# 1. A GYÓGYSZER NEVE

Nebivolol Egis 5 mg tabletta

# 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg nebivololnak megfelelő 5,45 mg nebivolol‑hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

145,0 mg laktóz‑monohidrátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

# 3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Kerek, fehér, vékony, mindkét oldalán domború felületű, bevonat nélküli, egyik oldalán a bemetszés két oldalán bemetszett „N” és „L” jelöléssel ellátott, másik oldalán sima tabletta.

A tabletta egyenlő adagokra osztható.

# 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

## 4.1 Terápiás javallatok

Hypertonia

Esszenciális hypertonia kezelése.

Krónikus szívelégtelenség

Stabil, enyhe, illetve középsúlyos krónikus szívelégtelenség kezelése a standard terápia kiegészítéseként idős (≥ 70 év) betegeknél.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Hypertonia

*Felnőttek*

A dózis napi 5 mg (egy tabletta), amit lehetőség szerint a nap ugyanazon szakában kell bevenni.

A vérnyomáscsökkentő hatás 1‑2 hetes kezelés után észlelhető. Esetenként az optimális hatás csak 4 hét után érhető el.

*Egyidejű alkalmazás egyéb antihipertenzív gyógyszerekkel*

A béta‑blokkolók alkalmazhatók önmagukban vagy egyéb antihipertenzív szerekkel egyidejűleg. Ezidáig additív vérnyomáscsökkentő hatást csak akkor figyeltek meg, amikor a nebivololt 12,5‑25 mg hidroklorotiaziddal kombinálták.

*Veseelégtelenségben szenvedő betegek*

Veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén az ajánlott kezdő dózis napi 2,5 mg. Szükség esetén a napi dózis 5 mg‑ig emelhető.

*Májelégtelenségben szenvedő betegek*

Májelégtelenségben szenvedő vagy károsodott májfunkciójú betegekkel kapcsolatosan kevés adat áll rendelkezésre, ezért a Nebivolol Egis 5 mg tabletta alkalmazása ezeknél a betegeknél ellenjavallt.

*Idősek*

65 év feletti betegek esetén az ajánlott kezdő dózis napi 2,5 mg. Szükség esetén a napi dózis 5 mg‑ig emelhető. Azonban, mivel a 75 év feletti betegek körében kevés a tapasztalat, ebben a korcsoportban körültekintéssel kell eljárni és a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

*Gyermekek és serdülők*

Az 5 mg nebivololt tartalmazó tabletta biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Ennek megfelelően gyermekek és serdülők esetében alkalmazása nem javasolt.

Krónikus szívelégtelenség

Stabil, krónikus szívelégtelenség kezelését az egyénre szabott, optimális fenntartó adag eléréséig a dózis fokozatos, lépésenkénti emelésével szabad csak elkezdeni.

A kezelést megelőző 6 hétben a betegek szívelégtelenségének stabil állapotban kell lennie, akut szívelégtelenség-epizódok előfordulása nélkül. Tanácsos, hogy a kezelőorvos a krónikus szívelégtelenség kezelésében kellő tapasztalattal rendelkezzen.

A cardiovascularis gyógyszereket, például diuretikumokat és/vagy digoxint és/vagy ACE‑gátlókat és/vagy angiotenzin II-antagonistákat szedő betegeknél ezeknek a gyógyszereknek az adagolását két héttel a Nebivolol Egis 5 mg tablettával történő kezelés megkezdése előtt stabilizálni kell.

A kezdeti, fokozatos dózisemelést a következő lépésekben, 1‑2 hetes időközönként kell végezni, a beteg tolerabilitásától függően: 1,25 mg nebivolol, ami napi 1×2,5 mg‑ra, utána napi 1×5 mg‑ra, majd napi 1×10 mg‑ra emelhető. A maximális ajánlott adag 10 mg nebivolol, naponta egyszer.

A kezelés megkezdését és minden dózisemelést tapasztalt orvos legalább 2 órás felügyelete mellett kell végezni, a stabil klinikai állapot (különös tekintettel a vérnyomásra, szívfrekvenciára, átvezetési zavarokra, szívelégtelenség rosszabbodásának tüneteire) fenntartásának biztosítása érdekében.

