Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Nebivolol Sandoz®, tablete, 5 mg
Pakovanje: blister; 4 x 7 tableta

SALUTAS PHARMA GMBH,

Proizvođač: SALUTAS PHARMA GMBH

Otto-von-Guericke-Allee 1,Barleben, Nemačka

Adresa: Dieselstrasse 5, Gerlingen, Nemačka

Podnosilac zahteva: UFAR D.O.O. BEOGRAD,

Adresa: Lipovički Put 308 b, Beograd-Barajevo

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

1. IME LEKA

Nebivolol Sandoz®, 5 mg, tablete

INN: **nebivolol**

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sadržaj aktivnih supstanci:
Jedna tableta sadrži 5 mg nebivolola (u obliku nebivolol-hidrohlorida).
Od pomoćnih supstanci lek sadrži laktozu, monohidrat.
Listu svih pomoćnih supstanci videti u odeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Bela do skoro bela, okrugla tableta sa zaobljenim ivicama, prečnika 9 mm i sa dve unakrsne podeone linije na jednoj strani.
Tableta je deljiva na četiri jednaka dela.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Terapija esencijalne hipertenzije.

Hronična srčana insuficijencija

Terapija stabilne blage do umerene hronične srčane insuficijencije, kao dodatak standardnoj terapiji kod pacijenata starosti 70 godina i više.

4.2. Doziranje i način primene

Oralna primena.

Tabletu ili delove tablete treba progutati sa dovoljnom količinom tečnosti. Tablete se mogu uzimati uz obrok ili nezavisno od njega.

Hipertenzija

Odrasli
Uobičajeno doziranje je 1 tableta (5 mg) dnevno. Preporučuje se uzimanje tablete svakog dana u isto vreme. Efekat snižavanja krvnog pritiska se zapaža nakon 1-2 nedelje lečenja. Ponekad se optimalni terapijski efekat

postiže tek nakon 4 nedelje.

Kombinacija sa drugim antihipertenzivnim lekovima
Beta-blokatori se mogu koristiti kao monoterapija ili istovremeno sa drugim antihipertenzivnim lekovima. Prema dosadašnjim podacima, dodatni antihipertenzivni efekat je primećen samo pri konkomitantnoj primeni nebivolola 5 mg i hidrohlortiazida 12,5 - 25 mg.
Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom
Preporučena početna doza kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom je 2,5 mg dnevno. Ukoliko je potrebno, doza se može povećati na 5 mg dnevno.

Pacijenti sa insuficijencijom jetre
Podaci o primeni nebivolola kod pacijenata sa insuficijencijom jetre ili oštećenom funkcijom jetre su ograničeni. Stoga je primena nebivolola kod ovih pacijenata kontraindikovana.

Starije osobe
Preporučena početna doza kod pacijenata starosti preko 65 godina je 2,5 mg dnevno. Ukoliko je potrebno, dnevna doza se može povećati na 5 mg dnevno. Ipak, zbog ograničenog iskustva sa pacijentima starijim od 75 godina, lečenje se mora obavljati pod stalnim nadzorom.

Deca i adolescenti
Nije bilo sprovedenih kliničkih studija među decom i adolescentima. Stoga se u ovoj populaciji upotreba nebivolola ne preporučuje.

Hronična srčana insuficijencija

Lečenje stabilne hronične srčane insuficijencije treba započeti postepenim povećanjem doze dok se ne postigne optimalna doza održavanja.

Pacijenti bi trebalo da imaju stabilnu hroničnu srčanu insuficijenciju, bez akutnog napada u prethodnih 6 nedelja. Preporuka je da ordinirajući lekar ima iskustva u lečenju hronične srčane insuficijencije.

Kod pacijenata koji su na kardiovaskularnoj terapiji koja uključuje diuretike i/ili digoksin i/ili ACE inhibitore i/ili antagoniste angiotenzina II, doziranje ovih lekova treba stabilizovati dve nedelje pre uvođenja nebivolola.

Početno povećanje doze treba biti u skladu sa odgovorom pacijenta, a u intervalu od 1 do 2 nedelje, po sledećem principu: početna doza od 1,25 mg nebivolola se povećava na 2,5 mg jednom dnevno, zatim na 5 mg jednom dnevno, pa konačno do doze od 10 mg jednom dnevno. Maksimalna preporučena doza je 10 mg nebivolola jednom dnevno.

