

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Nebyol 5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg nebivolola (u obliku nebivololklorida): 2,5 mg SRRR-nebivolola (ili d-nebivolola) i 2,5 mg RSSS- nebivolola (ili l-nebivolola).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 142 mg laktoze hidrat po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele do gotovo bijele tablete oblika četverolisne djeteline na jednoj strani, konveksne na drugoj strani, s križnim urezom na obje strane, promjera 9 mm.

Tablete se mogu razdijeliti na četiri jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Kronično zatajenje srca

Liječenje stabilnog, blagog i umjereno teškog kroničnog zatajenja srca kao dodatak standardnoj terapiji u starijih bolesnika (≥ 70 godina).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzija

Odrasli

Doza je jedna tableta (5 mg) na dan, po mogućnosti u isto vrijeme svakoga dana.

Učinak na sniženje krvnog tlaka uočava se nakon 1 do 2 tjedna liječenja. Katkada se optimalni učinak postiže tek nakon 4 tjedna.

Kombinacija s drugim antihipertenzivnim lijekovima

Beta-blokatori se mogu primjenjivati sami ili istovremeno s drugim antihipertenzivima . Dosada je dodatni antihipertenzivni učinak uočen samo kada se Nebyola 5 mg kombinirao s hidroklorotiazidom u dozi od 12,5 do 25 mg.

Bolesnici sa zatajenjem bubrega

U bolesnika sa zatajenjem bubrega, preporučena početna doza je 2,5 mg na dan. Ako je potrebno, dnevna doza se može povećati na 5 mg.

Bolesnici sa zatajenjem jetre

Podaci o primjeni u bolesnika sa zatajenjem jetre ili s poremećenom funkcijom jetre su ograničeni. Stoga je primjena nebivolola u tih bolesnika kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Starije osobe

U bolesnika starijih od 65 godina, preporučena početna doza je 2,5 mg na dan. Ako je potrebno, dnevna doza se može povećati na 5 mg. Ipak, zbog ograničenog iskustva u bolesnika starijih od 75 godina, potreban je oprez i pažljivo praćenje tih bolesnika.

Djeca i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost nebivolola u djece mlađe od 18 godina nije utvrđena. Stoga se ne preporučuje njegova primjena u djece i adolescenata.

Kronično zatajenje srca

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca treba započeti s postupnim povećanjem doze, sve dok se ne postigne optimalna individualna doza održavanja.

Stanje bolesnika s kroničnim zatajenjem srca mora biti stabilno, bez znakova akutnog zatajenja tijekom posljednjih 6 tjedana.

Preporučuje se da terapiju određuje liječnik iskusen u liječenju bolesnika s kroničnim zatajenjem srca. Bolesnicima koji se liječe kardiovaskularnim lijekovima uključujući diuretike i/ili digoksin i/ili ACE inhibitore i/ili antagoniste angiotenzina II, valja stabilizirati doziranje navedenih lijekova dva tjedna prije uvođenja nebivolola.

Početno titriranje doze valja provoditi povećavajući dozu svakih 1-2 tjedna ovisno o tome kako je bolesnik podnosi:

1,25 mg nebivolola, valja povećati do 2,5 mg nebivolola jednom dnevno, zatim na 5 mg jednom dnevno sve do 10 mg jednom dnevno.

Najviša preporučena dnevna doza iznosi 10 mg jednom dnevno.

Početak liječenja i svako povećanje doze treba biti pod nadzorom iskusnog liječnika tijekom najmanje 2 sata, kako bi se osiguralo da klinički status bolesnika ostane stabilan (to se posebice odnosi na krvni tlak, srčanu frekvenciju, smetnje provodljivosti ili na znakove pogoršanja zatajenja srca).

Pojava nuspojave može spriječiti liječenje bolesnika maksimalnom preporučenom dozom. Ako je potrebno, postignuta doza se, također može postupno smanjivati i ponovno uvesti prema potrebi.

U slučaju pogoršanja zatajenja srca ili nepodnošenja lijeka tijekom titracije doze, preporučuje se najprije smanjiti dozu nebivolola ili ako je potrebno odmah ga prekinuti uzimati (u slučaju teške hipotenzije, pogoršanja zatajenja srca s pojavom akutnog plućnog edema, kardiogenog šoka, simptomatske bradikardije ili AV bloka).

