

18. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nebivolol "Accord", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32128

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nebivolol "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 5,45 mg nebivololhydrochlorid, svarende til 5 mg nebivolol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

192 mg lactose per tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Rund, hvid, konveks tablet med krydsdelekærv (snap-tab krydsdelekærv), ca. 9 mm i diameter, præget med 'NE3' på anden side.

Tabletten kan deles i fire lige store dele.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Hypertension

Behandling af essentiel hypertension.

Kronisk hjerteinsufficiens

Behandling af stabil mild eller moderat kronisk hjerteinsufficiens som supplement til standardbehandling af ældre patienter ≥70 år.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Hypertension

*Voksne*

Dosis er 5 mg daglig, som helst skal tages til samme tid hver dag.

Den blodtrykssænkende virkning viser sig efter 1-2 ugers behandling. Undertiden opnås den optimale virkning først efter 4 ugers behandling.

*Kombination med andre antihypertensiva*

Beta-blokkere kan bruges alene eller sammen med andre antihypertensiva. Til dato er en additiv antihypertensiv virkning kun observeret, når nebivolol kombineres med hydrochlorthiazid 12,5-25 mg.

*Patienter med nyreinsufficiens*

Hos patienter med nyreinsufficiens er den anbefalede startdosis 2,5 mg daglig. Ved behov kan den daglige dosis øges til 5 mg.

*Patienter med leverinsufficiens*

Data fra patienter med leverinsufficiens eller nedsat leverfunktion er begrænsede. Brug af Nebivolol "Accord" til disse patienter er derfor kontraindiceret.

*Ældre*

Hos patienter over 65 år er den anbefalede startdosis 2,5 mg daglig. Ved behov kan den daglige dosis øges til 5 mg. På grund af den begrænsede erfaring hos patienter over 75 år skal der dog udvises forsigtighed, og disse patienter skal monitoreres nøje.

*Pædiatrisk population*

Nebivolols sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Brug til børn og unge frarådes derfor.

Kronisk hjerteinsufficiens

Behandlingen af stabil kronisk hjerteinsufficiens skal initieres med gradvis optitrering af dosis, indtil der opnås en optimal individuel vedligeholdelsesdosis.

Patienterne skal have stabil kronisk hjerteinsufficiens uden akut hjerteinsufficiens i de sidste seks uger. Det anbefales, at den behandlende læge har erfaring med behandling af kronisk hjerteinsufficiens.

Hos patienter, der er i behandling for kardiovaskulære lidelser med lægemidler, der omfatter diuretika og/eller digoxin og/eller ACE-hæmmere og/eller angiotensin II-antagonister, skal doseringen af disse lægemidler være stabiliseret i de to uger forud for initiering af nebivololbehandling.

Den indledende optitrering skal udføres trinvist som beskrevet nedenfor med 1-2 ugers interval, der er baseret på patientens tolerance:

1,25 mg nebivolol, som øges først til 2,5 mg nebivolol en gang daglig, dernæst til 5 mg en gang daglig og endelig til 10 mg en gang daglig. Den maksimale anbefalede dosis er 10 mg nebivolol en gang daglig.

Initiering af behandlingen og alle dosisøgninger skal superviseres af en erfaren læge i mindst 2 timer for at sikre, at patientens kliniske status (især mhp. blodtryk, puls, overledningsforstyrrelser og tegn på tiltagende hjerteinsufficiens) fortsat er stabil.

Det gælder for alle patienter, at de i tilfælde af bivirkninger måske ikke kan behandles med den maksimale anbefalede dosis. Ved behov kan den opnåede dosis også nedsættes trinvist og genindføres i et passende omfang.

I tilfælde af tiltagende hjerteinsufficiens eller intolerance i titreringsfasen anbefales det først at reducere nebivololdosis eller seponere nebivolol omgående ved behov (hvis der opstår svær hypotension, tiltagende hjerteinsufficiens med akut lungeødem, kardiogent chok, symptomatisk bradykardi eller AV-blok).

Ved nebivololbehandling af stabil kronisk hjerteinsufficiens vil der generelt være tale om en langvarig behandling.

Det frarådes at undgå brat seponering af nebivolol, da dette kan medføre forbigående forværring af hjerteinsufficiens. Ved behov for seponering skal dosis aftrappes ved halvering en gang om ugen.

