

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Nebivolol Pliva 5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg nebivolola što odgovara 5,45 mg nebivololklorida.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 192,4 mg laktoze u obliku hidrata po tableti

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugla, bijela, konveksna tableta, promjera 9 mm, s križnim urezom na jednoj strani tablete te oznakom „N 5“ na drugoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake polovice i četvrtine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Kronično zatajivanje srca

Liječenje stabilnog, blagog i umjerenog 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 doba dana.

Učinak sniženja krvnoga tlaka očigledan je nakon 1 do 2 tjedna liječenja. Katkad se optimalni učinak postiže tek nakon 4 tjedna.

Kombinacija s ostalim antihipertenzivima

Beta-blokatori mogu se primjenjivati kao monoterapija ili istodobno s drugim antihipertenzivima.

Dosad je opažen dodatni antihipertenzivni učinak samo kada se nebivolol kombinira s hidroklorotiazidom 12,5-25 mg.

Bolesnici s insuficijencijom bubrega

U bolesnika s insuficijencijom bubrega preporučena početna doza iznosi 2,5 mg na dan. Ako je potrebno, dnevna se doza može povisiti na 5 mg.

Bolesnici s insuficijencijom jetre

Ograničeni su podaci o liječenju u bolesnika s insuficijencijom ili oštećenom funkcijom jetre. Stoga je primjena Nebivolola Pliva u tih bolesnika kontraindicirana.

Starije osobe

Za bolesnike starije od 65 godina preporučuje se početna doza od 2,5 mg na dan. Ako treba, dnevna se doza može povisiti na 5 mg. S obzirom da je iskustvo u liječenju bolesnika starijih od 75 godina ograničeno, nužan je oprez i pozorno praćenje tih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost nebivolola u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Ne preporučuje se, stoga, primjena lijeka 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 sa kroničnim zatajenjem srca mora biti stabilno, bez znakova akutnog zatajenja u razdoblju od posljednjih 6 tjedana. Preporučuje se da terapiju određuje liječnik iskusan u liječenju kroničnog zatajenja srca.

Bolesnicima koji primaju terapiju za kardiovaskularne bolesti uključujući diuretike i/ili digoksin i/ili ACE inhibitore i/ili antagoniste angiotenzina II, mora se stabilizirati doziranje navedenih lijekova dva tjedna prije započinjanja liječenja nebivololom.

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

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

Najveća preporučena dnevna doza iznosi 10 mg nebivolola jednom dnevno.

Početak terapije i svako povećanje doze mora nadzirati iskusni liječnik tijekom razdoblja od najmanje 2 sata kako bi se utvrdilo da je bolesnikov klinički status stabilan (to se osobito odnosi na krvni tlak, srčana frekvencija, poremećaje provodljivosti i druge znakove pogoršanja zatajivanja srca).

Štetni događaji mogu onemogućiti primjenu najveće preporučene doze. Ako je neophodno, postignuta se doza može postupno smanjivati i ponovno uvesti prema potrebi.

Ako tijekom titracije dođe do pogoršanja zatajenja srca ili znakova nepodnošenja lijeka, preporučuje se prvo smanjiti dozu nebivolola ili, ako je neophodno, odmah prekinuti njegovu primjenu (u slučaju teške hipotenzije, pogoršanja zatajenja srca s akutnim plućnim edemom, 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 prekid neophodan, doza se mora postupno smanjivati na pola u razmaku od tjedan dana.

Bolesnici s insuficijencijom bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod blage do umjerene insuficijencije bubrega jer se doza titriranjem povećava do najveće podnošljive prema karakteristikama svakog bolesnika. Nema iskustva s

primjenom u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega (serumski kreatinin $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Stoga se primjena nebivolola u tih bolesnika ne preporučuje.

Bolesnici s insuficijencijom jetre

Ograničeni su podaci za bolesnike s insuficijencijom jetre. Stoga je primjena Nebivolola Pliva u tih bolesnika kontraindicirana.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu jer se povećanje doze do najveće podnošljive prilagođava svakom pojedinom bolesniku.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost nebivolola u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Ne preporučuje se, stoga, primjena lijeka u djece i adolescenata.

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Tabletu se mora progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. čašom vode). Lijek se može uzimati uz obrok.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Insuficijencija jetre ili oštećenje funkcije jetre.
- Akutno zatajenje srca, kardiogeni šok ili epizode dekompenzacije zatajenja srca koje zahtijevaju intravensku inotropnu terapiju.