A nemkívánatos hatások előfordulása miatt lehetséges, hogy nem minden beteget lehet a maximális javasolt adaggal kezelni. Amennyiben szükséges, a már elért adag is lépésről‑lépésre csökkenthető, majd szükség szerint újra emelhető.

A dózisbeállítás ideje alatt, a szívelégtelenség rosszabbodása vagy intolerancia esetén javasolt először a nebivolol adagját csökkenteni, vagy szükség esetén (súlyos hypotonia, a szívelégtelenség akut tüdőödémával járó súlyosbodása, cardiogen shock, tüneteket okozó bradycardia vagy AV‑blokk) az adagolást azonnal leállítani.

A stabil krónikus szívelégtelenség nebivolollal történő kezelése általában hosszú távú terápiát jelent.

A nebivolol-kezelést nem javasolt hirtelen abbahagyni, mivel ez a szívelégtelenség átmeneti rosszabbodásához vezethet. Ha a kezelés megszakítása válik szükségessé, akkor az adagot hetente felezve, fokozatosan kell csökkenteni.

*Veseelégtelenségben szenvedő betegek*

Enyhe‑középsúlyos veseelégtelenségben az adagolás módosítása nem szükséges, mivel a maximális tolerálható dózis megállapítása egyéni beállítással történik. Súlyos veseelégtelenségben (szérum kreatininszint ≥ 250 mikromol/l) szenvedő betegekkel kapcsolatban nincs tapasztalat, ezért a nebivolol alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt.

*Májelégtelenségben szenvedő betegek*

Mivel májelégtelenségben történő alkalmazásról adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésre, a Nebivolol Egis 5 mg tabletta alkalmazása ebben a betegcsoportban ellenjavallt.

*Idősek*

Az adagolás módosítása nem szükséges, mivel a maximális tolerálható dózis megállapítása egyéni beállítással történik.

*Gyermekek és serdülők*

Az 5 mg nebivololt tartalmazó tabletta biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Ennek megfelelően gyermekek és serdülők esetében alkalmazása nem javasolt. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A tabletta étkezés közben is bevehető.

## 4.3 Ellenjavallatok

* A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 6.1 pont).
* Májelégtelenség vagy károsodott májfunkció.
* Akut szívelégtelenség, cardiogen sokk, illetve intravénás inotróp terápiát igénylő dekompenzált szívelégtelenség epizódok.

Ezen kívül, mint egyéb béta-blokkolók esetében, a nebivolol adása kontraindikált:

* Sick sinus szindróma, beleértve a sinuatrialis blokkot.
* Másod‑ és harmadfokú AV‑blokk (pacemaker nélkül).
* Asthma bronchiale vagy krónikus obstruktív tüdőbetegség az anamnézisben.
* Kezeletlen pheochromocytoma.
* Metabolikus acidózis.
* Bradycardia (a kezelés elkezdése előtti szívfrekvencia < 60/perc).
* Hypotonia (a szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm).
* Súlyos perifériás keringészavar.

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Lásd még 4.8 pont.

Az alábbi figyelmeztetések és óvintézkedések általánosságban vonatkoznak a béta‑adrenerg‑antagonistákra, amelyek közé a nebivolol is tartozik.

*Anesztézia*

A béta‑blokkolók folyamatos adása csökkenti az arrhythmiák kockázatát az anesztézia bevezetése és az intubáció alatt. Ha a műtéti előkészítés során a béta‑blokkolók adását megszakítják, akkor a béta‑adrenerg-antagonista adását legalább 24 órával a műtét előtt kell felfüggeszteni.

Körültekintően kell eljárni bizonyos, szívizom‑depressziót okozó anesztetikumok esetén. A beteg vagus‑reakcióját atropin intravénás adásával lehet kivédeni.

*Cardiovascularis betegségek*

A béta‑adrenerg-antagonisták általában nem alkalmazhatók kezeletlen kongesztív szívelégtelenségben, hacsak a betegek állapotát nem stabilizálják.

Coronaria‑betegségben szenvedő betegeknél a béta‑adrenerg-antagonista-kezelést csak fokozatosan, azaz 1‑2 hét alatt szabad abbahagyni. Szükség esetén, ezzel egy időben, helyettesítő terápiát kell kezdeni az angina pectoris súlyosbodásának elkerülésére.