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca nebivololom općenito je dugotrajno.

Ne preporučuje se nagli prekid liječenja nebivololom zbog mogućeg prolaznog pogoršanja zatajenja srca. Ako je potrebno prekinuti primjenu lijeka, dnevnu dozu treba postupno smanjivati, tako da se u tjednim razmacima doza smanjuje na polovicu prethodne.

Bolesnici sa zatajenjem bubrega i kroničnim zatajenjem srca

Pri blagom do umjereno teškom zatajenju bubrega dozu nije potrebno prilagođavati jer se titracija (postupno povećanje) do maksimalno podnošljive doze provodi individualno. Nema iskustva u

bolesnika s teškim zatajenjem bubrega (kreatinin u serumu $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Stoga se, primjena nebivolola u tih bolesnika ne preporučuje.

Bolesnici sa zatajenjem jetre i kroničnim zatajenjem srca

Podaci o primjeni u bolesnika sa zatajenjem jetre su ograničeni. Stoga je primjena nebivolola u tih bolesnika kontraindicirana.

Starije osobe s kroničnim zatajenjem srca

Ne treba prilagođavati dozu jer se titracija (postupno povećanje) do maksimalno podnošljive doze provodi individualno.

Pedijatrijska populacija sa zatajenjem srca

Sigurnost i djelotvornost nebivolola u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena. Stoga, primjena lijeka u djece i adolescenata se ne preporučuje. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Kroz usta. Tablete se mogu uzimati s hranom.

Tablete se mogu podijeliti na četiri jednaka dijela. Tabletu je potrebno položiti na ravnu i čvrstu podlogu, tako da je oblik četverolisne djeteline okrenut prema gore. Razdjelni urez treba položiti na način da se poklapa sa pozicijama od 12, 3, 6 i 9 sati.

Palac je potrebno položiti na tabletu u smjeru 3 i 9 sati.

Potrebno je ravnomjerno pritisnuti cijelu površinu tablete dok se ne začuje zvuk prelamanja tablete.

Tableta je podijeljena na 4 dijela koje je potrebno pažljivo razdvojiti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Jetrena insuficijencija ili oštećena funkcija jetre.
- Akutno zatajenje srca, kardiogeni šok ili epizode pogoršanja kroničnog zatajenja srca koje zahtjeva intravensko inotropno liječenje.

Osim toga, kao i kod drugih beta-blokatora, primjena nebivolola je kontraindicirana kod:

- sindroma bolesnog sinusnog čvora uključujući sinoatrijski blok
- AV bloka drugog i trećeg stupnja (bez elektrostimulatora srca)
- bronhospazma i bronhalne astme u anamnezi
- neliječenog feokromocitoma
- metaboličke acidoze
- bradikardije (srčana frekvencija < 60 otkucaja/min prije početka uzimanja lijeka)
- hipotenzije (sistolčki krvni tlak < 90 mmHg)
- teških poremećaja periferne cirkulacije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Vidjeti također dio 4.8. Nuspojave.

Niže navedena upozorenja i mjere opreza odnose se općenito na beta-adrenergičke antagoniste.

Anestezija

Produženje blokade beta receptora smanjuje rizik od aritmije za vrijeme indukcije i intubacije. Prekine li se blokada beta receptora kod pripreme za kirurški zahvat, beta-adrenergički antagonist treba prestati primjenjivati najmanje 24 sata prije.

Treba biti oprezan pri korištenju određenih anestetika koji uzrokuju depresiju miokarda. Bolesnika se može zaštititi od reakcije vagusa intravenskom primjenom atropina.

Kardiovaskularni poremećaji

Beta-adrenergički antagonisti se općenito ne bi smjeli primijeniti u bolesnika s neliječenim kongestivnim zatajenjem srca, sve dok se njihovo stanje nije stabiliziralo.

U bolesnika s ishemičnom bolesti srca, liječenje beta-adrenergičkim antagonistom treba prekinuti postupno, tj. tijekom 1 –do 2 tjedna. Ako je neophodno, treba istodobno početi sa zamjenskim liječenjem, kako bi se spriječilo pogoršanje angine pektoris.

