbība attiecas uz bēta adrenoreceptoru antagonistiem kopumā.

Kombinācijas, kas nav ieteicamas

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

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

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 frekvences palēnināšanās un sirds izsviedes samazināšanās, vazodilatācija) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēkšņa centrālas darbības antihipertensīvo līdzekļu lietošanas pārtraukšana, īpaši pirms bēta blokatora lietošanas pārtraukšanas, var palielināt "atsitiena hipertensijas" risku.

Uzmanīgi lietojamas kombinācijas

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

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

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

Baklofēns (miorelaksants), amifostīns (papildlīdzeklis, ārstējot ar antineoplastiskiem līdzekļiem): lietojot vienlaikus ar antihipertensīviem līdzekļiem, iespējama pastiprināta asinsspiediena pazemināšanās, tādēļ atbilstoši jāpielāgo antihipertensīvo līdzekļu deva.

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): vienlaicīga lietošana var pastiprināt bēta blokatoru hipotensīvo efektu (papildinoša iedarbība).

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

Simpatomimētiskie līdzekļi vienlaicīgas lietošanas gadījumā var darboties pretēji bēta adrenoreceptoru antaganostu darbībai. Bēta adrenerģiskie līdzekļi var nenoliedzami izraisīt simpatomimētisko līdzekļu alfa adrenerģisko darbību ar abiem - gan alfa, gan bēta 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 vienlaicīga lietošana var paaugstināt nebivolola līmeni plazmā, kas saistās ar palielinātu stipras bradikardijas un blakusparādību risku.

Cimetidīna vienlaicīga lietošana paaugstināja nebivolola līmeni plazmā, nemainot tā klīnisko iedarbību. Ranitidīna vienlaicīga lietošana neietekmēja nebivolola farmakokinētiku. Ja nebivololu lieto ēšanas laikā un antacīdo līdzekli starp ēdienreizēm, abas zāles var ordinēt vienlaikus.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nebivolola farmakoloģiskā iedarbība var izraisīt kaitīgu ietekmi uz grūtniecību un/vai augli, vai jaundzimušo. Bēta adrenoreceptoru blokatori pasliktina placentas apasiņošanu, kas var izraisīt augļa augšanas aizkavēšanos, intrauterīnu augļa bojāeju, spontānu abortu vai priekšlaicīgas dzemdības. Auglim un jaundzimušajam turklāt iespējamās blakusparādības (piem., hipoglikēmija un bradikardija). Ja nepieciešama ārstēšana ar bēta adrenoreceptoru blokatoriem, tad jāizvēlas selektīvie bēta1 adrenoreceptoru blokatori.

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

Barošana ar krūti

Pētījumos ar dzīvniekiem novērots, ka nebiolols izdalās pienā. Nav zināms, vai aktīvā viela izdalās mātes pienā cilvēkam. Vairums bēta blokatoru, it īpaši zāles ar lipofīlām īpašībām, kā nebiolols un tā aktīvie metabolīti, izdalās mātes pienā, kaut gan atšķirīgā daudzumā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tādēļ mātes, kas lieto nebiololu, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Nebivolols neietekmēja žurku fertilitāti, izņemot devas, kas vairākas reizes pārsniedza maksimālo cilvēkam ieteicamo devu, kad tika novērotas nevēlamas blakusparādības žurku un peļu tēviņu un mātīšu reproduktīvajos orgānos. Nebivolola ietekme uz cilvēka fertilitāti nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti pētījumi. Farmakodinamikas pētījumi liecina, ka nebiolols 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:

- Ļoti bieži ($\geq 1/10$)
- Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)
- Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)
- Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$)
- Ļoti reti ($< 1/10\ 000$)
- Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

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

	Bieži	Retāk	Ļoti reti	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi				angioedēma, paaugstināta jutība
Psihiskie traucējumi		nakts murgi, depresija		
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes, reibonis, parestēzija		sinkope	
Acu bojājumi		redzes traucējumi		
Sirds funkcijas traucējumi		bradikardija, sirds mazspēja, palēnināta AV vadīšana/AV blokāde		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipotensija, mijklibošana (pastiprināta)		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	elpas trūkums	bronhu spazmas		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	aizcietējums, slikta dūša, caureja	dispepsija, meteorisms, vemšana		
Ādas un zemādas audu bojājumi		nieze, eritematozi izsitumi	psoriāzes paasinājums	nātrene
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		impotence		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	nogurums, tūska			

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 ortostatisko 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 tūska ziņots 1,0% ar nebivololu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 0,2% pacientu, kas lietoja placebo.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Par nebivolola pārdozēšanu datu nav.