A béta‑adrenerg-antagonisták bradycardiát idézhetnek elő: ha a beteg nyugalmi pulzusszáma 50‑55/perc alá esik, és/vagy a beteg bradycardiára utaló tüneteket tapasztal, akkor az adagot csökkenteni kell.

A béta‑adrenerg-antagonistákat körültekintően kell alkalmazni:

* perifériás keringési zavarban szenvedő betegek esetén (Raynaud‑kór vagy ‑szindróma, claudicatio intermittens), mivel ezek a zavarok súlyosbodhatnak;
* első fokú atrioventricularis blokk esetén, a béta‑blokkolók átvezetési időre gyakorolt negatív hatása miatt;
* Prinzmetal‑anginás betegek esetén, az alfa‑receptorokon keresztül kiváltott coronaria‑vazokonstrikció ellensúlyozásának elmaradása miatt: a béta‑adrenerg-antagonisták növelhetik az anginás rohamok gyakoriságát és időtartamát.

A nebivolol kombinációja verapamil-, illetve diltiazem-típusú kalciumcsatorna-blokkolókkal, I. osztályba tartozó antiaritmiás gyógyszerekkel és centrális hatású vérnyomáscsökkentő szerekkel általában nem javasolt (részletekért lásd 4.5 pont).

*Anyagcsere‑/endokrin betegségek*

A nebivolol diabeteses betegekben nem befolyásolja a vércukorszintet. Diabeteses betegek kezelésekor mégis körültekintően kell eljárni, mivel a nebivolol elfedheti a hypoglykaemia bizonyos tüneteit (tachycardia, palpitatio).

Hyperthyreosisban a béta‑adrenerg-blokkolók elfedhetik a tachycardiás tüneteket. A kezelés hirtelen abbahagyása fokozhatja a tüneteket.

*Légzőszervi betegségek*

Krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegeknél a béta‑adrenerg-antagonistákat kellő körültekintéssel kell alkalmazni, mert súlyosbíthatják a légutak szűkületét.

*Egyéb betegségek*

Azok a betegek, akiknek az anamnézisében psoriasis szerepel, a béta‑adrenerg-antagonistákat csak gondos mérlegelés után szedhetik.

A béta‑adrenerg-antagonisták fokozhatják az allergénekkel szembeni érzékenységet és az anaphylaxiás reakciók súlyosságát.

A béta‑blokkolók ritkán csökkenthetik a könnytermelést.

A krónikus szívelégtelenség nebivolollal történő kezelése rendszeres orvosi ellenőrzést tesz szükségessé. Az adagolás és az alkalmazás módja a 4.2 pontban található. A kezelés nem szakítható meg hirtelen, hacsak nem feltétlenül szükséges. További információk a 4.2 pontban találhatók.

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz‑galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

## 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás kölcsönhatások

A következő kölcsönhatások a béta-adrenerg-antagonistákra általánosságban vonatkoznak.

*Nem javasolt kombinációk:*

*I. osztályba tartozó antiaritmiás szerek (kinidin, hidrokinidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid*, *lidokain, mexiletin, propafenon):* fokozódhat ezeknek a szereknek az atrioventricularis átvezetési időre kifejtett hatása, illetve a negatív inotróp hatásuk (lásd 4.4 pont).

*Verapamil-/diltiazem-típusú kalciumcsatorna-blokkolók*: negatív hatást fejtenek ki a kontraktilitásra és az atrioventricularis átvezetésre. Verapamil intravénás adása, a béta‑blokkoló-kezelésben részesülő betegek esetében jelentős hypotonia, illetve atrioventricularis blokk kialakulásához vezethet (lásd 4.4 pont).

*Centrális hatású antihipertenzív szerek (klonidin, guanfacin, moxonidin, metildopa, rilmenidin):* az egyidejűleg alkalmazott centrális hatású vérnyomáscsökkentők súlyosbíthatják a szívelégtelenséget a központi szimpatikus tónus csökkentésével (a szívfrekvencia és a perctérfogat csökkenése, értágulat) (lásd 4.4 pont). Ezen hatóanyagok szedésének hirtelen elhagyása (különösen a béta‑blokkoló-kezelés abbahagyása előtt) fokozhatja a „rebound hypertonia” kialakulásának kockázatát.