Beta-adrenergički antagonisti mogu izazvati bradikardiju: ako se puls snizi ispod 50 do 55 otkucaja u minuti u stanju mirovanja i/ili ako bolesnik ima simptome koji upućuju na bradikardiju, dozu treba sniziti.

Beta-adrenergičke antagoniste treba primijeniti s oprezom u:

- bolesnika s poremećajima periferne cirkulacije (Raynaudova bolest ili sindrom, intermitentna klaudikacija), jer može doći do pogoršanja tih poremećaja
- bolesnika sa AV blokom I. stupnja, zbog negativnog učinka beta-adrenergičkih antagonista na vrijeme AV provođenja
- bolesnika s Prinzmetalovom anginom zbog nesmetane vazokonstrikcije koronarnih arterija posredovane alfa-receptorima: beta-blokatori mogu povećati broj i trajanje napadaja angine.

Kombinacija nebivolola s antagonistima kalcijevih kanala kao što su verapamil i diltiazem, s antiaritmikima skupine I, te s antihipertenzivnim lijekovima centralnog djelovanja općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Metabolički/endokrinološki poremećaji

Nebivolol ne utječe na razine glukoze u dijabetičkih bolesnika. Međutim, u dijabetičkih bolesnika potreban je oprez s obzirom na to da nebivolol može prikriti određene simptome hipoglikemije (tahikardija, palpitacije). Beta-blokatori mogu dodatno povećati rizik od teške hipoglikemije kada se primjenjuju istodobno sa sulfonilurejama. Dijabetičkim bolesnicima potrebno je savjetovati da pažljivo prate razinu glukoze u krvi (vidjeti dio 4.5).

Beta-adrenergički antagonisti mogu prikriti simptome tahikardije kod hipertireoze. Nagli prekid uzimanja lijeka može pojačati simptome.

Respiratorni poremećaji

Bolesnicima s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, beta-adrenergičke antagoniste treba davati s oprezom jer se može pogoršati konstrikcija dišnih putova.

Ostali poremećaji

U bolesnika s psorijazom u anamnezi, beta-adrenergički antagonisti smiju se primijeniti samo nakon pažljive procijene.

Beta-adrenergički antagonisti mogu povećati osjetljivost na alergene i izazvati teže anafilaktičke reakcije.

Početak liječenja kroničnog zatajenja srca nebivololom zahtjeva redoviti nadzor bolesnika. Za doziranje i način primjene vidjeti dio 4.2. Liječenje se ne smije naglo prekinuti, osim kad je to jasno indicirano (vidjeti dio 4.2.).

Ovaj lijek sadrži laktozu i natrij

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Sljedeće interakcije odnose se općenito na beta-adrenergičke antagoniste.

Kombinacije koje se ne preporučuju

Antiaritmici I skupine (kinidin, hidrokinidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): može se usporiti atrioventrikularno provođenje i povećati negativni inotropni učinak (vidjeti dio 4.4.).

Antagonisti kalcijevih kanala kao što su verapamil/diltiazem: negativan učinak na kontraktilnost i atrioventrikularnu provodljivost. Intravenska primjena verapamila u bolesnika koji se liječe beta-adrenergičkim antagonistima može izazvati tešku hipotenziju i atrioventrikularni blok (vidjeti dio 4.4.).

Antihipertenzivi s djelovanjem na središnji živčani sustav (klonidin, guanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): istodobna primjena antihipertenzivnih lijekova sa središnjim djelovanjem može pogoršati zatajenje srca snižavanjem središnjeg simpatičkog tonusa (smanjenje srčane frekvencije i minutnog volumena srca, vazodilatacija) (vidjeti dio 4.4.). Nagli prekid uzimanja lijeka, osobito prije prekida uzimanja beta-adrenergičkih antagonista, može povećati rizik od povratne („rebound“) hipertenzije.

Kombinacije koje treba uzimati s oprezom

Antiaritmici III skupine (amiodaron): može se usporiti atrioventrikularno provođenje.