*Patienter med nyreinsufficiens*

Dosisjustering er ikke påkrævet i tilfælde af mild til moderat nyreinsufficiens, da optitrering til maksimal tolereret dosis foretages individuelt. Der er ingen erfaring hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (serumkreatinin ≥250 μmol/l). Derfor frarådes brugen af nebivolol til disse patienter.

*Patienter med leverinsufficiens*

Data fra patienter med leverinsufficiens er begrænsede. Brugen af nebivolol til disse patienter er derfor kontraindiceret.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke påkrævet, da optitrering til maksimal tolereret dosis foretages individuelt.

*Pædiatrisk population*

Nebivolols sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Brug til børn og unge frarådes derfor. Der foreligger ingen data.

**Administration**

Peroral brug.

Tabletten må gerne indtages ved et måltid.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Leverinsufficiens eller nedsat leverfunktion.
* Akut hjerteinsufficiens, kardiogent chok eller episoder med inkompenseret hjerteinsufficiens, der krævede intravenøs behandling med inotropika.

Endvidere er Nebivolol "Accord" ligesom andre betablokkere kontraindiceret ved:

* syg sinus-syndrom, herunder sinuatrialt blok.
* 2. og 3. grads hjerteblok (uden pacemaker).
* bronkospasme og astma bronkiale i anamnesen.
* ubehandlet fæokromocytom.
* metabolisk acidose.
* bradykardi (puls <60 slag/min før behandlingsstart).
* hypotension (systolisk blodtryk <90 mmHg).
* alvorlige perifere kredsløbsforstyrrelser.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Se også pkt. 4.8.

Følgende advarsler og forsigtighedsregler gælder generelt for β-adrenerge antagonister.

*Anæstesi*

Ved at fortsætte betablokaden reduceres risikoen for arytmi under induktion og intubering. Hvis betablokaden seponeres som led i forberedelserne til en operation, skal den β-adrenerge antagonist seponeres mindst 24 timer før operationen.

Der skal udvises forsigtighed med visse anæstetika, der forårsager myokardiedepression. Patienten kan beskyttes mod vagusreaktioner med intravenøs administration af atropin.

*Hjerte*

Generelt må β-adrenerge antagonister ikke bruges til patienter med ubehandlet hjertesvigt, medmindre deres tilstand er stabiliseret.

Hos patienter med iskæmisk hjertesygdom skal behandling med en β-adrenerg antagonist seponeres gradvist, dvs. i løbet af 1-2 uger. Ved behov initieres substitutionsterapi samtidig for at forebygge forværret angina pectoris.

β-adrenerge antagonister kan inducere bradykardi: Doseringen skal reduceres, hvis pulsen falder til under 50-55 slag i minuttet og/eller patienten får symptomer, der tyder på bradykardi.

β-adrenerge antagonister skal bruges med forsigtighed:

* til patienter med perifere kredsløbsforstyrrelser (Raynauds syndrom, claudicatio intermittens), da disse sygdomme kan blive forværrede
* til patienter med 1. grads hjerteblok på grund af de negative virkninger af ß-blokkere på overledningstiden
* til patienter med Prinzmetal pectoris på grund af uhindret α-receptormedieret vasokonstriction af kranspulsårerne: β-adrenerge antagonister kan øge antal og varighed af angina pectoris-anfald.

Generelt må det frarådes at kombinere nebivolol med calciumantagonister af verapamil- og diltiazemtypen, med klasse I-antiarytmika og med centralt virkende antihypertensiva – se pkt. 4.5.

*Metabolisme/det endokrine system*

Nebivolol påvirker ikke glukoseniveauet hos diabetikere. Der skal dog udvises forsigtighed hos diabetikere, da nebivolol kan maskere visse symptomer på hypoglykæmi (takykardi, palpitationer).

β-adrenerge blokerende midler kan maskere symptomerne på takykardi ved forekomst af hypertyroidisme. Symptomerne kan forstærkes ved brat seponering af behandlingen.

*Luftveje*

β-adrenerge antagonister skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom, da indsnævringen af luftvejene kan forværres.

*Øvrige*

Patienter med psoriasis i anamnesen må kun tage β-adrenerge antagonister efter nøje overvejelser.

β-adrenerge antagonister kan øge følsomheden over for allergener og sværhedsgraden af anafylaktiske reaktioner.

Behandling af kronisk hjerteinsufficiens med nebivolol skal initieres under regelmæssig monitorering. For dosering og administration henvises til pkt. 4.2. Behandlingsseponering må ikke ske brat, undtagen på tvingende indikation. For yderligere oplysninger henvises til pkt. 4.2.