*Körültekintést igénylő kombinációk:*

*III. osztályba tartozó antiaritmiás szerek (amiodaron):* az atrioventricularis átvezetési időre gyakorolt hatás fokozódhat.

*Inhalatív, halogenizált anesztetikumok*: a béta‑adrenerg-antagonisták és anesztetikumok együttes alkalmazása csökkentheti a reflex‑tachycardiát, és növelheti a hypotonia kockázatát (lásd 4.4 pont). Általában véve kerülendő a béta‑blokkoló-kezelés hirtelen abbahagyása. Az aneszteziológust tájékoztatni kell, ha a beteg Nebivolol Egis 5 mg tablettát szed.

*Inzulin és orális antidiabetikumok:* bár a nebivolol nem befolyásolja a glükózszintet, egyidejű alkalmazása a hypoglykaemia bizonyos tüneteit (palpitáció, tachycardia) elfedheti.

*Baklofén (görcsoldó), amifosztin (antineoplasztikus adjuváns szer):* vérnyomáscsökkentőkkel történő egyidejű alkalmazásuk valószínűleg fokozza a vérnyomásesést, ezért a vérnyomáscsökkentő gyógyszer adagolását ennek megfelelően kell módosítani.

*Meflokin (maláriaellenes gyógyszer):* elméletileg a béta‑adrenerg-blokkolókkal történő egyidejű alkalmazása hozzájárulhat a QTc‑távolság megnyúlásához.

*Mérlegelést igénylő kombinációk:*

*Digitálisz‑glikozidok*: együttes alkalmazásuk növelheti az atrioventricularis átvezetési időt. A nebivolollal végzett klinikai vizsgálatok nem szolgáltattak kölcsönhatásra utaló klinikai bizonyítékot. A nebivolol nem befolyásolja a digoxin kinetikáját.

*Dihidropiridin-típusú kalciumantagonisták (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin):* együttes alkalmazásuk növelheti a hypotonia kockázatát, valamint szívelégtelenségben szenvedő betegeknél nem zárható ki a fokozott kockázata annak, hogy a szív pumpafunkciója tovább romlik.

*Antipszichotikumok, antidepresszánsok (triciklusos antidepresszánsok, barbiturátok és fenotiazinok):* együttes alkalmazásuk fokozhatja a béta‑blokkolók vérnyomáscsökkentő hatását (additív hatás).

*Nem‑szteroid gyulladásgátlók (NSAID):* nem befolyásolják a nebivolol vérnyomáscsökkentő hatását.

*Szimpatomimetikus szerek*: együttes alkalmazásuk közömbösítheti a béta‑adrenerg-antagonisták hatását. Béta‑adrenerg szerek (melyek alfa‑ és béta‑adrenerg hatással egyaránt rendelkező szimpatomimetikus szerek) alkalmazása egy nem ellensúlyozott alfa‑adrenerg aktivitást eredményezhet (ami hypertonia, súlyos bradycardia és szívblokk kockázatával jár).

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Mivel a nebivolol metabolizmusában a CYP2D6 izoenzim is részt vesz, ezért az ezt az enzimet gátló hatóanyagokkal – különösképpen a paroxetinnel, fluoxetinnel, tioridazinnel és kinidinnel – történő együttes alkalmazás a nebivolol plazmaszintjének emelkedéséhez vezethet, ami fokozhatja a súlyos bradycardia és mellékhatások előfordulásának kockázatát.

A cimetidin egyidejű alkalmazása növelte a nebivolol plazmaszintjét, a klinikai hatás módosulása nélkül. A ranitidin egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a nebivolol farmakokinetikáját. Amennyiben a beteg a Nebivolol Egis 5 mg tablettát az étkezés során, az antacidumot pedig az étkezések között veszi be, a két kezelés egyidejűleg is rendelhető.