Započinjanje terapije i svako povećanje doze treba obavljati pod nadzorom iskusnog lekara, sa praćenjem pacijenta u periodu do 2 sata, da bi se osiguralo da klinički status (posebno krvni pritisak, srčani ritam, poteškoće u sprovodnom sistemu srca, znaci pogoršanja srčane slabosti) ostane stabilan.

Pojavu neželjenih efekata treba sprečiti kod svih pacijenata koji su tretirani sa maksimalnom preporučenom dozom. Ukoliko je neophodno, postignuta doza se takođe može smanjivati korak po korak i ponovo uvesti, u skladu sa preporukama.

U toku faze titracije, u slučaju pogoršanja srčane slabosti ili intolerancije na lek, preporuka je da se prvo smanji doza nebivolola, ili ukoliko je to neophodno, da se odmah prekine terapija (u slučajevima teške hipotenzije, pogoršanja srčane slabosti sa akutnim edemom pluća, kardiogenim šokom, simptomatskom bradikardijom ili AV blokom).

Lečenje stabilne hronične srčane insuficijencije nebivololom je obično dugotrajno. Ne preporučuje se nagli prekid terapije jer to može dovesti do prolaznog pogoršanja srčane insuficijencije. Ukoliko je neophodno prekinuti terapiju, dozu treba postepeno smanjivati, odnosno tabletu deliti na pola tokom nedelju dana. Tablete se mogu uzimati uz obrok.

Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom
Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom s obzirom na to da je maksimalna doza koja se toleriše individualno prilagođena. Nema iskustava sa pacijentima sa teškom bubrežnom insuficijencijom (kreatinin u serumu iznosi ≥250 μmol/L). Iz tog razloga, upotreba nebivolola kod ovih pacijenata se ne preporučuje.

Pacijenti sa insuficijencijom jetre
Podaci kod pacijenata sa insuficijencijom jetre su ograničeni, te je stoga primena nebivolola u ovim slučajevima kontraindikovana.

Stariji pacijenti
Nije potrebno podešavanje doze jer se maksimalna doza koja se toleriše podešava individualno.

Deca i adolescenti
Nisu sprovedene kliničke studije u populaciji dece i adolescenata. Iz tog razloga se u ovoj populaciji upotreba nebivolola ne preporučuje.

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci u leku.
- Insuficijencija jetre ili pogoršanje funkcije jetre.
- Akutno popuštanje srca, kardiogeni šok ili epizoda srčane dekompenzacije tokom intravenske terapije inotropnim supstancama.

Kao što je slučaj i sa ostalim beta-blokatorima, nebivolol je kontraindikovan kod:
- sindroma bolesnog SA čvora, uključujući sino-atrijalni blok;
- AV bloka II i III stepena (bez pejsmejkera);
- postojanja anamneze bronhospazma ili bronhijalne astme;
- nelečenog feohromocitoma;
- metaboličke acidoze;
- bradikardije (srčana frekvenca < 60/min pre početka terapije);
- hipotenzije (sistolni krvni pritisak < 90 mmHg);
- ozbiljnog poremećaja periferne cirkulacije.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Videti odeljak 4.8 Neželjena dejstva.

Sledeća navedena upozorenja i mere opreza se odnose na sve beta-adrenergičke antagoniste.

Anestezija

Nastavak lečenja beta-blokatorima smanjuje rizik od aritmija tokom indukcije i intubacije. Ukoliko se beta-blokada prekida, kao deo pripreme za operaciju, beta-adrenergičke antagoniste trebalo bi isključiti iz terapije najmanje 24 sata ranije.

Treba oprezno postupati sa određenim anesteticima za koje se zna da prouzrokuju depresiju miokarda. Pacijenta bi trebalo zaštiti od vagusne reakcije i.v. primenom atropina.

Kardiovaskularni sistem

Po pravilu, beta-adrenergičke antagoniste ne bi trebalo davati pacijentima sa nelečenom kongestivnom srčanom insuficijencijom, osim ukoliko im je stanje stabilizovano.

Kod pacijenata sa ishemijskom bolesti srca, terapiju beta-adrenergičkim antagonistima treba prekidati postepeno, tokom 1-2 nedelje. Ukoliko je potrebno, terapijsku zamenu bi trebalo uvesti u isto vreme, kako bi se izbegla egzacerbacija angine pektoris.