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Farmakodynamiske interaktioner**

Følgende interaktioner gælder generelt for β-adrenerge antagonister.

Ikke anbefalede kombinationer

*Klasse I-antiarytmika (quinidin, hydroquinidin, cibenzolin, flecainid, disopyramid, lidocain, mexiletin, propafenon)*

Der kan forekomme forstærket virkning på atrioventrikulær overledningstid og øget negativ inotrop-virkning (se pkt. 4.4).

*Calciumantagonister af verapamil-/diltiazemtypen*

Negativ påvirkning af kontraktilitet og atrioventrikulær overledning. Intravenøs administration af verapamil til patienter i ß-blokker-behandling kan medføre voldsom hypotension og atrioventrikulært blok (se pkt. 4.4).

*Centralt virkende antihypertensiva (clonidin, guanfacin, moxonidin, methyldopa, rilmenidin)*

Samtidig brug af centralt virkende antihypertensiva kan øge hjerteinsufficiens via et fald i den centrale sympatikustonus (reduktion af hjertefrekvens og hjertets minutvolumen, vasodilatation) (se pkt. 4.4). Brat seponering, især hvis det foretages før afbrydelse af behandling med ß-blokker, kan øge risikoen for ”rebound hypertension”.

Kombinationer der skal bruges med forsigtighed

*Klasse III-antiarytmika (amiodaron)*

Virkning på atrioventrikulær overledningstid kan blive forstærket.

*Anæstetika, flygtige halogenerede*

Samtidig brug af β-adrenerge antagonister kan svække reflekstakykardi og øge risikoen for hypotension (se pkt. 4.4). Som hovedregel bør brat seponering af β-blokkere undgås. Anæstesiologen skal oplyses om, at patienten får nebivolol.

*Insulin og perorale antidiabetika*

Selv om nebivolol ikke påvirker blodsukkerniveauet, kan samtidig brug maskere visse symptomer på hypoglykæmi (palpitationer, takykardi).

*Baclofen (antispastikum), amifostin (antineoplastisk supplement)*

Samtidig brug af antihypertensiva vil sandsynligvis øge blodtryksfald, og dosis af antihypertensive lægemidler skal derfor justeres i overensstemmelse hermed.

Kombinationer, der skal tages højde for

*Digitalisglycosider*

Samtidig brug kan øge atrioventrikulær overledningstid. I kliniske forsøg med nebivolol er der ikke påvist klinisk dokumentation for interaktion. Nebivolol påvirker ikke digoxins kinetik.

*Calciumantagonister af dihydropyridintypen (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nicardipin, nimodipin, nitrendipin)*

Samtidig brug kan øge risikoen for hypotension, og det kan ikke udelukkes, at der også er en øget risiko for yderligere forværring af hjertets pumpefunktion hos patienter med hjerteinsufficiens.

*Antipsykotika, antidepressiva (tricykliske, barbiturater og phenothiaziner)*

Samtidig brug kan forstærke β-blokkeres hypotensive virkning (additiv virkning).

*NSAID (non-steroide antiinflammatoriske midler)*

Påvirker ikke nebivolols blodtrykssænkende virkning.

*Sympatomimetika*

Samtidig brug kan modarbejde virkningen af β-adrenerge antagonister. β-adrenerge midler kan medføre, at sympatomimetika uhindret kan udøve α-adrenerg aktivitet med såvel α- som β-adrenerge virkninger (risiko for hypertension, svær bradykardi og hjerteblok).

**Farmakokinetiske interaktioner**

Da nebivolols metabolisme involverer isoenzym CYP2D6, vil administration sammen med stoffer, der hæmmer dette enzym, især paroxetin, fluoxetin, thioridazin og quinidin kunne medføre forhøjet plasmakoncentration af nebivolol, hvilket er forbundet med en øget risiko for voldsom bradykardi og andre bivirkninger.

Administration sammen med cimetidin forhøjede nebivolols plasmakoncentration uden at ændre den kliniske virkning. Administration sammen med ranitidin påvirkede ikke nebivolols farmakokinetik. Forudsat at Nebivolol "Accord" tages sammen med et måltid, og et antacidum tages mellem måltiderne, kan begge behandlinger ordineres samtidig.