Anestetici – hlapljivi, halogenirani: istodobna primjena beta-adrenergičkih antagonista i anestetika može oslabiti refleksnu tahikardiju i povećati rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.4.). U pravilu treba izbjegavati nagli prekid primjene beta-adrenergičkih antagonista. Anesteziologa treba obavijestiti o tome da bolesnik uzima Nebyol.

Inzulin i oralni antidijetici: iako nebivolol ne utječe na razinu glukoze, istodobna primjena može prikriti određene simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardiju). Istodobna primjena beta-blokatora sa sulfonilurejama može povećati rizik od teške hipoglikemije (vidjeti dio 4.4.).

Baklofen (mišićni relaksans) i amifostin (antineoplastik): istodobna primjena s antihipertenzivima može pojačati pad krvnog tlaka, dozu antihipertenzivnih lijekova treba prilagoditi.

Kombinacije koje treba razmotriti

Glikozidi digitalisa: istodobna primjena može produljiti vrijeme atrioventrikularne provodljivosti. Klinička ispitivanja s nebivololom nisu pokazala bilo kakve kliničke znakove interakcije. Nebivolol ne utječe na kinetiku digoksina.

Kalcijevi antagonisti dihidropiridinskog tipa (amlodipin, felodipin, lacidipin, nefidipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): istodobna primjena može povećati rizik od hipotenzije, te se ne može isključiti povećanje rizika od daljnjeg pogoršanja funkcije ventrikularne pumpe u bolesnika sa zatajenjem srca.

Antipsihotici, antidepresivi i sedativi (triciklički antidepresivi, barbiturati i fenotiazini): istodobna primjena može pojačati hipotenzivni učinak beta-blokatora (aditivni učinak).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID): ne utječu na djelotvornost nebivolola u snižavanju krvnog tlaka.

Simptomimnetici: istodobna primjena može djelovati suprotno učinku beta-adrenergičkih antagonista. Beta-adrenergički lijekovi mogu dovesti do nesmetane alfa-adrenergične aktivnosti simptomimnetika s alfa- i beta-adrenergičnim učincima (rizik od hipertenzije, teške bradikardije i srčanog bloka).

Farmakokinetičke interakcije

Budući da u metabolizmu nebivolola sudjeluje izoenzim CYP2D6, pri istodobnoj primjeni inhibitora tog enzima, osobito paroksetina, fluoksetina, tioridazina i kinidina, može se povisiti razina nebivolola u plazmi, što povećava rizik od teške bradikardije i pojave nuspojava.

Istodobna primjena cimetidina povećava razinu nebivolola u plazmi bez promjene kliničkog učinka. Istodobna primjena ranitidina ne utječe na farmakokinetiku nebivolola. Ako se nebivolol uzima s hranom, a antacid između obroka, oba lijeka se mogu istodobno propisati.

Kombinacija nebivolola i nikardipina blago povećava razinu oba lijeka u plazmi bez promjene kliničkog učinka. Istodobna primjena alkohola, furosemda ili hidroklorotiazida ne utječe na farmakokinetiku nebivolola. Nebivolol ne utječe na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina.

4.6. Trudnoća i dojenje

Primjena u trudnoći

Farmakološki učinci nebivolola mogu biti štetni za trudnoću i/ili za fetus/novorodjenče. Općenito, beta-blokatori smanjuju perfuziju placente što se povezuje sa zastojom u razvoju fetusa intrauterinom smrću, pobačajem i preranim porodom. Štetni se učinci (npr. hipoglikemija, bradikardija) mogu pojaviti u fetusa i novorođenčeta. Ako je liječenje blokatorima beta-adrenergičkih receptora neophodno, preporučuje se liječenje selektivnim blokatorima beta-1 receptora.