Beta-adrenergički antagonisti mogu prouzrokovati bradikardiju: ukoliko srčana frekvenca padne ispod 50-55 otkucaja u minutu u mirovanju i/ili ukoliko pacijent oseti simptome bradikardije, trebalo bi redukovati dozu.

Beta-adrenergičke antagoniste treba primenjivati sa oprezom:

- kod pacijenata sa poremećajima periferne cirkulacije (Raynaud-ova bolest ili sindrom, intermitentne klaudikacije) s obzirom da može doći do pogoršanja ovih poremećaja;
- kod pacijenata sa AV blokom I stepena zbog negativnog efekta beta-blokatora na vreme sprovođenja;
- kod pacijenata sa *Prinzmetal*-ovom anginom, zbog vazokonstrikcije koronarnih arterija posredovane alfa receptorima: beta-adrenergički antagonisti mogu povećati broj i trajanje anginoznog napada.

Kombinacija nebivolola sa blokatorima kalcijumskih kanala, kao što su verapamil i diltiazem, sa antiaritmicima klase I, kao i sa centralno delujućim antihipertenzivima se generalno ne preporučuje (za detaljnije objašnjenje pogledati deo 4.5.).

Metabolički/Endokrinološki sistem

Nebivolol ne utiče na nivo glukoze u krvi kod dijabetičara, međutim, oprez je neophodan zbog činjenice da nebivolol može maskirati određene simptome hipoglikemije (tahikardija, palpitacije).

Beta-blokatori mogu maskirati simptome tahikardije kod hipertireoze. Nagli prekid terapije može pojačati simptome.

Respiratorni sistem

Kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, beta-adrenergičke antagoniste bi trebalo koristiti uz oprez, s obzirom da može doći do izraženije konstrikcije disajnih puteva.

Drugo

Pacijenti sa pozitivnom anamnezom psorijaze mogu koristiti beta-adrenergičke antagoniste samo nakon pažljivog razmatranja.

Beta-adrenergički antagonisti mogu povećati osetljivost na alergene i težinu anafilaktičke reakcije.

Započinjanje lečenja hronične srčane insuficijencije nebivololom zahteva redovno praćenje, a za detalje o doziranju i načinu primene pogledati odeljak 4.2. Prekidanje lečenja nebivololom ne bi trebalo da bude naglo, ukoliko nije jasno indikovano, a za detaljnije informacije pogledati odeljak 4.2.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije:

Interakcije koje će biti pomenute spadaju u opšte interakcije koje odgovaraju beta-adrenergičkim anatagonistima.

Sledeće interakcije se odnose na sve beta-adrenergičke antagoniste.

Kombinacije koje se ne preporučuju:

Klasa I antiaritmika (kinidin, hidrokinidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): potencira se uticaj na vreme AV sprovođenja i time povećava negativni inotropni efekat (videti deo 4.4).

Antagonisti kacijumskih kanala tipa verapamil/diltiazem: negativni efekat na kontraktilnost i AV sprovođenje. Intravenska primena verapamila kod pacijenata koji su na terapiji beta-blokatorima može dovesti do izražene hipotenzije i AV bloka (videti deo 4.4).

Antihipertenzivni lekovi koji deluju centralno (klonidin, guanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): istovremena primena centralno-delujućih antihipertenziva može pogoršati srčanu insuficijenciju smanjenjem centralnog simpatičkog tonusa (usporenje srčanog ritma i smanjenje udarnog volumena srca, vazodilatacija) (videti deo 4.4). Iznenadni prekid terapije, posebno pre obustave beta-blokatora, može povećati rizik od pojave „*rebound hipertenzije*".

Kombinacije koje treba primenjivati uz oprez:

Klasa III antiaritmika (amjodaron): potencira se uticaj na vreme AV sprovođenja.

Anestetici - isparljivi halogeni: istovremena upotreba beta adrenergičkih antagonista i anestetika može ublažiti refleksnu tahikardiju i povećati rizik od hipotenzije (videti deo 4.4). Kao opšte pravilo važi da bi trebalo izbegavati iznenadni prekid terapije beta-blokatorima. Trebalo bi obavestiti anesteziologa ukoliko pacijent koristi nebivolol.