A nebivolol és nikardipin együttes adásakor mindkét gyógyszer plazmaszintje enyhén megemelkedett, a klinikai hatásuk módosulása nélkül. Alkohollal, furoszemiddel vagy hidroklorotiaziddal együttesen alkalmazva a nebivolol farmakokinetikája nem változott. A nebivolol nem befolyásolja a warfarin farmakokinetikáját és farmakodinámiáját.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A nebivololnak káros farmakológiai hatásai lehetnek a terhességre és/vagy a magzatra/újszülöttre. A béta‑adrenerg-blokkolók általában csökkentik a placentalis perfúziót, ami a növekedés visszamaradásához, intrauterin magzati elhaláshoz, vetéléshez és koraszüléshez vezethet. A magzatnál és újszülöttnél mellékhatások jelentkezhetnek (például hypoglykaemia és bradycardia). Amennyiben béta‑adrenerg-blokkolókkal történő kezelés szükséges, akkor előnyben részesítendők a szelektív béta**1**‑adrenoreceptor-blokkolók.

A nebivololt a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben. Ha a nebivolol-kezelést szükségesnek tartják, akkor az uteroplacentalis véráramlást és a magzat növekedését rendszeresen ellenőrizni kell. A terhességre vagy a magzatra gyakorolt káros hatás esetén alternatív kezelés alkalmazását kell mérlegelni. Az újszülöttet szoros megfigyelés alatt kell tartani. A hypoglykaemia és a bradycardia tünetei rendszerint az első 3 napon belül várhatók.

Szoptatás

Állatkísérletekben kimutatták, hogy a nebivolol kiválasztódik az anyatejbe. Nem ismeretes, hogy a gyógyszer kiválasztódik‑e az emberi anyatejbe. A legtöbb béta‑blokkoló, különösen a lipofil vegyületek, mint például a nebivolol és annak aktív metabolitjai, változó mértékben választódnak ki az anyatejbe. Az újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért a nebivololt szedő anyák nem szoptathatnak.

Termékenység

A nebivolol nem befolyásolta a patkányok termékenységét, kivéve a maximális ajánlott humán dózis többszörösét alkalmazva, amelynél hím és nőstény patkányok és egerek nemi szerveire gyakorolt mellékhatásokat figyeltek meg. A nebivolol hatása az emberi termékenységre nem ismert.

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

Farmakodinámiás vizsgálatok kimutatták, hogy a nebivolol nem befolyásolja a pszichomotoros funkciókat. A betegek egy része ‑ főként a vérnyomáscsökkenés következtében – mellékhatásokat észlelhet, például szédülést vagy ájulást (lásd 4.8 pont). Amennyiben ezek előfordulnak, tartózkodni kell a gépjárművezetéstől és az éberséget igénylő egyéb tevékenységektől. Ezek a hatások nagyobb valószínűséggel jelentkeznek a kezelés megkezdését vagy az adag emelését követően.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A nemkívánatos hatások előfordulási gyakoriságának osztályozásához az alábbi terminológiát alkalmazzuk:

Nagyon gyakori (≥ 1/10)

Gyakori (≥ 1/100 ‑ < 1/10)

Nem gyakori (≥ 1/1000 ‑ < 1/100)

Ritka (≥ 1/10 000 ‑ < 1/1000)

Nagyon ritka (< 1/10 000)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

A hypertonia, illetve krónikus szívelégtelenség esetén előforduló nemkívánatos események a különböző alapbetegségek miatt külön‑külön kerülnek felsorolásra.

Hypertonia

A jelentett mellékhatások, amelyek általában enyhék‑középsúlyosak voltak, az alábbi táblázatban, szervrendszerenként osztályozva és gyakorisági kategóriák szerint kerültek felsorolásra:

| **SZERVRENDSZER** | **Gyakori** | **Nem gyakori** | **Nagyon ritka** | **Nem ismert** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek |  |  |  | angioneuroticus oedema és túlérzékenység |
| Pszichiátriai kórképek |  | rémálmok,  depresszió |  |  |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | fejfájás,  szédülés,  paraesthesia |  | syncope |  |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek |  | látásromlás |  |  |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek |  | bradycardia, szívelégtelenség, lassult AV-vezetés/AV‑blokk |  |  |
| Érbetegségek és tünetek |  | hypotonia,  claudicatio intermittens (súlyosbodása) |  |  |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | dyspnoe | bronchospasmus |  |  |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | obstipatio, hányinger, diarrhoea | dyspepsia, flatulentia, hányás |  |  |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei |  | pruritus, erythemás bőrkiütés | a psoriasis súlyosbodása | urticaria |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek |  | impotencia |  |  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | fáradtság, ödéma |  |  |  |