Kombination af nebivolol og nicardipin øger plasmaniveauet af begge lægemidler i mindre grad uden at ændre den kliniske virkning. Samtidig administration af alkohol, furosemid eller hydrochlortiazid påvirkede ikke nebivolols farmakokinetik. Nebivolol påvirker ikke warfarins farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Nebivolol havde ingen virkning på rotters fertilitet ved observation af bivirkninger på reproduktionsorganerne hos han- og hunrotter samt han- og hunmus, undtagen i doser, som var flere fold højere end den maksimalt anbefalede dosis til mennesker. Nebivolols virkning på fertiliteten hos mennesker er ikke kendt.

Graviditet

Nebivolol har farmakologiske virkninger, der kan forårsage skadelige virkninger på graviditet og/eller fostret/det nyfødte barn. Generelt reducerer β-blokerende midler perfusion af placenta, hvilket er sat i forbindelse med vækstretardering, intrauterin død, abort eller tidlig fødsel. Det kan medføre bivirkninger (fx hypoglykæmi og bradykardi) hos fostret og det nyfødte barn. Hvis det er nødvendigt at behandle med β-adrenoceptor-blokkere, er β1-selektive adrenoceptor-blokkere at foretrække.

Nebivolol må kun anvendes på tvingende indikation under graviditet. Hvis behandling med nebivolol anses for nødvendig, skal den uteroplacentale blodgennemstrømning og fostrets vækst monitoreres. I tilfælde af skadelige virkninger for graviditet eller foster skal det overvejes at skifte til anden behandling. Det nyfødte barn skal overvåges nøje. Symptomer på hypoglykæmi og bradykardi må almindeligvis forventes inden for de første 3 dage.

Amning

Dyreforsøg har vist, at nebivolol udskilles i brystmælk. Det vides ikke, om lægemidlet udskilles i human brystmælk. De fleste betablokkere, især lipofile forbindelser som nebivolol og dets aktive metabolitter, udskilles i brystmælk, om end i forskelligt omfang. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med nebivolol.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Farmakodynamiske undersøgelser har vist, at nebivolol ikke påvirker psykomotorisk funktion. Når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner, skal patienten gøres opmærksom på, at der kan forekomme svimmelhed og træthed.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger hos patienter med hypertension og kronisk hjerteinsufficiens er angivet separat på grund af forskelle i de underliggende sygdomme.

Hypertension

De indberettede bivirkninger, som i de fleste tilfælde er af mild til moderat intensitet er angivet i tabelform nedenfor, klassificeret ved organklassesystem og opdelt efter hyppighed:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Almindelig**  **(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig**  **(≥1/1.000 til <1/100)** | **Meget sjælden**  **(<1/10.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data)** |
| Immunsystemet |  |  |  | Angioneurotisk ødem, overfølsomhed |
| Psykiske forstyrrelser |  | Mareridt, depression |  |  |
| Nervesystemet | Hovedpine, svimmelhed, paræstesi |  | Synkope |  |
| Øjne |  | Nedsat syn |  |  |
| Hjerte |  | Bradykardi, hjertesvigt, langsom AV-overledning/AV-blok |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypotension, (forøget) claudicatio intermittens |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø | Bronkospasmer |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Forstoppelse, kvalme, diarré | Dyspepsi, flatulens, opkastning |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Kløe, erytematøst udslæt | Forværring af psoriasis | Urticaria |
| Det reproduktive system og mammae |  | Impotens |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Træthed, ødem |  |  |  |

Desuden er følgende bivirkninger indberettet for nogle β-adrenerge antagonister: hallucinationer, psykoser, konfusion, kolde/cyanotiske ekstremiteter, Raynaud-fænomen, tørre øjne og okulo-mukokutan toksicitet af practolol-typen.

Kronisk hjerteinsufficiens

Der foreligger data om bivirkninger hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens fra et placebokontrolleret forsøg, der omfattede 1067 patienter, der fik nebivolol, og 1061 patienter, som fik placebo. I forsøget blev der indberettet om bivirkninger med i hvert fald mulig kausal sammenhæng hos i alt 449 nebivolol-patienter (42,1 %) sammenlignet med 334 placebo-patienter (31,5 %). De hyppigst indberettede bivirkninger hos nebivolol-patienter var bradykardi og svimmelhed, som begge forekom hos ca. 11 % af patienterne. Den tilsvarende hyppighed hos placebo-patienter var hhv. ca. 2 % og 7 %.