Insulin i oralni antidijabetici: iako nebivolol ne utiče na nivo glukoze u krvi, istovremena upotreba može maskirati neke simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardija).

Baklofen (miorelaksans), amifostin (zaštitni lek, dodatak antineoplastčnoj terapiji): istovremena primena sa antihipertenzivima može izazvati veći pad krvnog pritiska, zbog čega treba prilagoditi dozu antihipertenziva.

Kombinacije koje se moraju prethodno razmotriti:

Glikozidi digitalisa: istovremena upotreba može produžiti vreme AV sprovođenja. Kliničke studije nebivolola nisu dokazale postojanje kliničke interakcije. Nebivolol ne utiče na kinetiku digitalisa.

Antagonisti kalcijumskih kanala dihidropiridinskog tipa (amlodipin, felodipin, lakidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): istovremena upotreba može povećati rizik od hipotenzije, a ne može se isključiti ni povećanje rizika od daljeg pogoršanja funkcije komorske pumpe kod pacijenata sa insuficijencijom srca.

Antipsihotici, antidepresivi (*triciklični antidepresivi, barbiturati i fenotiazini*): istovremena primena može pojačati hipotenzivno dejstvo beta-blokatora (aditivni efekat).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (*NSAIL*): nema dodatnog efekta na sniženje pritiska prouzrokovano nebivololom.

Simpatikomimetici: istovremena primena može neutralisati efekat beta-adrenergičkih antagonista. Beta-adrenergici mogu dovesti do pojačanja alfa-adrenergičke aktivnosti simpatikomimetika sa istovremenim alfa i beta-adrenergičkim efektima (rizik od hipertenzije, teška bradikardija i srčani blok).

Farmakokinetičke interakcije:

Kako je u metabolizam nebivolola uključen CYP2D6 izoenzim, istovremena primena supstanci koje inhibiraju ovaj enzim, naročito paroksetin, fluoksetin, tioridazin, kinidin, mogu dovesti do povećanja nivoa koncentracije leka u plazmi sa povećanjem rizika od izražene bradikardije i neželjenih reakcija.

Istovremena primena cimetidina povećava nivo leka u plazmi, bez uticaja na kliničko dejstvo. Istovremena primena ranitidina ne utiče na farmakokinetiku nebivolola. Pod uslovom da se nebivolol uzima uz obrok i antacid između obroka, ova dva tretmana mogu biti propisana istovremeno.

Kombinovanje nebivolola sa nikardipinom blago povećava nivoe oba leka u plazmi, bez uticaja na kliničko dejstvo. Istovremena primena alkohola, furosemida i hidrohlortiazida nije uticala na farmakokinetiku nebivolola.

Nebivolol ne remeti farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nebivolol ima farmakološke efekte koji mogu prouzrokovati štetne posledice po trudnoću i/ili fetus/novorođenče. Uopšteno, beta-adrenergički blokatori smanjuju placentalnu perfuziju, što može dovesti do zaostajanja u rastu, intrauterine smrti, abortusa i prevremenog porođaja. Neželjene reakcije (npr. hipoglikemija i bradikardija) se mogu javiti kod fetusa i novorođenčeta. Ukoliko je lečenje beta-adrenegičkim blokatorima neophodno, preporuka je da se primenjuju beta 1-selektivni blokatori.

Nebivolol ne treba primenjivati za vreme trudnoće ukoliko nije neophodno. Ukoliko je neophodno, trebalo bi pratiti uteroplacentalni protok krvi i fetalni rast. U slučaju pojave štetnog dejstva na trudnoću ili fetus treba uzeti u obzir alternativnu terapiju. Novorođenče treba pažljivo pratiti, s obzirom da se simptomi hipoglikemije i bradikardije očekuju u prva 3 dana života.

Dojenje

Studije na životinjama su pokazale da se nebivolol ekskretuje u mleko, ali nije poznato da li se ovaj lek izlučuje u humano mleko. Većina beta-blokatora, naročito oni lipofilni kao što je nebivolol i njegovi aktivni metaboliti, prolaze u mleko ali u različitom stepenu. Iz navedenih razloga, dojenje se ne preporučuje za vreme primene nebivolola.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu sprovođene studije koje su ispitivale uticaj leka na sposobnost upravaljanja motornim vozilima u rukovanja mašinama.

