

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Nevotens[®], 5 mg, tablete

INN: nebivolol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg nebivolola (u obliku 5,45 mg nebivolol-hidrohlorida).

Jedna tableta sadrži 192,4 mg laktoze, monohidrata.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Nevotens tablete su bele, okrugle, konveksne tablete sa dve unakrsne podeone linije na jednoj strani i utisnutom oznakom N5 na drugoj strani.

Podeona linija namenjena je za deljenje tablete na dva, odnosno četiri jednaka dela.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Hipertenzija – terapija esencijalne hipertenzije
- Hronična insuficijencija srca – terapija stabilne, blage do umerene hronične srčane insuficijencije, kao dodatak standardnoj terapiji kod starijih pacijenta (≥ 70 godina).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Hipertenzija

Odrasli

Uzima se jedna tableta (5 mg) dnevno, po mogućnosti u isto doba dana. Efekat sniženja krvnog pritiska postaje primetan nakon 1-2 nedelje od početka terapije. Ponekad, optimalni efekat se postiže tek nakon 4 nedelje.

Kombinacija sa drugim antihipertenzivima

Beta-blokatori se mogu primenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivima. Do sada, dodatni antihipertenzivni efekat je primećen samo prilikom kombinovane primene nebivolola (5 mg) i hidrohlorotiazida (12,5-25 mg).

Pacijenti sa insuficijencijom bubrega

Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega, preporučena početna dnevna doza leka iznosi 2,5 mg. Ako je potrebno, dnevna doza se može povećati na 5 mg.

Pacijenti sa insuficijencijom jetre

Ograničeni su podaci o primeni nebivolola kod pacijenata sa insuficijencijom jetre ili sa oslabljenom funkcijom jetre. Zbog toga je kontraindikovana primena leka Nevtens kod ovih pacijenata.

Starije osobe

Kod pacijenata starijih od 65 godina, preporučuje se početna doza nebivolola od 2,5 mg na dan. Ako je potrebno, dnevna doza se može povećati na 5 mg. Međutim, s obzirom na ograničeno iskustvo sa primenom nebivolola kod pacijenata starijih od 75 godina, treba biti posebno oprezan i pažljivo pratiti te pacijente.

Deca i adolescenti

Nisu sprovedene studije primene leka Nevtens kod dece i adolescenata. Zbog toga, primena u ovoj populaciji se ne preporučuje.

Hronična srčana insuficijencija

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

Pacijenti bi trebalo da imaju stabilnu hroničnu srčanu insuficijenciju, bez akutnog napada u prethodnih 6 nedelja. Preporučuje se da terapiju određuje lekar koji ima iskustva u lečenju hronične srčane insuficijencije.

Pacijentima koji primaju druge kardiovaskularne lekove, uključujući diuretike i/ili digoksin i/ili ACE inhibitore i/ili antagoniste receptora za angiotenzin II, treba ustaliti doziranje ovih lekova 2 nedelje pre početka primene nebivolola.

Početnu titraciju doze treba sprovesti prema sledećim fazama u intervalima od 1 do 2 nedelje u zavisnosti od toga kako pacijent podnosi lek: dozu od 1,25 mg nebivolola povećati na 2,5 mg nebivolola jednom dnevno, zatim na 5 mg jednom dnevno a zatim na 10 mg jednom dnevno.

Preporučena maksimalna dnevna doza nebivolola iznosi 10 mg.

Na početku lečenja i prilikom svakog povećanja doze, pacijent treba da bude pod nadzorom iskusnog lekara u vremenskom periodu od najmanje dva sata od uzimanja leka, kako bi bili sigurni da je klinički status pacijenta i dalje stabilan (to se posebno odnosi na krvni pritisak, srčanu frekvencu, poremećaje sprovođenja, znake pogoršanja srčane insuficijencije).

Pojava neželjenih dejstava može sprečiti primenu leka u maksimalnoj preporučenoj dozi kod svih pacijenata. Ako je neophodno, postignuta doza se takođe može postepeno smanjivati i po potrebi ponovo uvesti u terapiju.

