

16. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nebivolol "Krka", tabletter**

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

31350

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nebivolol "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 141,84 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Tabletterne er hvide til råhvide, runde, bikonvekse, uovertrukne tabletter præget med ”5” på den ene side og med krydsdelekærv på den anden side. Diameter 9 mm.

Tabletterne kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Hypertension

Behandling af essentiel hypertension hos voksne.

Kronisk hjerteinsufficiens

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Hypertension

*Voksne*

Dosis er 5 mg (en tablet) dagligt, helst på samme tidspunkt af dagen.

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

*Kombination med andre antihypertensive midler*

Beta-blokkere kan anvendes alene eller sammen med andre antihypertensive midler. Hidtil er der kun observeret en additiv hypertensiv effekt, når nebivolol kombineres med hydrochlorthiazid 12,5‑25 mg.

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med nyreinsufficiens er den anbefalede startdosis 2,5 mg dagligt. Om nødvendigt kan dosis øges til 5 mg.

*Nedsat leverfunktion*

Data hos patienter med leverinsufficiens eller nedsat leverfunktion er begrænsede. Brug af nebivolol til disse patienter er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Ældre*

Hos patienter over 65 år er den anbefalede startdosis 2,5 mg dagligt. Om nødvendigt kan den daglige dosis øges til 5 mg. På grund af den begrænsede erfaring med patienter over 75 år bør forsigtighed dog udvises, og disse patienter skal moniteres nøje.

*Pædiatrisk population*

Der er ikke udført studier hos børn og unge. Anvendelse til behandling af børn og unge anbefales derfor ikke.

Kronisk hjerteinsufficiens

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

Patienterne bør have haft 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, bør behandlingen med disse lægemidler være stabiliseret i de to uger forud for indledning af behandling med nebivolol.

Den indledende optitrering bør udføres trinvist, som beskrevet nedenfor, med 1-2 ugers interval tilpasset patientens tolerance: 1,25 mg nebivolol, som øges først til 2,5 mg nebivolol en gang dagligt, dernæst til 5 mg en gang dagligt og dernæst til 10 mg en gang dagligt.

Den maksimale anbefalede dosis er 10 mg nebivolol (2 tabletter) en gang dagligt.

Indledning af behandlingen og alle dosisøgninger bør superviseres af en erfaren læge i mindst 2 timer for at sikre, at patientens kliniske status (især hvad angår blodtryk, hjertefrekvens, ledningsforstyrrelser og tegn på tiltagende hjerteinsufficiens) forbliver stabil.

Forekomst af bivirkninger kan forhindre, at alle patienter kan behandles med den maksimale anbefalede dosis. Om nødvendigt kan den opnåede dosis også nedsættes trinvist og genindføres efter behov.

I tilfælde af forværring af hjerteinsufficiens i titreringsfasen anbefales det først at reducere dosis af nebivolol eller, om nødvendigt, omgående at seponere nebivolol (i tilfælde af svær hypotension, forværret hjerteinsufficiens med akut lungeødem, kardiogent shock, symptomatisk bradykardi eller AV‑blok).

Behandling af stabil kronisk hjerteinsufficiens med nebivolol er generelt en langvarig behandling.

Det anbefales at undgå brat seponering af nebivolol, da det kan medføre forbigående forværring af hjerteinsufficiens. Ved behov for seponering bør dosis aftrappes ved ugentlige halveringer af dosis.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig i tilfælde af mild til moderat nyreinsufficiens, da optitrering til maksimal tolereret dosis foretages individuelt. Der er ingen erfaring hos patienter med svær nyreinsufficiens (serumkreatinin ≥ 250 μmol/l). Derfor anbefales det ikke at anvende nebivolol i disse patienter.

*Nedsat leverfunktion*

Data hos patienter med leverinsufficiens er begrænsede. Derfor er brug af nebivolol til disse patienter kontraindiceret.

*Ældre*

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

*Pædiatrisk population*

Der er ikke udført studier hos børn og unge. Anvendelse til behandling af børn og unge anbefales derfor ikke.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletterne kan indtages sammen med måltider.