Nebivolol se ne smije uzimati u trudnoći osim ako nije uistinu neophodno. Ako je liječenje nebivololom neophodno, treba pratiti uteroplacentarni protok krvi i rast fetusa. U slučaju štetnog učinka na trudnoću ili na fetus, treba razmotriti druge mogućnosti liječenja. Novorođenče treba pažljivo pratiti. Simptomi hipoglikemije i bradikardije se općenito mogu očekivati unutar prva tri dana.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se nebivolol izlučuje u mlijeko ženki. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek i u majčino mlijeko. Većina beta-blokatora, naročito lipofilni spojevi poput nebivolola i njegovih aktivnih metabolita prolaze u majčino mlijeko iako u različitom opsegu. Stoga se ne preporučuje dojenje tijekom primjene nebivolola.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije provedeno ispitivanje učinaka nebivolola na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Farmakodinamička ispitivanja pokazala su da nebivolol u dozi od 5 mg ne utječe na psihomotoričku funkciju. Kod upravljanja vozilima ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir da se povremeno mogu javiti omaglica i umor. Ako se pojave, ne smije se voziti niti obavljati aktivnosti koje zahtijevaju pažnju.

4.8. Nuspojave

Odvojeno su prikazane nuspojave kod hipertenzije i kod kroničnog zatajenja srca, zbog razlika u osnovnoj bolesti.

Hipertenzija

Prijavljene nuspojave, koje su u većini slučajeva bile blage do umjereno teške, razvrstane su u tablici su prema organskim sustavima i kategorijama učestalosti:

Organski sustavi	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Vrlo rijetko ($< 1/10000$)	Nepoznata učestalost
Poremećaji imunološkog sustava				angioneurotski edem, preosjetljivost
Psihijatrijski		noćne more,		

poremećaji		depresija		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica, parestezija		sinkopa	
Poremećaji oka		oštećenje vida		
Srčani poremećaji		bradikardija, zatajenje srca, usporena AV provodljivost/AV blok		
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, (pogoršanje) intermitentne klaudikacije		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	bronhospazam		
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija, mučnina, proljev	dispepsija, flatulencija, povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, eritomatozni osip	pogoršanje psorijaze	urtikarija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		impotencija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor, edem			

Sljedeće nuspojave zabilježene su pri uzimanju nekih antagonista beta adrenergičkih receptora: halucinacije, psihoze, konfuzija, hladni/cijanotični udovi, Raynaudov fenomen, suhe oči i okulo-mukokutana toksičnost kao kod praktolola.

Kronično zatajenje srca

Podaci o nuspojavama u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca dobiveni su u jednoj placebom kontroliranoj studiji u kojoj je sudjelovalo 1067 bolesnika koji su uzimali nebivolol i 1061 bolesnika koji su uzimali placebo. U navedenoj studiji ukupno 449 bolesnika na nebivololu (42,1 %) prijavilo je nuspojave koje su, barem moguće, uzročno povezane s primjenom lijeka, u usporedbi s 334 bolesnika (31,5 %) koji su uzimali placebo. Najčešće zabilježene nuspojave u bolesnika koji su uzimali nebivolol bile su bradikardija i omaglica, obje prijavljene u približno 11 % bolesnika. Za usporedbu, učestalost ovih nuspojava u bolesnika koji su uzimali placebo bila je oko 2 % i 7 %.

Sljedeći događaji su prijavljeni kao nuspojave (za koje postoji barem mogućnost povezanosti s uzimanjem lijeka) koje se smatraju specifičnim za liječenje kroničnog zatajenja srca:

- pogoršanje zatajenja srca pojavilo se u 5,8 % bolesnika koji su uzimali nebivolol u usporedbi s 5,2 % bolesnika koji su uzimali placebo.
- posturalna hipotenzija prijavljena je u 2,1 % bolesnika koji su uzimali nebivolol u usporedbi s 1,0 % bolesnika koji su uzimali placebo.
- nepodnošenje lijeka se pojavilo u 1,6 % bolesnika koji su uzimali nebivolol u usporedbi s 0,8 % bolesnika koji su uzimali placebo.
- atrioventrikularni blok I stupnja se pojavio u 1,4 % bolesnika koji su uzimali nebivolol u usporedbi s 0,9 % bolesnika koji su uzimali placebo.

– edem donjih udova prijavljen je u 1,0 % bolesnika koji su uzimali nebivolol u usporedbi s 0,2 % bolesnika koji su uzimali placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju nebivololom.

Simptomi

Simptomi predoziranja beta-blokatorima su: bradikardija, hipotenzija, bronhospazam i akutna srčana insuficijencija.