Tokom faze titracije doza, u slučaju da dođe do pogoršanja srčane insuficijencije ili intolerancije, preporučuje se da se prvo smanji doza nebivolola, ili odmah prekine primena leka ako je to neophodno (u slučaju teške hipotenzije, pogoršanja insuficijencije srca sa akutnim edemom pluća, kardiogenog šoka, simptomatske bradikardije ili postojanja AV bloka).

Lečenje stabilne hronične srčane insuficijencije sa nebivololom generalno se smatra dugotrajnim.

Ne preporučuje se nagli prekid primene nebivolola, zbog toga što može doći do prolaznog pogoršanja srčane insuficijencije. Ako je prekid terapije neophodan, doza nebivolola se mora postepeno smanjivati na polovinu od prethodne u razmaku od nedelju dana.

Pacijenti sa insuficijencijom bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doza kod pacijenata sa blagim do umerenim oblikom bubrežne insuficijencije, jer se procesom titracije doza leka povećava do najveće podnošljive za svakog pacijenta ponaosob. Nema iskustava sa primenom leka kod pacijenata sa teškim oblikom insuficijencije bubrega (serumski kreatinin \geq 250 mikromol/L). Zbog toga se kod ovih pacijenata ne preporučuje primena nebivolola.

Pacijenti sa insuficijencijom jetre

Ograničeni su podaci o primeni nebivolola kod pacijenata sa insuficijencijom jetre. Zbog toga je kontraindikovana primena leka Nevtens kod ovih pacijenata.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze, pošto se titracija do maksimalno podnošljive doze sprovodi za svakog pacijenta ponaosob.

Deca i adolescenti

Nisu sprovedene studije sa nebivololom kod dece i adolescenata. Zbog toga se ne preporučuje primena leka kod ovih pacijenata.

Način primene

Oralna primena.

Tablete se mogu uzimati sa hranom.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci (navedene u odeljku 6.1)
- Insuficijencija jetre ili narušena funkcija jetre
- Akutna insuficijencija srca, kardiogeni šok ili epizode dekompenzacije kod srčane insuficijencije koje zahtevaju intravensku primenu inotropnih lekova

Pored toga, kao i kod ostalih beta-blokatora, primena leka Nevtens je kontraindikovana u sledećim slučajevima:

- Sindrom bolesnog sinusnog čvora, uključujući i sinoatrijalni blok
- Srčani blok II i III stepena (bez pejsmejkera)
- Bronhospazam i bronhijalna astma u anamnezi
- Nelečeni feohromocitom
- Metabolička acidoza
- Bradikardija (srčana frekvenca manja od 60 otkucaja/min, pre početka lečenja)
- Hipotenzija (sistolni krvni pritisak manji od 90 mmHg)
- Teški poremećaji periferne cirkulacije.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Videti odeljak 4.8 Neželjena dejstva.

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

Anestezija

Nastavak lečenja beta-blokatorima smanjuje rizik za nastanak aritmija tokom indukcije i intubacije. Ukoliko se tokom pripreme za hiruršku intervenciju primena beta-blokatora prekida, treba je prekinuti najmanje 24 h ranije.

Treba biti oprezan tokom primene određenih anestetika koji izazivaju depresiju miokarda. Pacijenti se mogu zaštititi od reakcije vagusa intravenskom primenom atropina.

Kardiovaskularna upozorenja

Uopšteno, blokatore beta-adrenergičkih receptora ne treba primenjivati kod pacijenata sa nelečenom kongestivnom srčanom insuficijencijom sve dok se stanje njihove bolesti ne stabilizuje.

Kod pacijenata sa ishemijskom bolesti srca, lečenje blokatorima beta-adrenergičkih receptora treba prekinuti postepeno, tj. u toku 1 do 2 nedelje. Ako je neophodno, istovremeno u terapiju treba uvesti druge lekove kako ne bi došlo do egzacerbacije angine pektoris.

Beta-adrenergički blokatori mogu izazvati bradikardiju: ako se broj otkucaja srca u stanju mirovanja smanji ispod 50 do 55 otkucaja u minutu ili se kod pacijenta pojave simptomi koji ukazuju na bradikardiju, dozu leka treba smanjiti.

