**ZĀĻU APRAKSTS**

1. **ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nebilet 5 mg tabletes

1. **KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Nebilet tabletē ir 5 mg nebivolola (*nebivololum*) - nebivolola hidrohlorīda veidā: 2,5 mg SRRR-nebivolola (jeb D-nebivolola) un 2,5 mg RSSS-nebivolola (jeb L-nebivolola).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: tabletē ir 141,75 mg laktozes monohidrāta (skatīt 4.4. un 6.1. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

1. **ZĀĻU FORMA**

Tablete.

Balta, apaļa tablete ar krustenisku dalījuma līniju.

Tableti var sadalīt 4 vienādās daļās.

1. **KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**
   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.

* 1. **Devas un lietošanas veids**

Devas

Hipertensija

*Pieaugušajiem*

Viena tablete (5 mg) dienā, 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 antihipertensīvajiem līdzekļiem*

Bēta blokatorus var lietot monoterapijā vai kombinācijās ar citiem antihipertensīvajiem līdzekļiem. Līdz šim papildu antihipertensīva iedarbība novērota 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 Nebiletlietošana šiem pacientiem ir kontrindicēta.

*Gados vecākiem cilvēkiem*

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.

*Pediatriskā populācija*

Nebilet drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Tādēļ šīs zāles 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 tūsku 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.

*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 ≥ 250 μmol/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 cilvēkiem*

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

*Pediatriskā populācija*

Nebilet drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Tādēļ šīs zāles bērniem un pusaudžiem nav ieteicams lietot.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletes var lietot ēšanas laikā.

* 1. **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, Nebilet 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 (pirms ārstēšanas uzsākšanas pulss lēnāks par 60 reizēm/min),

- hipotensija (sistoliskais asinsspiediens < 90 mmHg),

- smagi perifērās asinsrites traucējumi.

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

Skatīt arī 4.8. apakšpunktu „Nevēlamās blakusparādības”.

Šie brīdinājumi un norādījumi attiecas uz bēta blokatoriem kopumā.

*Anestēzija*

Bēta adrenoreceptoru blokāde mazina aritmiju risku ievadnarkozes un intubācijas laikā. Ja bēta adrenoreceptoru blokāde tiek pārtraukta gatavojoties ķirurģiskai operācijai, bēta blokatora 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 blokatorus nedrīkst lietot pacientiem ar neārstētu sastrēguma sirds mazspēju (SSM), kamēr stāvoklis nav stabilizējies.

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

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

Bēta 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 bēta blokatori palēnina impulsu pārvadi;

- pacientiem ar Princmetāla stenokardiju nebloķētas alfa receptoru noteiktās koronāro artēriju vazokonstrikcijas dēļ bēta 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).

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

*Elpošanas sistēma*

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

*Citi brīdinājumi*

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

Bēta 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 pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

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

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Minētā mijiedarbība attiecas uz bēta blokatoriem kopumā.

Kombinācijas, kas nav ieteicamas

*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 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 (sirdsdarbības 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 “rikošeta hipertensijas” risku.

Uzmanīgi lietojamas kombinācijas

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

*Anestēzijas līdzekļi – halogenētie ogļūdeņraži:* bēta blokatoru 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 Nebilet.

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

*Baklofēns (miorelaksants) un 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):* vienlaikus 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 blokatoru 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 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 Nebiletlieto 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 nebivolola vienlaikus lietošana neietekmēja nebivolola farmakokinētiku. Nebivolols neietekmē varfarīna farmakokinētiku un farmakodinamiku.

* 1. **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 iespējamas blakusparādības (piemēram, 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 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. Hipoglikēmijas un bradikardijas simptomus parasti novēro pirmajās 3 dienās.

Barošana ar krūti

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

* 1. **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.

* 1. **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  (≥1/100 līdz <1/10) | Retāk sastopamas blakusparādības  (≥1/1000 līdz <1/100) | Ļoti reti sastopamas blakusparādības (<1/10000) | Biežums nav zināms |
| Imūnās sistēmas traucējumi |  |  |  | Angioedēma, hipersensitivitāte |
| Psihiskie traucējumi |  | Nakts murgi, depresija |  |  |
| Nervu sistēmas traucējumi | Galvassāpes, reibonis, parestēzija |  | Ģībonis |  |
| 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 | Aizdusa | Bronhospazmas |  |  |
| 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 |  |  |  |

Lietojot dažus bēta adrenerģiskus antagonistus, novērotas arī šādas blakusparādības: halucinācijas, psihozes, apjukums, aukstas/cianotiskas ekstremitātes, Reino fenomens, 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 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 tūsku 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 ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.   
Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv/../?id=613&sa=613&top=3).

* 1. **Pārdozēšana**

Par Nebilet pārdozēšanu datu nav.

*Simptomi*

Bēta 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 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 vai plazmas aizstājēju ievadīšanu un nepieciešamības gadījumā ar kateholamīniem. Bēta bloķējošo 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.

1. **FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**
   1. **Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Selektīvs bēta adrenoreceptoru blokators.

ATĶ kods: C07AB12.

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 asinsvadus 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 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, 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.

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 izsviedes frakciju vai bez tās (vidējā KKIF 36 + 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 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.

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

* 1. **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.

* 1. **Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par genotoksicitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Nevēlamā ietekme uz reproduktīvo funkciju tika novērota tikai pēc lielām devām, kas vairākas reizes pārsniedza maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

1. **FARMACEITISKā INFORMāCIJA**
   1. **Palīgvielu saraksts**

Polisorbāts 80 (E433)

Hipromeloze (E464)

Laktozes monohidrāts

Kukurūzas ciete

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Mikrokristāliska celuloze (E460)

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551)

Magnija stearāts (E572)

* 1. **Nesaderība**

Nav piemērojama.

* 1. **Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

* 1. **Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

* 1. **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.

* 1. **Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

1. **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Luksemburga

1. **reģistrācijas APLIECĪBAS numurs(-I)**

98-0344

1. **PIRMĀS reģistrācijas/pārreģistrācijas datums**

Reģistrācijas datums: 1998. gada 16. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 14. jūlijs

1. **teksta pārskatīšanas datums**

11/2021