Liječenje

U slučaju predoziranja ili preosjetljivosti, bolesnika se mora pomno nadzirati i liječiti na odjelu za intenzivnu skrb. Treba provjeravati razinu glukoze u krvi. Apsorpcija preostalog lijeka iz probavnog trakta može se spriječiti ispiranjem želuca i davanjem aktivnog ugljena i laksativa. Možda će biti potrebno primijeniti umjetno disanje. Bradikardiju i ekstenzivne reakcije vagusa treba liječiti primjenom atropina ili metilatropina. Hipotenziju i šok treba liječiti primjenom plazme ili nadomjestaka plazme te ako treba, katekolaminima. Učinak beta-adrenergičkih antagonista može se suzbiti polaganom intravenskom primjenom izoprenalin-hidroklorida, s početnom dozom od oko 5 µg/min, ili dobutaminom, s početnom dozom od 2,5 µg/min, sve dok se ne postigne potrebni učinak. U refraktornim slučajevima izoprenalin se može kombinirati s dopaminom. Ako se ni time ne postigne željeni učinak, može se razmotriti intravenska primjena glukagona u dozi od 50 do 100 µg/kg. Ukoliko je potrebno, injekcija se može ponoviti unutar jednog sata, a potom se, ako je potrebno, može nastaviti intravenskom infuzijom glukagona 70 µg/kg/h. U krajnjim slučajevima bradikardije koja ne reagira na liječenje, može se ugraditi elektrostimulator srca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori beta- receptora, selektivni

ATK oznaka: C07AB12

Mehanizam djelovanja

Nebivolol je racemat dvaju enantiomera, SRRR-nebivolola (ili d-nebivolola) i RSSS-nebivolola (ili l-nebivolola). Objedinjuje dvije farmakološke aktivnosti:

- kompetitivni je i selektivni antagonist beta-receptora: taj se učinak pripisuje SRRR-enantiomeru (d-enantiomeru).
- posjeduje blaga vazodilacijska svojstva zahvaljujući interakciji s metaboličkim putem L-arginina/dušikova oksida.

Farmakodinamički učinci

Jednokratne i ponovljene doze nebivolola smanjuju frekvenciju srca i snižavaju krvni tlak u mirovanju i za vrijeme tjelesne aktivnosti u osoba s normalnim krvnim tlakom i u onih s hipertenzijom. Antihipertenzivni se učinak održava i pri kroničnom liječenju.

U terapijskim dozama, nebivolol ne iskazuje alfa-adrenergički antagonizam.

Pri akutnom i kroničnom liječenju nebivololom u bolesnika s hipertenzijom smanjuje se sistemski vaskularni otpor. Unatoč smanjenju frekvencije srca, smanjenje minutnog volumena srca u mirovanju i

tijekom tjelesne aktivnosti može biti ograničeno zbog porasta udarnog volumena. Klinički značaj tih hemodinamičkih razlika u odnosu na ostale antagoniste beta 1 receptora nije posve utvrđen.

U hipertenzivnih bolesnika, nebivolol povećava dušikovim oksidom posredovan vaskularni odgovor na acetilkolin (ACh), koji je oslabljen u bolesnika s disfunkcijom endotela.

U placebom kontroliranom ispitivanju moraliteta-morbiditeta, koje je uključivalo 2128 bolesnika ≥ 70 godina (srednja dob 75,2 godine) sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca s ili bez oštećene ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF) (srednja vrijednost LVEF: $36 \pm 12,3$ %, sa sljedećom distribucijom: vrijednost LVEF manja od 35 % u 56 % bolesnika, vrijednost LVEF između 35 % i 45 % u 25 % bolesnika te vrijednost LVEF veća od 45 % u 19 % bolesnika) nakon prosječno 20 mjeseci praćenja, nebivolol je uz standardnu terapiju značajno produljio vrijeme do pojave smrti ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga (primarni ishod za učinkovitost), uz relativno smanjenje rizika od 14 % (apsolutno smanjenje: 4,2 %). Do ovog smanjenja rizika došlo je nakon 6 mjeseci liječenja i održano je tijekom ukupnog trajanja liječenja (prosječno vrijeme liječenja: 18 mjeseci). Učinak nebivolola nije ovisio o dobi, spolu ili ejekcijskoj frakciji lijeve klijetke ispitanika. Korist od primjene nebivolola s obzirom na mortalitet zbog svih uzroka nije bio statistički značajan u usporedbi s placebom (apsolutno smanjenje: 2,3 %).