Beta-adrenergičke blokatore treba primenjivati sa oprezom:

- Kod pacijenata sa poremećajima periferne cirkulacije (*Raynaud*-ova bolest ili sindrom, intermitentna klaudikacija) jer može doći do pogoršanja ovih poremećaja;
- Kod pacijenata sa srčanim blokom I stepena, zbog negativnog efekta beta-blokatora na vreme sprovođenja impulsa;
- Kod pacijenata sa *Prinzmetal*-ovom anginom pectoris zbog vazokonstrukcije koronarnih arterija posredovane aktivacijom alfa receptora: beta-adrenergički blokatori mogu povećati broj anginoznih napada kao i dužinu njihovog trajanja.

Ne preporučuje se kombinacija neivolola sa blokatorima kalcijumovih kanala tipa verapamila i diltiazema, sa antiaritmikima klase I, kao i sa centralno delujućim antihipertenzivima. Za detaljnije objašnjenje videti odeljak 4.5.

Metabolički/Endokrinološki poremećaji

Lek Nevotens ne utiče na koncentraciju glukoze kod pacijenata sa dijabetesom. Međutim, kod ovih pacijenata je u svakom slučaju potreban povećan oprez, s obzirom na to da neivolol može maskirati postojanje određenih simptoma hipoglikemije (tahikardija, palpitacije).

Blokatori beta-adrenergičkih receptora mogu maskirati simptome tahikardije kod pacijenata sa hipertireozom. Nagli prekid uzimanja leka može pojačati simptome.

Respiratorni poremećaji

Kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, antagoniste beta-adrenergičkih receptora treba primenjivati uz povećan oprez, jer se može pogoršati konstrikcija disajnih puteva.

Ostala upozorenja

Pacijenti sa psorijazom u anamnezi mogu koristiti beta-adrenergičke blokatore samo posle pažljive procene.

Beta-adrenergički blokatori mogu povećati osetljivost na alergene i intenzitet anafilaktičkih reakcija.

Početak lečenja hronične srčane insuficijencije primenom neivolola zahteva redovno praćenje. Za doziranje i način primene videti odeljak 4.2. Lečenje se ne sme naglo prekinuti izuzev kada je to jasno indikovano. Za više informacija, videti odeljak 4.2.

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Sledeće interakcije generalno važe za beta-adrenergičke blokatore.

Kombinacije koje se ne preporučuju

Antiaritmici klase I (hinidin, hidrohinin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): potencira se efekat na atrioventrikularno vreme sprovođenja i pojačava se negativni inotropni efekat (videti odeljak 4.4).

Blokatori kalcijumskih kanala tipa verapamila i diltiazema: negativan uticaj na kontraktilnost i atrioventrikularno sprovođenje. Intravenska primena verapamila kod pacijenata koji su na terapiji beta-blokatorima, može izazvati značajnu hipotenziju i atrioventrikularni blok (videti odeljak 4.4).

Antihipertenzivni lekovi koji deluju centralno (klonidin, guanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): istovremena primena antihipertenzivnih lekova sa centralnim dejstvom može pogoršati srčanu insuficijenciju smanjenjem centralnog simpatičkog tonusa (smanjenje srčanog ritma i sistolnog volumena, vazodilatacija) (videti odeljak 4.4). Nagli prekid terapije, posebno pre prestanka primene beta-blokatora, može da poveća rizik za nastanak „rebound“ hipertenzije.

Kombinacije koje zahtevaju oprez

Antiaritmici Klase III (amjodaron): potencira se uticaj na vreme atrioventrikularnog sprovođenja impulsa.

Anestetici – isparljivi halogenovani: istovremena primena beta-adrenergičkih blokatora i anestetika može oslabiti pojavu refleksne tahikardije i povećati rizik za nastanak hipotenzije (videti odeljak 4.4). Po pravilu, treba izbegavati nagli prestanak primene beta-blokatora. Anesteziologa treba obavestiti ako pacijent uzima neбиволол.