**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 hjerteinsufficient, kardiogent shock eller episoder med hjerteinsufficiens med dekompensation, som kræver i.v.‑behandling med inotropika.

Endvidere er nebivolol, ligesom andre beta-blokkere, kontraindiceret ved:

* syg sinus‑syndrom herunder sinoatrialt blok.
* AV‑blok af 2. eller 3. grad (uden pacemaker).
* anamnese med bronkospasmer og bronkial astma.
* ubehandlet fæokromocytom.
* metabolisk acidose.
* bradykardi (puls < 60 slag pr. minut før indledning af behandlingen).
* 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 for beta-adrenerge antagonister generelt:

*Anæstesi*

Fortsættelse af beta-blokade nedsætter risikoen for arytmier under induktion og intubation.

Såfremt det besluttes at afbryde beta-blokade som led i forberedelsen til operation, skal seponeringen af den beta-adrenerge antagonist ske mindst 24 timer i forvejen.

Der bør udvises forsigtighed over for visse anæstetika, som forårsager myokardiedepression. Patienten kan beskyttes mod vagale reaktioner ved intravenøs administration af atropin.

*Kardiovaskulær*

Almindeligvis bør patienter med ubehandlet kongestiv hjerteinsufficiens ikke behandles med beta-adrenerge antagonister, medmindre deres tilstand er stabiliseret.

Hos patienter med iskæmisk hjertesygdom bør behandling med en beta-adrenerg antagonist gradvist seponeres, dvs. over 1‑2 uger. Om nødvendigt kan substitutionsterapi påbegyndes samtidigt for at forebygge forværring af angina pectoris.

Beta-adrenerge antagonister kan inducere bradykardi: Hvis pulsen i hvile falder til mindre end 50‑55 slag pr. minut og/eller patienten udvikler symptomer, der tyder på bradykardi, bør dosis reduceres.

Beta-adrenerge antagonister bør anvendes med forsigtighed:

* hos patienter med perifere kredsløbsforstyrrelser (Raynauds sygdom eller syndrom, intermitterende claudicatio), da der kan forekomme en forværring af disse lidelser.
* hos patienter med hjerteblok af 1. grad på grund af beta-blokkeres negative effekt på ledningshastigheden.
* hos patienter med Prinzmetals angina på grund af den utilsigtede alfa-receptor medierede koronare arterie vasokonstriktion: beta-adrenerge antagonister kan øge antallet og varigheden af angina anfald.

Kombination af nebivolol med calciumkanalantagonister af verapamil- og diltiazem-typen med klasse I-antiarytmiske lægemidler og med centralt virkende antihypertensive midler anbefales generelt ikke. For detaljeret information henvises til pkt. 4.5.

*Metabolisk/endokrinologisk*

Nebivolol påvirker ikke glycose-koncentrationerne hos diabetikere. Forsigtighed bør dog udvises hos diabetikere, da nebivolol kan maskere nogle symptomer på hypoglykæmi (takykardi, palpitationer).

Beta-adrenerge blokerende stoffer kan maskere takykardiske symptomer ved hypertyreose. Pludselig seponering kan intensivere symptomerne.

*Respiratorisk*

Hos patienter med kronisk obstruktive pulmonale sygdomme skal beta-adrenerge antagonister anvendes med forsigtighed, da luftvejskonstriktionen kan forværres.

*Andre*

Patienter, der tidligere har haft psoriasis, bør kun behandles med beta-adrenerge antagonister efter nøje overvejelse.

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

Behandling af kronisk hjerteinsufficiens med nebivolol skal indledes under regelmæssig monitorering.

Vedrørende dosering og indgivelsesmåde, se pkt. 4.2. Behandlingen må ikke afsluttes brat undtagen på tvingende indikation. For yderligere information, se pkt. 4.2.

*Nebivolol ”Krka” indeholder lactose og natrium*

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 for beta-adrenerge antagonister generelt.

**Kombinationer, der ikke anbefales**

*Klasse I-antiarytmika (quinidin, hydroquinidin, cibenzolin, flecainid, disopyramid, lidocain, mexiletin, propafenon)*: Virkning på atrio-ventrikulær overledningstid kan forstærkes og negativ inotrop virkning øges (se pkt. 4.4).