Egyes béta‑adrenerg-antagonisták esetén az alábbi mellékhatásokról is beszámoltak: hallucinációk, pszichózisok, zavartság, hideg/cyanoticus végtagok, Raynaud‑jelenség, szemszárazság, valamint a praktolol‑típusú oculo‑mucocutan toxicitás.

Krónikus szívelégtelenség

A krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél észlelt mellékhatásokkal kapcsolatos adatok egy placebokontrollos klinikai vizsgálatból származnak, amelybe 1067 nebivololt szedő és 1061 placebót szedő beteget vontak be. Ebben a vizsgálatban a nebivololt szedő betegek közül összesen 449 (42,1%) számolt be legalább esetlegesen oki összefüggést mutató mellékhatásokról, a placebót kapó 334 (31,5%) beteggel szemben. A nebivolollal kezelt betegeknél a leggyakoribb mellékhatások a bradycardia és a szédülés voltak, mindkettő a betegek körülbelül 11%‑ánál jelentkezett. Gyakoriságuk a placebót kapó betegek körében körülbelül 2% volt a bradycardia, illetve 7% a szédülés esetében.

A következő előfordulási gyakoriságokat jelentették azon (a gyógyszerrel legalább esetlegesen összefüggésben levő) mellékhatások esetében, amelyeket a krónikus szívelégtelenség kezelése szempontjából különösen jelentősnek véltek:

* A szívelégtelenség súlyosbodása a nebivolollal kezelt betegek 5,8%‑ánál jelentkezett, a placebót kapó betegek 5,2%‑ával szemben.
* Posturalis hypotoniát a nebivolollal kezelt betegek 2,1%‑ánál jelentettek, a placebót kapó betegek 1,0%‑ával szemben.
* Gyógyszer‑intolerancia a nebivolollal kezelt betegek 1,6%‑ánál jelentkezett, a placebót kapó betegek 0,8%‑ával szemben.
* Elsőfokú atrioventricularis blokk a nebivolollal kezelt betegek 1,4%‑ánál jelentkezett, a placebót kapó betegek 0,9%‑ával szemben.
* Alsó végtagi ödémát a nebivolollal kezelt betegek 1,0%‑ánál jelentettek, a placebót kapó betegek 0,2%‑ával szemben.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

Nincs adat a nebivolol túladagolására vonatkozóan.

*Tünetek*

A béta‑blokkolók túladagolásának tünetei: bradycardia, hypotonia, bronchospasmus és akut szívelégtelenség.

*Kezelés*

Túladagolás vagy túlérzékenység esetén a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani, és intenzív osztályon kell kezelni. A vércukorszintet ellenőrizni kell. A tápcsatornában még jelen lévő bármilyen gyógyszermaradvány felszívódása gyomormosással, aktív orvosi szén és hashajtó adásával előzhető meg. Mesterséges lélegeztetés válhat szükségessé. A bradycardiát vagy a fokozott vagus‑reakciókat atropin vagy metilatropin adásával kell kezelni. A hypotoniát és a sokkot plazma, illetve plazmapótszerek, és szükség esetén katekolaminok adásával kell kezelni. A béta‑blokkoló hatás körülbelül 5 mikrogramm/perc kezdő dózisban adott izoprenalin‑hidroklorid vagy 2,5 mikrogramm/perc kezdő adagban adott dobutamin lassú, intravénás, a kívánt hatás eléréséig tartó adásával közömbösíthető. Refrakter esetekben az izoprenalin dopaminnal kombinálható. Ha a kívánt hatás ezzel sem érhető el, 50‑100 mikrogramm/kg glükagon intravénás alkalmazása mérlegelhető. Szükség esetén az injekciót egy órán belül meg lehet ismételni, amit – ha kell – 70 mikrogramm/kg/óra adagban adott glükagon intravénás infúziója követhet. Terápiarezisztens bradycardia extrém eseteiben pacemakert lehet behelyezni.