Insulin i oralni antidijabetici: iako neбиволол ne utiče na koncentraciju glukoze, njegova istovremena primena sa ovim lekovima može maskirati određene simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardije).

Baklofen (miorelaksans), amifostin (citoprotektor – dodatak antineoplastičnim koktelima): istovremena primena sa antihipertenzivima može dovesti do većeg pada krvnog pritiska, shodno tome treba prilagoditi dozu antihipertenzivnih lekova.

Kombinacije koje zahtevaju razmatranje pre uvođenja

Glikozidi digitalisa: istovremena primena može produžiti vreme atrio-ventrikularnog sprovođenja impulsa. Klinička ispitivanja sa neбивололом nisu pokazala postojanje kliničke interakcije. Neбиволол ne utiče na kinetiku digoksina.

Blokatori kalcijumovih kanala dihidropiridinskog tipa (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): istovremena primena može povećati rizik za nastanak hipotenzije, pa se ne može isključiti povećanje rizika od daljeg pogoršanja kontraktilne sposobnosti komora, kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Antipsihotici, antidepressivi (triciklici, barbiturati i fenotiazini): istovremena primena može potencirati hipotenzivno dejstvo beta-blokatora (aditivni efekat).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL): nema dodatnog uticaja na sniženje pritiska prouzrokovano neбивололом.

Simpatikomimetici: istovremena primena može da ima dejstvo suprotno beta-adrenergičkim blokatorima. Beta adrenergički lekovi mogu dovesti do pojačanja alfa adrenergičke aktivnosti simpatikomimetika sa istovremenim alfa i beta adrenergičkim dejstvima (rizik od nastanka hipertenzije, izražene bradikardije i srčanog bloka).

Farmakokinetičke interakcije

Kako je u metabolizam neбиволола uključen CYP2D6 izoenzim, istovremena primena lekova koji mogu da inhibiraju ovaj enzim, posebno paroksetina, fluoksetina, tioridazina i hinidina može dovesti do porasta koncentracije neбиволола u plazmi i povećanog rizika za pojavu izražene bradikardije i neželjenih dejstava.

Istovremena primena cimetidina povećava koncentraciju neбиволола u plazmi, ali ne menja klinička dejstva leka.

Istovremena primena ranitidina ne utiče na farmakokinetiku neбиволола. Ako se tablete leka Nevotens uzimaju sa hranom, a antacid između obroka, mogu se propisati oba leka.

Kombinacija nebivolola i nikardipina ima za posledicu blagi porast koncentracije oba leka u plazmi, bez uticaja na kliničko dejstvo. Istovremena primena alkohola, furosevida ili hidrohlorotiazida ne utiče na farmakokinetiku nebivolola. Nebivolol ne menja farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Farmakološko dejstvo nebivolola može štetno uticati na trudnoću i/ili plod ili novorođenče. Uopšteno, beta-adrenergički blokatori smanjuju pefuziju placente, što se povezuje sa zastojem u razvoju, intrauterinom smrću, abortusom ili prevremenim porođajem. Neželjene reakcije (npr. hipoglikemija i bradikardija) se mogu pojaviti kod ploda i novorođenčeta. Ako je primena beta-adrenergičkih blokatora u trudnoći neophodna, preporučuje se lečenje selektivnim blokatorima β_1 - adrenergičkih receptora.

Nebivolol ne treba uzimati u trudnoći osim ako to nije izrazito neophodno. Ako se smatra da je primena nebivolola neophodna, treba pratiti uteroplacentalni protok krvi kao i rast ploda. U slučaju pojave štetnog dejstva na trudnoću ili plod, treba razmotriti alternativnu terapiju. Novorođenče se mora pažljivo pratiti. Pojava simptoma hipoglikemije i bradikardije se očekuje tokom prva tri dana.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama su pokazala da se nebivolol izlučuje u mleko. Nije poznato da li se nebivolol izlučuje i u majčino mleko. Većina beta-blokatora, posebno lipofilni kao što su nebivolol i njegovi aktivni metaboliti, u različitom stepenu prelaze u majčino mleko. Zbog toga se ne preporučuje dojenje tokom primene nebivolola.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja nebivolola na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Farmakodinamska ispitivanja pokazala su da nebivolol u dozi od 5 mg ne utiče na psihomotorne funkcije. Prilikom vožnje ili rukovanja mašinama treba voditi računa da povremeno može doći do vrtoglavice i zamora.