*Calciumantagonister af verapamil-/diltiazem-*typen: Negativ påvirkning af kontraktilitet og atrio-ventrikulær overledning. Intravenøs administration af verapamil til patienter i beta-blokker-behandling kan medføre voldsom hypotension og atrio-ventrikulært 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 sympatikus-tonus (reduktion af hjertefrekvens og hjertets minutvolumen, vasodilatation) (se pkt. 4.4). Brat seponering, især hvis det foretages før afbrydelse af behandling med beta-blokker, kan øge risikoen for ”*rebound* hypertension”.

**Kombinationer, der skal anvendes med forsigtighed**

*Klasse III-antiarytmika (amiodaron)*: Virkningen på atrio-ventrikulær overledningstid kan blive forstærket.

*Anæstetika - flygtige halogenerede*: Samtidig anvendelse af beta-adrenerge antagonister kan dæmpe reflekstakykardi og øge risikoen for hypotension (se pkt. 4.4). Som hovedregel bør pludselig seponering af beta-blokkere undgås. Anæstesiologen bør informeres om, at patienten får nebivolol.

*Insulin og orale antidiabetika*: Selvom nebivolol ikke påvirker blodsukkerniveauet, kan samtidig brug maskere visse symptomer på hypoglykæmi (palpitationer, takykardi).

*Baclofen (antispastikum), amifostin (antineoplastiskt supplement)*: Samtidig behandling med antihypertensiva vil sandsynligvis øge faldet i blodtrykket, og dosis af antihypertensive lægemidler bør derfor justeres i overensstemmelse hermed.

**Kombinationer, der skal overvejes**

*Digitalis-glycosider*: Samtidig brug kan øge atrio-ventrikulær overledningstid. Kliniske studier med nebivolol har ikke vist kliniske tegn på interaktion. Nebivolol påvirker ikke digoxins kinetik.

*Calciumantagonister af dihydropyridin-typen (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 forringelse af hjertets ventrikulære pumpefunktion hos patienter med hjerteinsufficiens.

*Antipsykotika, antidepressiva (tricykliske, barbiturater og phenotiaziner)*: Samtidig brug kan forstærke den hypotensive virkning af beta-blokkere (additiv virkning).

*Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID)*: Påvirker ikke nebivolols blodtrykssænkende virkning.

*Sympatomimetika*: Samtidig brug kan modarbejde virkningen af beta-adrenerge antagonister. Beta-adrenerge midler kan føre til, at sympatomimetika uhindret kan udøve alfa-adrenerg aktivitet med både alfa- og beta-adrenerg virkning (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 føre til forhøjet plasmakoncentration af nebivolol, hvilket er forbundet med en øget risiko for voldsom bradykardi og bivirkninger.

Samtidig administration af cimetidin øger plasmakoncentrationen af nebivolol uden at ændre den kliniske effekt. Samtidig administration af ranitidin påvirker ikke nebivolols farmakokinetik. Forudsat at nebivolol tages samtidigt med et måltid, og et antacidum tages mellem måltiderne, kan begge behandlinger gennemføres samtidig.

Kombinationen af nebivolol og nicardipin forårsager en mindre stigning i plasmakoncentrationen af begge lægemidler uden at ændre den kliniske effekt. Samtidig administration af alkohol, furosemid eller hydrochlortiazid påvirker ikke nebivolols farmakokinetik. Nebivolol har ingen effekt på warfarins farmakokinetik og dynamik.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Nebivolol har farmakologiske egenskaber, der kan indebære skadelige virkninger for graviditeten og/eller fostret/det nyfødte barn. Generelt reducerer beta-adrenoceptor-blokkere perfusion af placenta, hvilket er sat i forbindelse med vækstretardering, intrauterin død, abort eller tidlig fødsel. Der kan forekomme bivirkninger (f.eks. hypoglykæmi og braykardi) hos fostret og det nyfødte barn. Ved behov for behandling med beta-adrenoceptor-blokkere er beta1-selektive adrenoreceptor-blokkere at foretrække.