Bivirkninger med i hvert fald mulig relation til lægemidlet, og som anses for særligt relevante under behandling af kronisk hjerteinsufficiens, blev indberettet med incidens som følger:

* Forværring af hjerteinsufficiens forekom hos 5,8 % af nebivolol-patienterne sammenlignet med 5,2 % af placebo-patienterne.
* Ortostatisk hypotension blev indberettet hos 2,1 % af nebivolol-patienterne sammenlignet med 1,0 % af placebo-patienterne.
* Lægemiddelintolerans forekom hos 1,6 % af nebivolol-patienterne sammenlignet med 0,8 % af placebo-patienterne.
* 1. grads atrioventrikulært blok forekom hos 1,4 % af nebivolol-patienterne sammenlignet med 0,9 % af placebo-patienterne.
* Ødem i underekstremitet blev indberettet af 1,0 % af nebivolol-patienterne sammenlignet med 0,2 % af placebo-patienterne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ingen tilgængelige data om overdosis med nebivolol.

Symptomer

Symptomer på overdosis med β-blokkere er: Bradykardi, hypotension, bronkospasmer og akut hjerteinsufficiens.

Behandling

I tilfælde af overdosering eller overfølsomhed skal patienten holdes under nøje opsyn og behandles på intensivafdeling. Blodglukoseniveauet skal kontrolleres. Optagelse af lægemiddelrester i mave-tarm-kanalen kan forebygges ved maveudskylning og administration af aktivt kul samt et laksantium. Der kan være behov for kunstigt åndedræt. Bradykardi eller ekstensive vagusreaktioner skal behandles med administrering af atropin eller methylatropin. Hypotension og chok skal behandles med plasma/plasmasubstitutter og om nødvendigt katekolaminer. Den β-blokkerende virkning kan modvirkes af langsom intravenøs administration af isoprenalinhydrochlorid, begyndende med en dosis på ca. 5 μg/minut eller dobutamin, begyndende med en dosis på 2,5 μg/minut, indtil der opnås den ønskede virkning. Ved refraktære tilfælde kan isoprenalin kombineres med dopamin. Hvis dette heller ikke giver den ønskede virkning, kan det overvejes at give glukagon 50-100 μg/kg intravenøst. Om nødvendigt gentages injektionen i løbet af en time, hvilket opfølges efter behov af intravenøs infusion af glukagon 70 μg/kg/time. I ekstreme tilfælde med behandlingsresistent bradykardi kan der indsættes en pacemaker.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation**:** Betablokkere, selektive, ATC-kode: C07AB12.

Nebivolol er en racemat af to enantiomerer: SRRR-nebivolol (eller d-nebivolol) og RSSS-nebivolol (eller l-nebivolol). Det kombinerer to farmakologiske aktiviteter:

* Det er en kompetitiv og selektiv β-receptor-antagonist. Denne virkning tilskrives SRRR-enantiomeren (d-enantiomeren).
* Det har en svag vasodilaterende virkning, der skyldes en interaktion med L-arginin/nitrogenoxid-mekanismen.

Enkeltdoser og gentagne doser nebivolol nedsætter puls og blodtryk i hvile og under arbejde, både hos normotensive og hos hypertensive patienter. Den antihypertensive virkning opretholdes under kronisk behandling.

Ved terapeutiske doser er nebivolol blottet for α-adrenerg antagonisme.

Under akut og kronisk nebivololbehandling af hypertensive patienter nedsættes systemisk karmodstand. Til trods for den nedsatte puls kan et fald i hjertets minutvolumen i hvile og under arbejde være begrænset pga. øget slagvolumen. Den kliniske relevans af forskellene i hæmodynamik mellem denne og andre β1-receptorblokkere er ikke helt fastlagt.

Hos hypertensive patienter øger nebivolol det NO-medierede vaskulære respons på acetylcholin (ACh), som er nedsat hos patienter med endoteldysfunktion.

I et placebokontrolleret forsøg af mortalitet og morbiditet hos 2128 patienter ≥70 år (medianalder 75,2 år) med stabil kronisk hjerteinsufficiens med eller uden nedsat uddrivningsfraktion i venstre ventrikel (middel LVEF: 36 ± 12,3 %, med følgende fordeling: LVEF <35 % hos 56 % af patienterne, LVEF mellem 35 % og 45 % hos 25 % af patienterne og LVEF >45 % hos 19 % af patienterne), idet patienterne blev fulgt i gennemsnitligt 20 måneder, medførte nebivolol som supplement til standardbehandling en signifikant forlængelse af tid frem til død eller indlæggelse af kardiovaskulær årsag (primært endepunkt for effekt) med en relativ risikoreduktion på 14 % (absolut reduktion: 4,2 %). Denne risikoreduktion blev udviklet efter 6 måneders behandling og blev opretholdt i hele behandlingsforløbet (median varighed: 18 måneder). Virkningen af nebivolol var uafhængig af alder, køn eller venstre ventrikels uddrivningsfraktion hos forsøgspopulationen. I relation til ikke årsagsspecifik mortalitet var behandlingen ikke statistisk signifikant bedre sammenlignet med placebo (absolut reduktion: 2,3 %).