4.8. Neželjena dejstva

Odvojeno su prikazana neželjena dejstva kod pacijenata sa hipertenzijom i hroničnom insuficijencijom srca, zbog razlika koje proizilaze iz osnovne bolesti.

Hipertenzija

Zabeležena neželjena dejstva, koja su u većini slučajeva bila blagog do umerenog intenziteta, prikazana su u donjoj tabeli prema sistemima organa i prema učestalosti:

Klasa sistema organa	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Veoma retko ($\leq 1/10000$)	Nepoznata učestalost
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>				angioneurotski edem, preosetljivost
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		košmari, depresija		
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	glavobolja, vrtoglavica, parestezije		sinkopa	
<i>Poremećaji oka</i>		oštećen vid		
<i>Kardiološki poremećaji</i>		bradikardija, srčana insuficijencija, usporeno AV sprovođenje/AV blok		

<i>Vaskularni poremećaji</i>		hipotenzija, (povećanje) intermitentna klaudikacija		
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	dispneja	bronhospazam		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	opstipacija, nauzeja, dijareja	dispepsija, nadimanje, povraćanje		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		svrab, eritematozni osip	pogoršanje psorijaze	urtikarija
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>		impotencija		
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	umor, edemi			

Sledeća neželjena dejstva su takođe zabeležena prilikom uzimanja nekih beta-adrenergičkih blokatora: halucinacije, psihoze, konfuznost, hladni/cijanotični ekstremiteti, *Raynaud*-ov fenomen, suvoća očiju i okulo-mukokutana toksičnost kao kod praktolola.

Hronična srčana insuficijencija

Podaci o neželjenim dejstvima kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom srca su dobijeni u jednom placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju u kome je 1067 pacijenata primalo nebivolol, a 1061 je dobijao placebo. U navedenom ispitivanju, 449 pacijenata (42,1%) koji su primali nebivolol prijavilo je neželjena dejstva koja su verovatno uzročno povezana sa uzimanjem leka, dok su to učinila 334 pacijenta koja su primala placebo (31,5%). Najčešće zabeležena neželjena dejstva u grupi pacijenata koji su dobijali nebivolol bila su bradikardija i vrtoglavica, koje su se pojavile kod približno 11% pacijenata. Učestalost ovih neželjenih dejstava kod pacijenata koji su dobijali placebo, bila je približno 2% odnosno 7%.

Zabeležena je sledeća učestalost neželjenih dejstava (dovedenih u vezu sa uzimanjem leka) koja se smatraju posebno značajnim tokom terapije hronične srčane insuficijencije:

- pogoršanje insuficijencije srca se javilo kod 5,8% pacijenata koji su dobijali nebivolol u poređenju sa 5,2% pacijenata koji su primali placebo;
- posturalna hipotenzija je zabeležena u kod 2,1% pacijenata koji su uzimali nebivolol, a kod 1% pacijenata koji su bili na placebo;
- loša podnošljivost leka se javljala kod 1,6% pacijenata koji su dobijali nebivolol u poređenju sa 0,8% pacijenata koji su bili na placebo;
- atrioventrikularni blok I stepena se javljao kod 1,4% pacijenata koji su dobijali nebivolol u poređenju sa 0,9% pacijenata koji su bili na placebo;
- edem donjih ekstremiteta zabeležen je kod 1% pacijenata koji su dobijali nebivolol u poređenju sa 0,2% pacijenata koji su bili na placebo.

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Prijavlivanje 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

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju nebivololom.