Farmakodinamske studije su dokazale da nebivolol ne utiče na psihomotorne funkcije. Prilikom vožnje i upravljanja mašinama treba uzeti u obzir moguću pojavu vrtoglavice i umora. Ovi efekti se pre mogu očekivati na početku terapije ili nakon povećanja doze.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su prikazana posebno za hipertenziju i hroničnu srčanu insuficijenciju zbog razlike u pridruženim bolestima.

Hipertenzija

Prijavljene neželjene reakcije, koje su u većini slučajeva blagog do umerenog intenziteta, prikazana su tabelarno, klasifikovana prema sistemima organa i učestalosti:

SISTEM ORGANA	Često (≥ 1/100 do < 1/10)	Povremeno (≥ 1/1 000 do ≤ 1/100)	Veoma retko (≤ 1/10 000)	Nepoznato
Imunološki poremećaji				angioneurotski edem, preosetljivost
Psihijatrijski poremećaji		košmari, depresija		
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, vrtoglavica, parestezija		nesvestica/ sinkopa	
Poremećaji na nivou oka		oštećen vid		
Kardiološki poremećaji		bradikardija, srčana insuficijencija, usporeno AV sprovođenje/AV blok		
Vaskularni poremećaji		hipotenzija (povećanje) intermitentne klaudikacije		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni	dispnea	bronhospazam		

poremećaji				
Gastrointestinalni poremećaji	konstipacija, nauzeja, dijareja	dispepsija, flatulencija, povraćanje		
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva		pruritus, eritematozni osip	pogoršanje psorijaze	urtikarija
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki		impotencija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	umor, edem			

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene pri upotrebi pojedinih beta-blokatora: halucinacije, psihoze, konfuzija, hladni/cijanotični ekstremiteti, Raynaud-ov fenomen, suve oči i okulo-mukokutana toksičnost kao kod praktolola.

Hronična insuficijencija srca

Podaci o neželjenim reakcijama kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom su uzeti iz jedne placebo kontrolisane kliničke studije, koja je uključivala 1067 pacijenata koji su primali nebivolol i 1061 pacijenta koji su dobijali placebo. U ovoj studiji, neželjena dejstva koja se mogu povezati sa upotrebom leka je ukupno prijavilo 449 pacijenata (41,2%), u odnosu na 334 pacijenta (31,5%) koji su dobijali placebo. Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod nebivolol grupe su bile bradikardija i vrtoglavica, prisutne kod približno 11% pacijenata. Kod pacijenata koji su primali placebo bradikardija se javila kod oko 2%, a vrtoglavica kod oko 7%.

Sledeći slučajevi su prijavljeni kao neželjena dejstva (najverovatnije povezane sa lekom) koje se smatraju posebno relevantnim u terapiji hronične srčane insuficijencije:

- Pogoršanje srčane slabosti nastalo kod 5,8% pacijenata tokom terapije nebivololom u poređenju sa 5,2% pacijenata koji su primali placebo;
- Posturalna hipotenzija je prijavljena od strane 2,1% pacijenata tokom terapije nebivololom u poređenju sa 1,0% pacijenata koji su primali placebo;
- Intolerancija na lek se javila kod 1,6% pacijenata tokom terapije nebivololom u poređenju sa 0,8% pacijenata koji su dobijali placebo;
- AV blok I stepena se javio kod 1,4% pacijenata tokom terapije nebivololom u poređenju sa 0,9% pacijenata koji su dobijali placebo;
- Edem donjih ekstremiteta je prijavljen od strane 1,0% pacijenata tokom terapije nebivololom u poređenju sa 0,2% pacijenata koji su dobijali placebo.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju nebivololom.