Osim toga, kao i kod ostalih beta-blokatora Nebivolol Pliva je kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

- sindrom bolesnog sinusnog čvora uključujući sinoatrijski blok.
- srčani blok drugoga i trećeg stupnja (bez električnog stimulatora).
- bronhospazam i bronhalna astma u anamnezi.
- neliječeni feokromocitom.
- metabolička acidoza.
- bradikardija (srčana frekvencija < 60 otkucaja u minuti prije početka terapije).
- hipotenzija (sistolčki krvni tlak $< 90 \text{ mmHg}$).
- teški poremećaji periferne cirkulacije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Vidjeti također dio 4.8 Nuspojave.

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

Anestezija

Produženje blokade beta receptora smanjuje opasnost od aritmije za vrijeme indukcije i intubacije. Prekine li se blokada beta receptora kod pripreme za kirurški zahvat, beta-blokatore se mora prestati primjenjivati najmanje 24 sata ranije.

Nužan je oprez s određenim anestetecima koji uzrokuju depresiju miokarda. Bolesnika se može zaštititi od reakcije vagusa intravenskom primjenom atropina.

Kardiovaskularni poremećaji

Beta-adrenergički antagonisti se općenito ne smiju 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 se mora prekinuti postupno, tj. tijekom 1 do 2 tjedna. Ako je neophodno, mora se istodobno započeti s nadomjesnom terapijom kako bi se spriječila egzacerbacija angine pectoris.

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

Beta-adrenergičke antagoniste se mora primijeniti s oprezom:

- u bolesnika s poremećajima periferne cirkulacije (Raynaudova bolest ili sindrom, intermitentna klaudikacija), jer može doći do pogoršanja tih poremećaja;
- u bolesnika sa srčanim blokom I. stupnja, zbog negativnog učinka beta-blokatora na vrijeme AV provodljivosti;
- u bolesnika s Prinzmetalovom anginom, zbog nesmetane vazokonstrikcije koronarne arterije posredovane alfa-receptorom, beta-adrenergički antagonisti mogu povećati broj i trajanje napadaja angine.

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

Metabolički/endokrini poremećaji

Nebivolol ne utječe na razinu glukoze u dijabetičkih bolesnika. Međutim, u dijabetičkih bolesnika je potreban oprez, s obzirom 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-blokatori mogu prikriti simptome tahikardije kod hipertireoze. Nagli prekid uzimanja lijeka može pojačati simptome.

Respiratorni poremećaji

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

Ostali poremećaji

U bolesnika s psorijazom u anamnezi beta-adrenergički antagonisti smiju se primijeniti samo nakon pomne procjene.

Beta-adrenergički antagonisti mogu povećati osjetljivost na alergene i otežati anafilaktičke reakcije. Početak liječenja kroničnog zatajenja srca nebivololom zahtijeva redoviti nadzor. Za doziranje i način primjene molimo pogledati dio 4.2. Liječenje se ne smije naglo prekinuti osim kad je to jasno indicirano. Za daljnje informacije molimo pogledati dio 4.2.

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

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmola (23 mg) natrija po 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 klase I (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: negativni učinak na kontraktilnost i atrioventrikularnu provodljivost. Intravenska primjena verapamila u bolesnika koji se liječe beta-blokatorom može izazvati tešku hipotenziju i atrioventrikularni blok (vidjeti dio 4.4.).

Antihipertenzivi koji djeluju centralno (klonidin, guanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): istodobna primjena antihipertenzivnih lijekova koji djeluju centralno 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-blokatora, može povećati rizik od povratne ("rebound") hipertenzije.

Kombinacije koje treba primijeniti s oprezom

Antiaritmici klase III (amiodaron): može se pojačati učinak na atrijsko-ventrikularno provođenje.

Anestetici - halogenirani, hlapivi: 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 liječenja beta-blokatorom.

Anesteziologa se mora obavijestiti da bolesnik prima nebivolol.

Inzulin i oralni antidijabetici: 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), amifostin (dopuna antineoplastičkoj terapiji): istodobna primjena s antihipertenzivima može pojačati pad krvnog tlaka, pa je nužna prilagodba doze antihipertenziva.

Kombinacije koje treba razmotriti

Glikozidi digitalisa: istodobna primjena može produljiti vrijeme atrioventrikularne provodljivosti.