Simptomi

Bēta blokatoru pārdozēšanas simptomi ir bradikardija, hipotensija, bronhospazma 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 palikušo zāļu uzsūkšanos var novērst ar kuņģa skalošanu un aktivētās ogles un 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/plazmas aizstājēju ievadīšanu un nepieciešamības gadījumā ar katecholamīniem. Bēta blokējošo darbību var novērst, lēni intravenozi ievadot izoprenalīna hidrohlorīdu, sākot ar vidēji 5 µg/min, vai dobutamīnu, sākot ar 2,5 µg/min, līdz sasniegts vēlamais efekts.

Neefektivitātes gadījumos izoprenalīnu var kombinēt ar dopamīnu. Ja arī šādi nevar sasniegt vēlamo efektu, var apsvērt 50 – 100 µg/kg i.v. glikagona ievadīšanu. Nepieciešamības gadījumā injekcija jāatkārto vienas stundas laikā, ja nepieciešams, i.v. infūzijas veidā ievadot 70 µg/kg/h glikagona. Ārkārtējos gadījumos, kad bradikardiju nevar novērst ar zālēm, jāizmanto kardiostimulators.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Selektīvs bēta blokējošs līdzeklis.

ATĶ kods: C07AB12.

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Nebivolola vienreizējas un atkārtotas devas palēnina sirds darbību 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 asinsvadu pretestība. Neskatoties uz sirds darbības palēnināšanos, sirds izsviedes mazināšanās miera stāvoklī un slodzes laikā var nebūt izteikta palielinātā sirds kontrakcijas spēka dēļ. Šo hemodinamikas atšķirību, salīdzinājumā ar citiem bēta 1 receptoru antagonistiem, klīniskā nozīme nav pilnībā noskaidrota. Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu nebivolols pastiprina ar NO saistīto asinsvadu atbildes reakciju pret acetilholīnu (ACh), kas pacientiem ar endotēlija disfunkciju ir pavājināta.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Mirstības-saslimstības placebo kontrolētais pētījums tika veikts 2128 70 g. v. un vecākiem pacientiem (vecuma mediāna 75,2 gadi) ar stabilu hronisku sirds mazspēju un samazinātu kreisā kambara izviedes 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 (ilguma mediāna 18 mēneši). Nebivolola efektivitāte pētījuma grupā nebija atkarīga no vecuma, dzimuma vai sirds kreisā kambara izviedes frakcijas.

Ietekme uz visu cēloņu izraisīto mirstību nerasniedza statistisku ticamību 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.

Pieejamie preklīnisko un klīnisko pētījumu rezultāti hipertensijas pacientiem nav uzrādījuši, ka nebivolols negatīvi ietekmē erektilās funkcijas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašībasUzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas abi nebivolola enantiomēri ātri uzsūcas. Nebivolola uzsūkšanos neietekmē uztura uzņemšana; nebivololu var lietot gan ēšanas laikā, gan starp ēdienreizēm.

Biotransformācija

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 nebivolola deva vienmēr jāpielāgo pacienta individuālai nepieciešamībai, tādēļ lēnajiem metabolizētājiem varētu būt nepieciešama mazāka deva.

Eliminācija

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 drošumu

Preklīniskos standarta genotoksicitātes, toksiskas ietekmes uz reproduktivitāti un attīstību, un kancerogēnā potenciāla pētījumos nav atklāts īpašs risks cilvēkiem. Nevēlamā ietekme uz reproduktīvo funkciju tika novērota tikai pēc lielām devām, kas vairākas reizes pārsniedza maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Kukurūzas ciete
Kroskarmelozes nātrija sāls
Hidroksilpropilmetilceluloze
Polisorbāts 80
Mikrokristāliskā celuloze
Koloidālais 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

Blisteris (OPA/Al/PVH//Al)

Iepakojumā 14, 28, 30, 56, 90 un 100 tabletes, kastītē.

Blisteris (PVH/PVDH//Al)

Iepakojumā 14, 28, 30, 56, 90 un 100 tabletes, kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

19-0189

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 14. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 18. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2024

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu valsts aģentūras (www.zva.gov.lv) tīmekļa vietnē.