Nebivolol bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet. Hvis behandling med nebivolol anses for nødvendig, skal blodgennemstrømningen i uterus og fostrets vækst monitoreres. I tilfælde af skadelige virkninger på graviditet eller fosteret bør det overvejes at skifte til anden behandling. Det nyfødte barn skal monitoreres nøje. Symptomerne på hypoglykæmi og bradykardi kan generelt forventes i løbet af de første 3 dage.

Amning

Dyrestudier har vist, at nebivolol udskilles i mælken. Det vides ikke, om lægemidlet udskilles i human modermælk. De fleste beta-blokkere, især lipofile stoffer, som nebivolol og dets aktive metabolitter, passerer over i brystmælk, om end i forskelligt omfang. En risiko for det nyfødte barn/fostret kan ikke udelukkes. Mødre, der får nebivolol, bør derfor ikke amme.

Fertilitet

Nebivolol havde ingen effekt på fertiliteten hos rotter, undtaget ved doser der var flere gange højere end den maksimale anbefalede dosis til mennesker, når der blev iagttaget bivirkninger på hanlige og hunlige reproduktionsorganer hos rotter og mus. Effekten af nebivolol på fertiliteten hos mennesker er ukendt.

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

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningerne på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Farmakodynamiske studier har vist, at nebivolol ikke har nogen effekt på de psykomotoriske funktioner.

Når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner, skal patienten tage hensyn til, at svimmelhed og træthed undertiden kan opstå.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er opført særskilt for hypertension og kronisk hjerteinsufficiens på grund af forskelle i de underliggende sygdomme.

Hypertension

De rapporterede bivirkninger, som i de fleste tilfælde er af mild til moderat intensitet, er vist i tabelform nedenfor, klassificeret efter systemorganklasse og sorteret efter hyppighed:

* Meget almindelig (≥ 1/10)
* Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)
* Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)
* Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
* Meget sjælden (≤ 1/10.000)
* Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data)

Følgende bivirkninger er også blevet rapporteret med nogle beta-adrenerge antagonister: Hallucinationer, psykoser, forvirring, kolde/cyanotiske ekstremiteter, Raynauds fænomen, tørre øjne og okulo-mukokutan toksicitet af practolol-typen.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Almindelig | Ikke almindelig | Meget sjælden | Ikke kendt |
| Immunsystemet |  |  |  | Angioneurotisk ødem, overfølsomhed |
| Psykiske forstyrrelser |  | Mareridt, depression |  |  |
| Nervesystemet | Hovedpine, svimmelhed, paræstesi |  | Synkope |  |
| Øjne |  | Nedsat syn |  |  |
| Hjerte |  | Bradykardi, hjertesvigt, langsommere AV-overledning/AV-blok |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypotension, (forøget) intermitterende claudicatio |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø | Bronkospasme |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Forstoppelse, kvalme, diarré | Dyspepsi, flatulens, opkastning |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Pruritus, erytematøst udslæt | Forværring af psoriasis | Urticaria |
| Det reproduktive system og mammae |  | Impotens |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Træthed, ødem |  |  |  |

Kronisk hjerteinsufficiens

Der foreligger data om bivirkninger hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens fra et placebokontrolleret klinisk studie med 1.067 patienter, der fik nebivolol, og 1.061 patienter, der fik placebo. I dette studie rapporterede i alt 449 nebivolol-patienter (42,1 %) om bivirkninger med i hvert fald mulig kausal sammenhæng sammenlignet med 334 placebo-patienter (31,5 %). De hyppigst rapporterede bivirkninger hos nebivolol-patienter var bradykardi og svimmelhed, som begge forekom hos ca. 11 % af patienterne. Den tilsvarende hyppighed hos placebo-patienter var henholdsvis ca. 2 % og 7 %.