Klinička istraživanja s nebivololom nisu pokazala bilo kakve kliničke znakove interakcije. Nebivolol ne utječe na kinetiku digoksina.

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

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

Nestereoidni protuupalni lijekovi (NSAIL): ne utječu na učinkovitost nebivolola u snižavanju krvnog tlaka.

Simpatikomimetici: istodobna primjena može spriječiti učinak beta-adrenergičkih antagonista. Beta-blokatori mogu dovesti do nesmetane alfa-adrenergične aktivnosti simpatikomimetika s alfa-adrenergičnim i beta-adrenergičnim učinkom (opasnost od hipertenzije, teške bradikardije i srčanog bloka).

Farmakokinetičke interakcije:

Budući da metabolizam nebivolola uključuje izoenzim CYP2D6, zbog istodobne primjene inhibitora tog enzima, osobito paroksetina, fluoksetina, tioridazina i kinidina, može se povisiti razina nebivolola u plazmi, što povećava rizik za tešku bradikardiju i štetne događaje.

Istodobna primjena cimetidina povećava razinu nebivolola u plazmi, bez ikakvog kliničkog učinka. Istodobna primjena ranitidina ne utječe na farmakokinetiku nebivolola. Ako se Nebivolol Pliva 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, furosemida ili hidroklorotiazida ne utječe na farmakokinetiku nebivolola. Nebivolol ne utječe na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Farmakološki učinci nebivolola mogu imati štetne učinke na trudnoću i/ili na fetus/novorođenče. Općenito, beta-blokatori smanjuju placentalnu perfuziju što se povezuje sa zastojem u razvoju, intrauterinom smrću, pobačajem ili preranim porodom. Štetni se učinci (npr. hipoglikemija i bradikardija) mogu pojaviti kod fetusa i novorođenčeta. Ako je neophodno liječenje beta-blokatorima, preporučuje se liječenje selektivnim blokatorima beta-1 receptora. Nebivolol se ne smije uzimati u trudnoći ako to nije izrazito neophodno. Ako je liječenje nebivololom neophodno, mora se kontrolirati uteroplacentalni protok krvi i rast fetusa. U slučaju štetnog učinka na trudnoću ili fetus mora se razmotriti zamjensko liječenje. Novorođenče se mora često nadzirati. Simptomi hipoglikemije i bradikardije se, općenito, očekuju tijekom prva tri dana.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se nebivolol izlučuje u mlijeko ženki. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Većina beta-blokatora, osobito lipofilnih spojeva poput nebivolola i njegovih aktivnih metabolita, prelaze u majčino mlijeko, iako u različitom opsegu. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Stoga, majke koje uzimaju nebivolol ne smiju dojiti.

Plodnost

Nebivolol nije utjecao na plodnost štakora, osim u dozama koje su nekoliko puta veće od najviše preporučene doze za ljude, kada su uočeni štetni učinci na muške i ženske reproduktivne organe u štakora i miševa. Učinak nebivolola na plodnost u ljudi nije poznat.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije provedeno ispitivanje učinka nebivolola na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Farmakodinamička ispitivanja pokazala su da nebivolol ne utječe na psihomotoričku funkciju. Kad se upravlja vozilom ili strojem, mora se uzeti u obzir da se povremeno mogu pojaviti omaglica i umor (vidjeti dio 4.8).

4.8. Nuspojave

Odvojeno su prikazani štetni događaji kod hipertenzije i kod kroničnog zatajenja srca zbog razlika koje proizlaze iz osnovne bolesti.

Hipertenzija:

Zabilježene nuspojave, koje su najčešće bile blage do umjerene jakosti, prikazane su u tablici prema organskom sustavu i prema učestalosti.

Klasifikacija organskih sustava	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$)	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih)
---------------------------------	--------------------------------------	--	--------------------------------------	---

				podataka)
Poremećaji imunološkog sustava				angioneurotski edem, hipersenzitivnost
Psihijatrijski poremećaji		noćne more, depresija		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica, parestezija		sinkopa	
Poremećaji oka		oštećen vid		
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		svrbež, eritematozni 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 beta-adrenergičkih antagonista: halucinacije, psihoze, konfuzija, hladni/cijanotični udovi, Raynaudov fenomen, suhoća u očima te okulo-mukokutana toskičnost kao kod praktolola.