Simptomi

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

Lečenje

U slučaju predoziranja ili preosetljivosti, pacijenta treba pažljivo pratiti i lečiti na odeljenjima intenzivne nege. Treba kontrolisati koncentraciju glukoze u krvi. Resorpcija ostataka leka, koji je još prisutan u gastrointestinalnom traktu, može se sprečiti ispiranjem želuca i primenom medicinskog uglja i laksativa. Može biti potrebno i veštačko disanje. Bradikardiju ili jaku reakciju vagusa treba lečiti atropinom ili metilatropinom. Hipotenziju i šok treba lečiti primenom plazme ili zamenama za plazmu i, ako je neophodno, kateholaminima. Efekti beta-blokatora mogu biti sprečeni sporom intravenskom primenom izoprenalin-hidrohlorida sa početnom dozom od približno 5 mikrograma/min, ili dobutamina sa početnom dozom od 2,5 mikrograma/min, dok se ne postigne željeni efekt. U refraktornim slučajevima, izoprenalin se može kombinovati sa dopaminom. Ako se sa ovim ne postigne željeni efekt, dolazi u obzir intravenska primena glukagona u dozi od 50-100 mikrograma/kg. Ako je potrebno, injekciju treba ponovo primeniti u roku od jednog sata, a zatim, ako je potrebno, dati intravensku infuziju glukagona u dozi od 70 mikrograma/kg/h. U ekstremnim slučajevima bradikardije koja je rezistentna na terapiju, može se ugraditi pesmejsker.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Blokatori beta-adrenergičkih receptora, selektivni

ATC šifra: C07AB12

Nebivolol je racemska smeša dva enantiomera, SRRR-nebivolola (ili d-nebivolola) i RSSS-nebivolola (ili l-nebivolola).

Ispoljava dva farmakološka svojstva:

- kompetitivan je i selektivan antagonist beta-adrenergičkih receptora: ovaj efekat se pripisuje SRRR enantiomeru (d-enantiomer).
- poseduje blaga vazodilatatorna svojstva, zbog interakcije sa metaboličkim putem L-arginin/azot oksid.

Pojedinačne i ponovljene doze nebivolola smanjuju srčanu frekvencu i vrednost arterijskog krvnog pritiska u mirovanju i tokom napora, kako kod osoba sa normalnim krvnim pritiskom, tako i kod pacijenata sa hipertenzijom. Ovaj antihipertenzivni efekat se održava tokom hroničnog lečenja.

U terapijskim dozama, nebivolol nema sposobnost blokade alfa-adrenergičkih receptora.

Tokom akutne i hronične primene nebivolola kod pacijenata sa hipertenzijom, dolazi do smanjenja sistemske vaskularne rezistencije. Uprkos smanjenju srčane frekvence, smanjenje minutnog volumena u mirovanju i naporu može biti ograničeno zbog povećanja udarnog volumena. Klinički značaj ovih hemodinamskih razlika u odnosu na druge selektivne blokatore beta-1-adrenergičkih receptora nije u potpunosti utvrđen.

Kod pacijenata sa hipertenzijom, nebivolol povećava vaskularni odgovor (čiji je medijator NO) krvnog suda na acetilholin, koji je smanjen kod pacijenata sa disfunkcijom endotela.

U jednom placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju mortaliteta-morbiditeta, bilo je uključeno 2128 pacijenata > 70 godina (prosečna starost 75,2 godine) sa stabilnom hroničnom insuficijencijom sa ili bez pogoršane ejeckione frakcije leve komore (srednji LVEF: $36 \pm 12,3\%$ i to raspoređen na sledeći način: LVEF manji od 35% kod 56% pacijenata; LVEF između 35% i 45% kod 25% pacijenata i LVEF veći od 45% kod 19% pacijenata); tokom perioda praćenja od prosečno 20 meseci, nebivolol je, uz standardnu terapiju, značajno produžavao vreme do nastupanja smrti ili hospitalizacije usled kardiovaskularnih uzroka (primarni parametar efikasnosti), i to sa smanjenjem relativnog rizika od 14% (apsolutno smanjenje rizika je iznosilo 4,2%). Ovo smanjenje rizika je postignuto posle 6 meseci lečenja i održavalo se sve vreme trajanja lečenja (prosečno trajanje je bilo-18 meseci). Efekat nebivolola je bio nezavisan od pola i starosti pacijenata, kao i od ejeckione frakcije leve komore kod populacije u ovoj studiji. Korist u smislu smanjenja mortaliteta usled svih uzroka nije dostigla statistički značaj u poređenju sa placebo (apsolutno smanjenje rizika od 2,3%).