# 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

## 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szelektív béta‑receptor blokkolók. ATC kód: C07A B12

A nebivolol két enantiomer, az SRRR‑nebivolol (vagy d‑nebivolol) és az RSSS‑nebivolol (vagy l‑nebivolol) racém elegye. Két farmakológiai hatása van:

* Kompetitív és szelektív béta‑receptor-antagonista: ez a hatás az SRRR‑enantiomernek (d‑enantiomer) tulajdonítható.
* Enyhe értágító tulajdonsággal bír az L‑arginin/nitrogén‑oxid anyagcsere útvonalra gyakorolt hatása következtében.

A nebivolol egyszeri és ismételt adagjai mind nyugalomban, mind terhelés alatt csökkentik a szívfrekvenciát és a vérnyomást, normotenziós egyéneknél és hypertoniás betegeknél egyaránt. Az antihipertenzív hatás krónikus kezelés alatt végig megmarad.

Terápiás adagokban a nebivololnak nincs alfa‑adrenerg-antagonista hatása.

Hypertoniás betegek nebivolollal történő akut és krónikus kezelése alatt a szisztémás vascularis rezisztencia csökken. A szívfrekvencia csökkenése ellenére nyugalomban és fizikai terhelés alatt a perctérfogat csökkenése korlátozott mértékű lehet, a pulzustérfogat növekedésének köszönhetően. Ezeknek az egyéb béta**1**‑receptor-antagonistáktól eltérő hemodinamikai hatásoknak a klinikai jelentősége még nem teljesen tisztázott.

Hypertoniás betegekben a nebivolol fokozza az acetilkolinra (ACh) adott, NO‑mediált, endothel‑diszfunkciós betegekben csökkent vascularis választ.

Egy morbiditást‑mortalitást értékelő, placebokontrollos kísérletbe 2128, 70 évet betöltött (életkor medián értéke: 75,2 év), stabil, krónikus szívelégtelenségben szenvedő, csökkent vagy normális bal kamra ejekciós frakciójú (átlagos LVEF: 36 ± 12,3%, a következő megoszlásban: a betegek 56%‑ánál 35% alatti, 25%‑ánál 35% és 45% közötti, 19%‑ánál 45% feletti LVEF) beteget, átlagosan 20 hónapos utánkövetéssel vontak be. A standard terápia mellett alkalmazott nebivolol szignifikánsan meghosszabbította a halálig, illetve a cardiovascularis okok miatt szükségessé váló kórházi felvételig eltelt időszakot (elsődleges hatékonysági végpont), a relatív kockázat 14%‑os csökkenése mellett (abszolút csökkenés: 4,2%). Ez a kockázatcsökkenés 6 hónapos kezelés után alakult ki, és a kezelés teljes ideje alatt fennmaradt (medián időtartam: 18 hónap). A nebivolol hatása független volt a vizsgált populáció életkorától, nemétől vagy bal kamrai ejekciós frakciójától. A placebóhoz viszonyított, bármilyen okból bekövetkezett halálozás csökkenésére gyakorolt kedvező hatás nem érte el a statisztikailag szignifikáns szintet (abszolút csökkenés: 2,3%).

A nebivolollal kezelt betegeknél a hirtelen halálesetek számának csökkenését észlelték (4,1% a 6,6%‑kal szemben, 38%‑os relatív csökkenés).

*In vitro* és *in vivo* állatkísérletekben a nebivololnak nem volt intrinsic szimpatomimetikus hatása.

*In vitro* és *in vivo* állatkísérletekben a farmakológiai adagokban alkalmazott nebivololnak nem volt membránstabilizáló hatása.

Egészséges önkénteseknél a nebivololnak nem volt jelentős hatása a maximális terhelhetőségi kapacitásra vagy az állóképességre.

Hypertoniás betegek esetében a rendelkezésre álló preklinikai és klinikai adatok nem mutatták ki, hogy a nebivolol káros hatással lenne a merevedési funkcióra.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

*Per os* alkalmazást követően a nebivolol mindkét enantiomerje gyorsan felszívódik. A nebivolol felszívódását az étkezés nem befolyásolja. A nebivolol étkezéssel együtt vagy attól függetlenül is bevehető.