Følgende tilfælde blev rapporteret for bivirkninger (muligvis er relateret til lægemidlet), som anses for særligt relevante ved behandling af kronisk hjerteinsufficiens:

* Forværring af hjerteinsufficiens optrådte hos 5,8 % af nebivolol-patienterne sammenlignet med 5,2 % af placebo-patienterne.
* Ortostatisk hypotension blev rapporteret hos 2,1 % af nebivolol-patienterne sammenlignet med 1,0 % af placebo-patienterne.
* Lægemiddelintolerance forekom hos 1,6 % af nebivolol-patienterne sammenlignet med 0,8 % af placebo-patienterne.
* 1. grads atrio-ventrikulært blok forekom hos 1,4 % af nebivolol-patienterne sammenlignet med 0,9 % af placebo-patienterne.
* Ødem i underekstremiteterne blev rapporteres 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ingen tilgængelige data om overdosering med nebivolol.

*Symptomer*

Symptomer på overdosering af beta-blokkere er: Bradykardi, hypotension, bronkospasme og akut hjerteinsufficiens.

*Behandling*

I tilfældet af overdosering eller overfølsomhed skal patienten tæt overvåges og behandles på en intensiv afdeling. Glucosekoncentrationen i blodet skal undersøges. Yderligere absorption af tilbageværende lægemiddel i mave-tarm-kanalen, kan forebygges ved gastrisk lavage og administration af aktivt kul og et afføringsmiddel. Kunstigt åndedræt kan være nødvendigt.

Bradykardi eller omfattende vagus-reaktioner bør behandles med administrering af atropin eller methylatropin. Hypotension og shock bør behandles med plasma/plasmasubstitutter og, om nødvendigt, katecholaminer. Den beta-blokkerende virkning kan modvirkes af langsom intravenøs administration af isoprenalinhydrochlorid, startende med en dosis på ca. 5 mikrogram/minut eller dobutamin, startende med en dosis på 2,5 mikrogram/minut, indtil ønsket effekt er opnået.

I refraktære tilfælde kan isoprenalin kombineres med dopamin. Hvis dette ikke giver den ønskede effekt, kan intravenøs administration af 50-100 mikrogram/kg glucagon overvejes. Om nødvendigt skal injektionen gentages efter 1 time, efterfulgt af - om nødvendigt - en i.v.‑infusion af glucagon 70 mikrogram/kg/time. I ekstreme tilfælde med behandlings­resistent bradykardi kan en pacemaker indlægges.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Nebivolol er en racemat af to enantiomere SRRR-nebivolol (eller d-nebivolol) og RSSS-nebivolol (eller l-nebivolol). Det kombinerer 2 farmakologiske aktiviteter:

* Det er en kompetitiv og selektiv beta-receptor antagonist: denne effekt tillægges SRRR-enantiomeren (d-enantiomeren).
* Det har en svag vasodilaterende effekt, der skyldes en interaktion med L-arginin/introgenoxid-vejen.

Farmakodynamisk virkning

Enkeltdoser og gentagne doser af nebivolol nedsætter puls og blodtryk i hvile og under arbejde, både hos personer med normalt blodtryk og hypertensive patienter. Den antihypertensive effekt opretholdes under kronisk behandling. Ved terapeutiske doser er nebivolol uden alfa-adrenerg antagonisme. Under akut og kronisk behandling af hypertensive patienter med nebivolol nedsættes systemisk karmodstand. Til trods for den reducerede hjertefrekvens kan et fald i hjertets minutvolumen i hvile og under arbejde være begrænset på grund af en stigning i slagvolumen. Den kliniske relevans af disse hæmodynamiske forskellene i forhold til andre beta1-receptor antagonister er ikke helt fastlagt. Hos hypertensive patienter øger nebivolol det NO-medierede vaskulære respons på acetylcholin (ACh), som er nedsat hos patienter med dysfunktion i det endotel-dysfunktion.

Klinisk virkning og sikkerhed

I et placebokontrolleret studie af mortalitet og morbiditet hos 2.128 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) fulgtes nebivolol som supplement til standardbehandling i en gennemsnitlig periode på 20 måneder. Der blev observeret 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 udviklede sig efter 6 måneders behandling og blev opretholdt i hele behandlingsforløbet (medianvarighed: 18 måneder). Virkningen af nebivolol var uafhængig af alder, køn eller venstre ventrikels uddrivningsfraktion hos studiepopulationen.