U bolesnika liječenih nebivololom smanjena je učestalost iznenadnih smrti (4,1 % u odnosu na 6,6 %, relativno smanjenje za 38 %).

In vitro i *in vivo* istraživanja na životinjama pokazali su da nebivolol ne posjeduje intrizičnu simpatomimetičku aktivnost.

In vitro i *in vivo* istraživanja na životinjama pokazali su da nebivolol u farmakološkim dozama ne djeluje stabilizirajuće na membrane.

U zdravih dobrovoljaca, nebivolol nije značajnije utjecao na maksimalnu sposobnost i izdržljivost pri tjelesnoj aktivnosti.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Oba enantiomera nebivolola brzo se apsorbiraju nakon oralne primjene. Hrana ne utječe na apsorpciju nebivolola; nebivolol se može uzimati s jelom ili bez njega.

Bioraspoloživost oralno uzetog nebivolola iznosi u prosjeku 12 % kod brzih metabolizatora, a praktički je potpuna kod sporih metabolizatora. U stanju dinamičke ravnoteže i pri istoj dozi, vršna koncentracija nepromijenjenog nebivolola u plazmi otprilike je 23 puta veća u sporih metabolizatora nego kod brzih metabolizatora. Uzmu li se u obzir zajedno lijek u nepromijenjenom obliku i njegovi djelatni metaboliti, razlika u vršnim koncentracijama u plazmi je 1,3 do 1,4 puta. Zbog varijacija u brzini metabolizma, dozu nebivolola treba uvijek prilagoditi individualnim potrebama svakog bolesnika: stoga će za spore metabolizatore možda biti potrebne niže doze. Koncentracije u plazmi razmjerne su dozama u rasponu od 1 do 30 mg. Dob ne utječe na farmakokinetiku nebivolola.

Distribucija

U plazmi se oba enantiomera nebivolola pretežito vežu za albumin. S proteinima u plazmi veže se 98,1% SRRR-nebivolola i 97,9% RSSS-nebivolola.

Biotransformacija

Nebivolol se opsežno metabolizira, dijelom u aktivne hidroksimetabolite. Nebivolol se metabolizira alicikličkom i aromatskom hidroksilacijom, N-dealkilacijom i glukuronidacijom; osim toga, stvaraju se glukuronidi hidroksimetabolita. Metabolizam nebivolola aromatskom hidroksilacijom podložan je genetskom oksidacijskom polimorfizmu ovisnom o CYP2D6.

Eliminacija

U brzih metabolizatora poluvrijeme eliminacije enantiomera nebivolola iznosi prosječno 10 sati. U sporih metabolizatora ono je 3-5 puta dulje. U brzih metabolizatora razina RSSS-enantiomera u plazmi neznatno je viša nego razina SRRR-enantiomera. U sporih metabolizatora ta je razlika veća. U brzih

metabolizatora poluvrijeme eliminacije hidroksimetabolita obaju enantiomera iznosi u prosjeku 24 sata, a otprilike dvaput je dulji u sporih metabolizatora.

Dinamička ravnoteža nebivolola u plazmi većine osoba (brzi metabolizatori) uspostavlja se u roku od 24 sata, a hidroksimetabolita unutar nekoliko dana.

Tjedan dana nakon primjene lijeka 38% doze izlučuje se urinom a 48% stolicom. Urinarno izlučivanje nepromijenjenoga nebivolola manje je od 0,5% doze.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci, na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti, ne upućuju na posebnu opasnost za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

karmelozanatrij, umrežena
laktoza hidrat
kukuruzni škrob
celuloza, mikrokristalična
hipromeloza 5 cps
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja

30, 56 i 60 tableta u PVC/Al blisteru.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Potrebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-597197545

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNOVE ODOBRENJA

19.09.2012./06.02.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.12.2025.