A nebivolol nagymértékben, részben aktív hidroxi‑metabolitokká metabolizálódik. A nebivolol aliciklikus és aromás hidroxiláció, N‑dealkiláció és glükuronidáció útján metabolizálódik. Ezen felül a hidroxi‑metabolitok is glükuronidáción esnek át. A nebivolol aromás hidroxiláció útján történő metabolizmusát CYP2D6‑függő, genetikai oxidatív polimorfizmus határozza meg. A szájon át alkalmazott nebivolol biohasznosulása átlagosan 12%‑os a gyorsan metabolizáló, és csaknem teljes a lassan metabolizáló betegekben. Dinamikus egyensúlyi állapotban és azonos dózisszinten a változatlan nebivolol csúcskoncentrációja a plazmában körülbelül 23‑szor magasabb a gyengén, mint az extenzíven metabolizálóknál. A változatlan gyógyszer és az aktív metabolitok együttes figyelembevételekor a plazma csúcskoncentrációk különbsége 1,3‑1,4‑szeres. A metabolizmus sebességében mutatkozó különbségek miatt a Nebivolol Egis 5 mg tabletta dózisát mindig a beteg egyéni igényei szerint kell beállítani: ezért a gyengén metabolizálóknál kisebb dózisok válhatnak szükségessé.

Gyorsan metabolizáló betegeknél a nebivolol enantiomerek eliminációs felezési ideje átlagosan 10 óra. Lassan metabolizálóknál ez 3‑5‑ször hosszabb. Gyorsan metabolizálóknál az RSSS‑enantiomer plazmaszintje kissé magasabb, mint az SRRR‑enantiomeré. Lassan metabolizálóknál ez a különbség nagyobb. Gyorsan metabolizálóknál mindkét enantiomer hidroxi‑metabolitjainak eliminációs felezési ideje körülbelül 24 óra, lassan metabolizálóknál körülbelül kétszer olyan hosszú.

A dinamikus egyensúlyi plazmaszintek a legtöbb betegnél (gyorsan metabolizálók) a nebivolol esetén 24 órán belül, míg a hidroxi‑metabolitok esetén néhány napon belül alakulnak ki.

A plazmakoncentráció 1 és 30 mg közötti dózisok alkalmazása esetén arányos az alkalmazott dózissal. A nebivolol farmakokinetikáját az életkor nem befolyásolja.

A plazmában mindkét enantiomer elsősorban albuminhoz kötődik.

Az SRRR‑nebivolol plazmafehérje‑kötődése 98,1%‑os, az RSSS‑nebivololé pedig 97,9%‑os.

Az alkalmazást követően egy héttel az adag 38%‑a ürül ki a vizelettel, és 48%‑a a széklettel. A változatlan nebivolol vizelettel történő kiválasztása kevesebb mint az alkalmazott adag 0,5%‑a.

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos ‑ genotoxicitási, reprodukcióra- és fejlődésre kifejtett toxicitási és karcinogenitási ‑ vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A reproduktív funkcióra gyakorolt mellékhatásokat csak nagy dózisok esetén jelentettek, amelyek többszörösen meghaladták a maximálisan ajánlott humán dózist (lásd 4.6 pont).

# 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

## 6.1 Segédanyagok felsorolása

laktóz‑monohidrát

kukoricakeményítő

kroszkarmellóz‑nátrium

hipromellóz

mikrokristályos cellulóz

vízmentes, kolloid szilícium‑dioxid

magnézium‑sztearát

## 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

## 6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVdC//Al buborékcsomagolás

Kiszerelés: 30, 90, 98 vagy 100 darab tabletta

Al/Al buborékcsomagolás

Kiszerelés: 30, 90, 98 vagy 100 darab tabletta

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**Megjegyzés:** ✠ (egy keresztes)

**Osztályozás:** **II. csoport**

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

# 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Egis Gyógyszergyár Zrt.

1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.

Magyarország

# 8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-21069/03 (30×)

OGYI-T-21069/06 (90×)

OGYI-T-21069/05 (98×)

OGYI-T-21069/04 (100×)

# 9 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. november 23.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. október 16.

# 10 A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2022. szeptember 17.