I relation til mortalitet uanset årsag var behandlingen ikke statistisk signifikant bedre sammenlignet med placebo (absolut reduktion: 2,3 %). Hos patienter behandlet med nebivolol blev der observeret et fald i pludselig død (4,1 % mod 6,6 %, relativ risikoreduktion 38 %).

*In vitro* og *in vivo*-studier i dyr viste, at nebivolol ikke har indre sympatomimetisk aktivitet. *In vitro* og *in vivo*-studier i dyr viste, at nebivolol ved farmakologiske doser ikke har membranstabiliserende virkning. Hos raske frivillige har nebivolol ingen signifikant effekt på maksimal arbejdskapacitet eller udholdenhed.

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Begge nebivolol-enantiomerer absorberes hurtigt efter oral administration. Absorptionen af nebivolol påvirkes ikke af fødeoptagelsen; nebivolol kan gives til eller mellem måltiderne.

Biotransformation

Nebovilol metaboliseres i vid udstrækning, delvist til aktive hydroxy-metabolitter. Nebivolol metaboliseres via alicyklisk og aromatisk hydroxylering, N-dealkylering og glucuronidation, endvidere dannes der glucoronider af hydroxy-metabolitterne. Metabolismen af nebivolol gennem aromatisk hydroxylation er underlagt CYP2D6-afhængig genetisk oxidativ polymorfi.

Den orale biotilgængelighed af nebivolol er gennemsnitlig 12 % hos hurtige omsættere og den er næsten fuldstændig hos langsomme omsættere. Ved *steady state* og på samme dosisniveau er peak-plasmakoncentrationen af uomdannet nebivolol ca. 23 gange højere hos langsomme omsættere end hos hurtige omsættere. Når uændret lægemiddel samt aktive metabolitter tages i betragtning, er forskellen i peak-plasmakoncentrationen 1,3 til 1,4 gange. På grund af variationen i metaboliseringshastigheden bør dosis af nebivolol altid tilpasses patientens individuelle behov: Langsomme omsættere kan derfor have behov for lavere doser.

Elimination

Hos hurtigere omsættere er eliminationshalveringstiden af nebivolol-enantiomererne gennemsnitlig 10 timer. Hos de langsomme omsættere er den 3-5 gange længere. Hos hurtige omsættere er plasmakoncentrationen af RSSS-enantiomeren lidt højere end for SRRR-enantiomeren. Hos de langsomme omsættere er denne forskel større. Hos hurtige omsættere udgør eliminationshalveringstiderne for hydroxymetabolitterne af begge enantiomere gennemsnitlig 24 timer og er ca. dobbelt så lange hos langsomme omsættere. *Steady-state* plasmaniveauer for nebivolol nås hos de fleste personer (hurtige omsættere) inden for 24 timer og inden for få dage for hydroxy-metabolitterne.

Plasmakoncentrationerne er dosisproportionelle mellem 1 og 30 mg. Farmakokinetikken af nebivolol påvirkes ikke af alder.

I plasma bindes begge nebivolol-enantiomerer overvejende til albumin.

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

En uge efter administration er 38 % af dosis udskilt i urinen og 48 % i fæces.

Udskillelse af uomdannet nebivolol i urinen er mindre end 0,5 % af dosis.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af genotoksicitet, reproduktions- og udviklingstoksicitet samt karcinogent potentiale. Bivirkninger på reproduktivitetsfunktionen blev kun registreret ved høje doser, der oversteg den maksimalt anbefalede dosis til mennesker adskillige gange (se pkt. 4.6).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Croscarmellosenatrium

Hydroxypropylmethylcellulose

Polysorbat 80

Mikrokrystallinsk cellulose

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

*Blister (OPA/Alu/PVC/Alu)*

Pakningsstørrelser med 14, 28, 30, 56, 90 og 100 tabletter i en æske.

*Blister (PVC/PVDC//Alu)*

Pakningsstørrelser med 14, 28, 30, 56, 90 og 100 tabletter i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

61776

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. september 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. december 2024