Simptomi

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

Lečenje

U slučaju predoziranja ili preosetljivosti, pacijente treba držati pod stalnim nadzorom i lečiti u odeljenju intenzivne nege. Treba pratiti nivoe glukoze u krvi. Resorpcija ostatka leka još uvek prisutnog u gastrointestinalnom traktu može se sprečiti gastričnom lavažom, primenom aktivnog uglja i laksativa. Može biti neophodna veštačka ventilacija. Bradikardiju ili izraženu vagalnu reakciju treba lečiti atropinom ili metilatropinom. Hipotenziju i šok treba lečiti davanjem plazme ili zamenom za plazmu, a ukoliko je neophodno, kateholaminima. Efekat beta-blokatora se može neutralisati sporom i.v. primenom izoprenalin hidrohlorida, sa početnom dozom oko 5 µg/minut ili dobutamina, sa početnom dozom od 2,5 µg/minut, do postizanja željenog efekta. U slučajevima gde izostaje odgovor na ovu terapiju, izoprenalin se može kombinovati sa dopaminom. Ukoliko ni tada ne dođe do željene reakcije, razmotriti i.v. primenu glukagona 50-100 µg/kg. Ukoliko je neophodno, injekciju treba ponoviti u toku jednog sata i nastaviti, po potrebi, sa i.v. infuzijom glukagona 70 µg/kg/h. Kod ekstremnih slučajeva bradikardije rezistentne na terapiju, može se ugraditi pejsmejker.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Blokatori beta-adrenergičkih receptora, selektivni

ATC kod: C07AB12

Nebivolol je racemat sastavljen od dva enantiomera, SRRR - nebivolol (d-nebivolol) i od RSSS nebivolol (l-nebivolol).

Pokazuje dve farmakološke aktivnosti:

- kompetitivni i selektivni antagonista beta-receptora: ovaj efekat je povezan sa SRRR enantiomerom (d-enantiomer);
- blaga vazodilatatorna aktivnost kao rezultat interakcije sa oksidacionim putem L arginin/nitrit.

Pojedinačne i ponovljene doze nebivolola smanjuju srčanu frekvencu i krvni pritisak u miru kao i tokom vežbanja, kod normotenzivnih osoba i kod hipertenzivnih pacijenata. Antihipertenzivni efekat se održava tokom dugotrajnog tretmana. U terapijskim dozama, nebivolol ne ispoljava alfa adrenergički antagonizam.

U toku akutnog i hroničnog lečenja nebivololom kod hipertenzivnih pacijenata je smanjena sistemska vaskularna rezistencija. Uprkos smanjenju srčane frekvencije, smanjenje minutnog volumena u miru i naporu može biti ograničeno zbog povećanja udarnog volumena. Klinički značaj ovih hemodinamskih razlika u poređenju sa drugim $beta_1$ blokatorima nikada nije u potpunosti utvrđen.

Kod hipertenzivnih pacijenata, nebivolol povećava acetilholinski vaskularni odgovor posredovan NO, koji je smanjen kod pacijenata sa endotelijalnom disfunkcijom.
U placebom kontrolisanoj studiji u kojoj je ispitivan mortalitet i morbiditet na 2128 pacijenata starosti ≥ 70 godina (prosek godina 75,2) sa stabilnom hroničnom insuficijencijom srca sa ili bez umanjenja ejekcione frakcije leve komore (LVEF) (srednja vrednost LVEF: 36 ± 12,3%, sa sledećom raspodelom: LVEF manji od 35% kod 56% pacijenata, LVEF između 35% i 45% kod 25% pacijenata i LVEF veći od 45% kod 19% pacijenata) koji su praćeni u proseku tokom 20 meseci, nebivolol, kao vrh standardne terapije, značajno produžava vreme do nastanka smrti ili do hospitalizacije usled kardiovaskularnih uzroka (primarni cilj efikasnosti) sa relativnim smanjenjem rizika za 14% (apsolutno smanjenje za 4,2%). Ovo smenjenje rizika se vidi nakon 6 meseci lečenja i održava se sve vreme trajanja terapije (prosečno trajanje: 18 meseci). Efekat nebivolola ne zavisi od uzrasta, pola ili ejekcione frakcije leve komore ispitivane populacije. Analizom svih uzroka smrtnosti nije otkriveno da se primenom nebivolola ostvaruje statistički značajna razlika u odnosu na placebo (apsolutno smanjenje: 2,3%).

Primećeno je smanjenje broja iznenadnih smrti kod pacijenata lečenih nebivololom (4,1% u odnosu na 6,6%, relativno smanjenje za 38%).

In vitro i *in vivo* eksperimenti na životinjama su pokazali da nebivolol nema unutrašnju simpatomimetsku aktivnost.

In vitro i *in vivo* eksperimenti na životinjama su pokazali da nebivolol u farmakološkim dozama ne utiče na stabilizaciju membrane.