Kronično zatajenje srca

Podaci o nuspojavama u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca dobiveni su u jednom placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u kojem je 1067 bolesnika primalo nebivolol, a 1061 bolesnik placebo. U navedenom ispitivanju ukupno 449 bolesnika koji su primali nebivolol (42,1%) prijavilo je nuspojave koje su, barem vjerojatno, uzročno povezane s primjenom lijeka, dok su to učinila 334 bolesnika koja su primala placebo (31,5%).

Najčešće zabilježene nuspojave u skupini koja je primala nebivolol bile su bradikardija i omaglica, koje su se pojavile u oko 11% bolesnika. Za usporedbu, učestalost ovih nuspojava u bolesnika koji su primali placebo bila je oko 2% odnosno 7%.

Zabilježena je sljedeća učestalost nuspojava (za koje postoji barem mogućnost povezanosti s uzimanjem lijeka) koje su se smatrale posebno važnima u liječenju kroničnog zatajenja srca.

- pogoršanje zatajivanja srca pojavilo se u 5,8% bolesnika na nebivololu u usporedbi s 5,2% bolesnika na placebo;

- posturalna hipotenzija bila je zabilježena u 2,1% bolesnika na nebivololu u usporedbi s 1,0% bolesnika na placebo;
- nepodnošljivost lijeka pojavila se u 1,6% bolesnika na nebivololu u odnosu na 0,8% bolesnika na placebo;
- atrioventrikularni blok I stupnja pojavio se u 1,4% bolesnika na nebivololu u usporedbi s 0,9% bolesnika na placebo;
- edem donjih udova zabilježen je u 1,0% bolesnika na nebivololu u usporedbi s 0,2% bolesnika na 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 nuspojava: **navedenog u Dodatku V**

4.9. Predoziranje

Nema raspoloživih podataka o predoziranju nebivololom.

Simptomi

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

Liječenje

U slučaju predoziranja ili preosjetljivosti, bolesnika se mora pomno nadzirati i liječiti na odjelu za intenzivnu skrb. Mora se kontrolirati razinu glukoze u krvi. Apsorpcija ostataka lijeka, kojega još ima u probavnom traktu, može se spriječiti ispiranjem želuca i davanjem aktivnog ugljena i laksativa. Možda će biti potrebno umjetno disanje. Bradikardiju i ekstenzivne reakcije vagusa se mora liječiti davanjem atropina ili metilatropina. Hipotenziju i šok se mora liječiti primjenom plazme ili nadomjestaka plazme te, ako treba, kateholaminima. Učinak beta-blokatora 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 50-100 µg/kg. Ako je potrebno, injekciju se mora ponoviti u roku od jednog sata i nastaviti - ako je potrebno - intravenskom infuzijom glukagona od 70 µg/kg/h. U ekstremnim slučajevima bradikardije, rezistentne na liječenje, može se postaviti elektrostimulator srca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori beta-receptora, selektivni.
ATK oznaka: C07AB12

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

- kompetitivan je i selektivan antagonist beta-receptora: taj učinak pripisuje se SRRR-enantiomeru (d-enantiomeru);
- ima blaga vazodilatacijska svojstva, zbog interakcije s putem L-arginin/dušičnog oksida.

Jednokratne i ponovljene doze nebivolola usporavaju srčanu frekvenciju i krvni tlak u mirovanju i za vrijeme tjelesne aktivnosti u osoba s normalnim krvnim tlakom i u osoba s hipertenzijom.

Antihipertenzivni učinak je održan tijekom kroničnog liječenja.

U terapijskim dozama nebivolol nema alfa-adrenergičnog antagonizma.

Tijekom akutnog i kroničnog liječenja hipertenzivnih bolesnika nebivololom smanjen je sistemski vaskularni otpor. Usprkos usporenu srčane frekvencije, smanjenje minutnog volumena srca za vrijeme mirovanja ili tjelesne aktivnosti može biti ograničeno zbog povećanja udarnog volumena srca. Klinička važnost tih hemodinamičkih razlika u odnosu na ostale antagoniste beta 1 receptora nije još sasvim utvrđena.