U grupi koja je lečena nebivololom, moglo se primetiti procentualno smanjenje učestalosti iznenadne smrti (4,1% prema 6,6%, relativno smanjenje rizika od 38%).

In vitro i *in vivo* eksperimenti na životinjama su pokazali da nebivolol ne poseduje intrinzičku simpatomimetsku aktivnost.

In vitro i *in vivo* eksperimenti na životinjama su pokazali da nebivolol u farmakološkim dozama ne ispoljava efekat stabilizacije membrane.

Primenjen kod zdravih dobrovoljaca, nebivolol ne ispoljava značajne efekte na maksimalnu sposobnost ili izdržljivost pri fizičkoj aktivnosti.

Dostupni pretklinički i klinički podaci kod pacijenata sa hipertenzijom nisu pokazali da nebivolol ima štetan uticaj na erektilnu funkciju.

5.2. Farmakokinetički podaci

Oba enantiomera nebivolola se brzo resorbuju nakon oralne primene. Na resorpciju nebivolola ne utiče prisustvo hrane; nebivolol se može uzimati nezavisno od obroka.

Nebivolol se u velikoj meri metaboliše, a samo delimično u aktivne hidroksi metabolite. Nebivolol se metaboliše alicikličnom i aromatičnom hidroksilacijom, N-dealkilacijom i glukuronidacijom; pored toga, stvaraju se glukuronidi hidroksi metabolita. Metabolizam nebivolola aromatičnom oksidacijom je posledica CYP2D6 zavisnog genetskog oksidativnog polimorfizma. Bioraspoloživost nebivolola posle oralne primene iznosi prosečno 12% kod osoba sa brzim metabolisanjem leka i skoro je potpuna kod osoba koje sporo metabolišu lek. U stanju ravnoteže i pri istom doznom nivou, maksimalna koncentracija nepromenjenog nebivolola u plazmi je otprilike 23 puta veća kod osoba sa sporim u odnosu na osobe sa brzim metabolisanjem leka. Kada se uzmu u obzir nepromenjeni lek plus aktivni metaboliti, razlika u maksimalnim koncentracijama u plazmi je 1,3 do 1,4 puta. Zbog postojanja varijacija u brzini metabolisanja leka, dozu nebivolola treba uvek prilagoditi za svakog pacijenta ponaosob: osobama koje sporo metabolišu lek biće potrebna manja doza.

Kod osoba sa brzim metabolisanjem leka, poluvreme eliminacije enantiomera nebivolola iznosi prosečno 10 sati. Kod osoba koje sporo metabolišu lek, poluvreme eliminacije je 3-5 puta duže. Kod osoba koje brzo metabolišu lek, koncentracije RSSS enantiomera u plazmi su nešto više nego SRRR enantiomera. Kod osoba sa sporim metabolisanjem, ova razlika je veća. Kod osoba sa brzim metabolisanjem poluvreme eliminacije hidroksi metabolita oba enantiomera iznosi prosečno 24 sata, a otprilike dva puta je duže kod osoba koje sporo metabolišu lek.

Stanje ravnoteže nebivolola u plazmi kod većine osoba (brzi metabolizeri) postiže se u roku od 24 h, a hidroksi metabolita u roku od nekoliko dana.

Koncentracija u plazmi je proporcionalna dozi u rasponu od 1 do 30 mg. Godine starosti ne utiču na

farmakokinetiku nebivolola.

U plazmi, oba enantiomera nebivolola su najvećim delom vezana za albumin.

Za proteine plazme vezano je 98,1% SRRR-nebivolola i 97,9% RSSS-nebivolola.

Nedelju dana nakon primene leka, 38% doze se izlučuje urinom, a 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;
Makrogol 6000;
Laktoza, monohidrat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Al/PVDC blister u kome se nalazi 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD, Đorđa Stanojevića 12, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04051-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 22.10.2012.
Datum obnove dozvole: 23.03.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2021.