Kod zdravih dobrovoljaca, nebivolol nema značajan efekat na maksimalni kapacitet u naporu ili na izdržljivost.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Oba enantiomera nebivolola se veoma brzo resorbuju nakon oralne primene. Hrana ne ometa resorpciju nebivolola, tako da se lek može uzimati uz obrok ili nezavisno od njega.

Distribucija

U plazmi, oba enantiomera nebivolola su prvenstveno vezana za albumin. Vezivanje za proteine plazme iznosi 98,1% za SRRR-nebivolol i 97,9% za RSSS-nebivolol. Volumen distribucije je između 10,1 i 39,4 l/kg.

Metabolizam

Nebivolol se u velikoj meri metaboliše, delimično na aktivne hidroksilne metabolite. Lek se metaboliše alicikličnom i aromatičnom hidroksilacijom, N-dealkilacijom kao i glukuronidacijom; na kraju se formiraju glukuronidi hidroksilnih metabolita. Metabolizam nebivolola aromatičnom hidroksilacijom je posledica CYP2D6 zavisnog genetskog oksidativnog polimorfizma. Bioraspoloživost nakon oralne primene nebivolola je u proseku 12% kod osoba koje brzo metabolišu lek, a praktično je kompletna kod osoba koje sporo metabolišu lek. U stanju ravnoteže pri istom doznom nivou, maksimalna koncentracija nepromenjenog nebivolola u plazmi je oko 23 puta veća kod osoba koje sporo metabolišu lek u odnosu na one koje ga brzo metabolišu. Kada se uzmu u obzir nepromenjeni lek i aktivni metaboliti, razlika u maksimalnim koncentracijama u plazmi je 1,3 do 1,4 puta. Zbog razlika u brzini metabolizma, doza nebivolola uvek treba biti usklađena sa individualnim zahtevima pacijenta: osobe koje sporo metabolišu lek zahtevaju niže doze.

Doze takođe moraju biti prilagođene osobama starijim od 65 godina, pacijentima sa renalnom insuficijencijom i pacijentima sa hepatičnom insuficijencijom (videti odeljak 4.2)
Kada se radi o osobama koje brzo metabolišu lek, poluvreme eliminacije nebivolol enantiomera u proseku iznosi 10 sati, dok je u slučaju sporog metabolizma poluvreme eliminacije duže 3-5 puta. Kod osoba koje brzo metabolišu lek, nivoi RSSS-enantiomera u plazmi su blago povišeni u odnosu na SRRR-enantiomere, dok je u slučaju sporog metabolizma ova razlika veća. Kod osoba koje brzo metabolišu lek, poluvreme eliminacije hidroksimetabolita za oba enantiomera u proseku iznosi 24 sata, dok je kod osoba koje sporo metabolišu lek poluvreme eliminacije oko 2 puta duže.

Stanje ravnoteže nivoa leka u plazmi kod većine osoba (koje brzo metabolišu lek) se postiže u toku 24 sata za nebivolol, a u slučaju hidroksimetabolita za nekoliko dana.

Koncentracije leka u plazmi su dozno proporcionalne pri dozama između 1 i 30 mg. Na farmakokinetiku nebivolola ne utiču godine života pacijenta.
U plazmi, oba enantiomera nebivolola su prvenstveno vezana za albumin.
Vezivanje za proteine plazme iznosi 98.1% za SRRR-nebivolol i 97.9% za RSSS nebivolol.

Ekskrecija

Nakon jednonedeljne primene leka, 38% unete doze se izlučuje urinom i 48% fecesom. Izlučivanje

nepromenjenog nebivolola putem urina je manje od 0,5% unete doze.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na postojanje povećanog rizika za ljude na osnovu rezultata konvencionalnih studija genotoksičnosti i karcinogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

-silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
-magnezijum–stearat;
-kroskarmeloza-natrijum;
-laktoza, monohidrat
-celuloza, mikrokristalna;
-skrob, kukuruzni;
-hipromeloza;

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje: blister (PVC/Al) od po 7 tableta.
Spoljnje pakovanje: složiva kartonska kutija sa 4 blistera od po 7 tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

UFAR D.O.O. BEOGRAD
Lipovički Put 308 b, Beograd-Barajevo

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Prva dozvola: 515-01-01377-15-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Prva dozvola: 05.01.2016.godine

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2015.godine