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

Provedeno je kliničko ispitivanje mortaliteta-morbiditeta, kontrolirano placebom, u 2128 bolesnika $\geq$ 70 godina (medijan dobi 75,2 godine) sa stabilnim kroničnim zatajivanjem srca. Uključeni su bolesnici s/bez oslabljene ejeckijske frakcije lijeve klijetke (prosječni LVEF: $36 \pm 12,3\%$ sa sljedećom distribucijom: LVEF manji od 35% u 56% bolesnika; LVEF između 35% i 45% u 25% bolesnika i LVEF veća od 45% u 19% bolesnika). Nakon prosječno 20 mjeseci praćenja, nebivolol kao dodatak standardnoj terapiji značajno je produljio vrijeme do smrti ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih događaja (primarni ishod za ocjenu djelotvornosti) sa smanjenjem relativnog rizika od 14% (apsolutno smanjenje 4,2%). To smanjenje rizika razvilo se nakon 6 mjeseci liječenja i održalo se za vrijeme ukupnog trajanja liječenja (medijan trajanja: 18 mjeseci). Učinak nebivolola nije ovisio o dobi, spolu ili ejeckijskoj frakciji lijeve klijetke u populaciji bolesnika koja je bila uključena u ispitivanje. Nije uočena statistički značajna korist za sve uzroke smrti u usporedbi s placebom (apsolutno smanjenje 2,3%).

Smanjenje pojave nagle smrti zabilježeno je u bolesnika koji su bili liječeni nebivololom (4,1% u odnosu na 6,6%, relativno smanjenje 38%).

Pokusi na životinjama *in vitro* i *in vivo* pokazali su da nebivolol nema intrinzičnu simpatikomimetičnu aktivnost.

Pokusi na životinjama *in vitro* i *in vivo* pokazali su da nebivolol u farmakološkim dozama ne stabilizira membranu.

U zdravih dobrovoljaca nebivolol ne djeluje značajno na najveću tjelesnu sposobnost ili izdržljivost. Dostupni neklinički i klinički dokazi u bolesnika s hipertenzijom nisu pokazali da nebivolol ima štetan učinak na erektilnu funkciju.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Oba enantiomera nebivolola brzo se apsorbiraju nakon peroralne primjene. Na apsorpciju nebivolola ne utječe hrana; nebivolol se može davati neovisno o jelu.

Nebivolol se ekstenzivno 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 se odvija putem CYP2D6, koji je podložan genetskom oksidacijskom polimorfizmu.

Bioraspoloživost pri peroralnom uzimanju nebivolola iznosi prosječno 12% kod brzih metabolizatora i gotovo je potpuna kod sporih metabolizatora. U stanju dinamičke ravnoteže i pri istoj razini doze, vršna

koncentracija nepromijenjenoga nebivolola u plazmi otprilike je 23 puta veća u sporih metabolizatora nego kod brzih metabolizatora. Kad se uzmu u obzir nepromijenjeni lijek zajedno s aktivnim metabolitima, razlika u vršnim koncentracijama u plazmi iznosi 1,3 do 1,4 puta. Zbog varijacije u brzini metabolizma, dozu nebivolola se mora uvijek prilagoditi individualnim potrebama bolesnika: stoga će za spore metabolizatore možda biti potrebne niže doze.

U osoba s brzim metabolizmom poluvijek eliminacije enantiomera nebivolola iznosi prosječno 10 sati.

U osoba sa sporim metabolizmom on je 3-5 puta dulji. U brzih metabolizatora razina RSSS-enantiomera u plazmi neznatno je viša nego razina SRRR-enantiomera. U sporih metabolizatora ta je razlika veća. U osoba s brzim metabolizmom poluvijek eliminacije hidroksimetabolita obaju enantiomera iznosi u prosjeku 24 sata, a otprilike dvaput je dulji u osoba sa sporim metabolizmom.

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

Koncentracije u plazmi razmjerne su dozama u rasponu od 1 do 30 mg. Dob ne utječe na farmakokinetiku nebivolola.

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.

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju standardnih istraživanja genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti i kancerogenog potencijala. Štetni učinci na reproduktivnu funkciju zabilježeni su samo pri visokim dozama, koje su bile nekoliko puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
karmelozanatrij, umrežena
makrogol 6000
laktoza hidrat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Al/PE/PVC/PVdC blisteri: 10, 14, 28, 30 i 90 tableta

HDPE spremnik sa LDPE čepom: 10, 14, 28, 30 i 90 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-948491505

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE

Datum prvog odobrenja: 28. veljače 2020.

Datum posljednje obnove: 25. lipnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. ožujka 2025.