Hos patienter behandlet med nebivolol sås et fald i pludselig død (4,1 % kontra 6,6 %, relativ risikoreduktion 38 %).

In vitro- og in vivo-dyreforsøg har påvist, at nebivolol ikke udviser intern sympatomimetisk aktivitet.

In vitro- og in vivo-dyreforsøg har påvist, at nebivolol i farmakologiske doser ikke virker membranstabiliserende.

Hos raske forsøgspersoner har nebivolol ingen signifikant virkning på den maksimale fysiske kapacitet eller udholdenhed.

Tilgængelig præklinisk og klinisk evidens fra patienter med hypertension har ikke påvist, at nebivolol har en negativ effekt på den erektile funktion.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Begge nebivolol-enantiomerer absorberes hurtigt efter peroral administration. Absorptionen af nebivolol påvirkes ikke af føde, og nebivolol kan gives alene eller i forbindelse med et måltid.

Nebivolol metaboliseres i omfattende grad og delvist til aktive hydroxymetabolitter. Nebivolol metaboliseres via alicyklisk og aromatisk hydroxylering, N-dealkylering og glukuronidering. Endvidere dannes der glucoronider af hydroxymetabolitterne. Ved omdannelsen af nebivolol via aromatisk hydroxylering omsættes det af det genetisk polymorfe enzym CYP2D6. Gennemsnittet for oral biotilgængelighed af nebivolol er 12 % hos individer, der er hurtige til at nedbryde stoffet, og næsten 100 % hos dem, der er langsomme. Ved steady state og ved samme dosisniveau er maksimal plasmakoncentration for uomdannet nebivolol ca. 23 gange højere hos individer, der er dårlige til at nedbryde det, end hos dem, der nedbryder næsten det hele. Forskellen mellem maksimal plasmakoncentration af det uomdannede lægemiddel og dets aktive metabolitter er faktor 1,3 til 1,4. På grund af forskellene i metabolisk hastighed skal nebivolol-dosis altid justeres efter den enkelte patients behov, og individer med langsommere metabolisme kan have behov for lavere doser.

Hos individer med hurtig metabolisme er eliminationshalveringstiden for nebivolols enantiomerer i gennemsnit 10 timer. Hos dem med langsom metabolisme er halveringstiden 3-5 gange længere. Hos individer med hurtig metabolisme er plasmaniveauerne af RSSS-enantiomeren lidt højere end af SRRR-enantiomeren. Hos dem med langsom metabolisme er forskellen større. Hos individer med hurtig metabolisme er eliminationshalveringstiden af hydroxymetabolitterne af begge enantiomerer i gennemsnit 24 timer, mens den er omtrent dobbelt så lang hos dem med langsom metabolisme.

Hos de fleste (med hurtig metabolisme) nås steady state-plasmaniveauet i løbet af 24 timer for nebivolol og nogle få dage for hydroxymetabolitterne.

Plasmakoncentrationen er proportional med dosis mellem 1 og 30 mg. Nebivolols farmakokinetiske egenskaber påvirkes ikke af alder.

I plasma er begge nebivolols enantiomerer hovedsageligt bundet til albumin.

Plasmaproteinbindingen er 98,1 % for SRRR-nebivolol og 97,9 % for RSSS-nebivolol.

En uge efter administration udskilles 38 % af dosis i urinen og 48 % i fæces. Udskillelse af uomdannet nebivolol i urinen udgør mindre end 0,5 % af dosen.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Der blev kun iagttaget virkninger ved høje doser, der overstiger den maksimale anbefalede dosis til mennesker med flere fold (se pkt. 4.6).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat (E572)

Croscarmellosenatrium (E468)

Macrogol (E1521)

Lactose

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klar PVC/PE/PVdC ultrasafe aluminiumblister.

PVC/PVDC aluminiumblister.

Pakningsstørrelser: 14, 28, 30 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64710

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. juli 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. marts 2024