

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Nebigal[®] 5 mg tablete

INN: nebivolol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

jedna tableta sadrži laktozu, monohidrat.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Okrugle, konveksne tablete, bele boje sa utisnutom unakrsnom podeonom linijom sa jedne strane i oznakom "N5" sa druge strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

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

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 hidrohloriazida 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.

Pedijatrijska populacija

Nije bilo sprovedenih kliničkih studija među decom i adolescentima ispod 18 godina. Stoga se ne preporučuje primena kod dece i adolescenata.

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 da bude u skladu sa podnošenjem od strane 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, i 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 (to se posebno odnosi na krvni pritisak, srčani ritam, poremećaj sprovođenja impulsa i znake 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 insuficijencije 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 insuficijencije 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.

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 mikromol/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 kod ovih pacijenata kontraindikovana.

Stariji pacijenti

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

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost nebivolola u populaciji dece i adolescenata ispod 18 godina nije utvrđena. Iz tog razloga se u ovoj populaciji upotreba nebivolola ne preporučuje. Podaci nisu dostupni.

Način upotrebe

Oralna upotreba

Tablete se mogu uzimati uz obrok.

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci u leku (navedenih u odeljku 6.1).
- Insuficijencija jetre ili pogoršanje funkcije jetre
- Akutna srčana insuficijencija, kardiogeni šok ili epizoda dekompenzovane srčane insuficijencije koja zahteva intravensku inotropnu terapiju.

Kao što je slučaj i sa ostalim beta-blokatorima, nebivolol je kontraindikovan i kod:

- sindroma bolesnog sinusa srca (SA čvora), uključujući sinoatrijalni blok;
- AV bloka II i III stepena (bez pejsmejкера);
- anamnestičkih podataka o bronhospazmu i bronhijalnoj astmi;
- nelečenog feohromocitoma;
- metaboličke acidoze;
- bradikardije (srčana frekvencija ispod 60/min. pre početka terapije);
- hipotenzije (sistolni krvni pritisak ispod 90 mmHg);
- teških 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 hiruršku intervenciju, primenu beta-blokatora treba prekinuti najmanje 24 sata ranije.

Treba oprezno postupati sa određenim anestheticima za koje se zna da prouzrokuju depresiju miokarda. Pacijenta bi trebalo zaštititi od vagusne reakcije intravenskom primenom atropina.

Kardiovaskularni sistem

Generalno, beta-blokatore ne bi trebalo primenjivati kod pacijenata sa nelečenom srčanom insuficijencijom, sve dok se njihovo stanje ne stabilizuje.

Kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca, terapiju beta-adrenergičkim antagonistima treba prekidati postepeno, tokom 1-2 nedelje. Ukoliko je neophodno, istovremeno se može započeti supstituciona terapija u cilju sprečavanja nastanka angine pectoris.

Beta-adrenergički antagonisti mogu prouzrokovati bradikardiju: ukoliko se puls uspori ispod 50-55 otkucaja u minutu u mirovanju i/ili ukoliko pacijent prepozna simptome koji ukazuju na bradikardiju, dozu leka treba redukovati.

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 impulsa;
- kod pacijenata sa *Prinzmetal*-ovom anginom, zbog vazokonstrukcije koronarnih arterija posredovane alfa receptorima: beta-blokatori mogu povećati broj i trajanje anginoznih napada.

Kombinacija nebivolola sa blokatorima kalcijumskih kanala, kao što su verapamil i diltiazem, sa antiaritmicima klase I, kao i antihipertenzivnim lekovima sa centralnim dejstvom se generalno ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Metabolički/endokrinološki poremećaji

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 poremećaji

Kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, beta-blokatore treba oprezno primenjivati jer mogu pogoršati bronhokonstrikciju.

Drugo

Pažljivo bi trebalo razmotriti primenu beta-blokatora kod pacijenata koji imaju anamnestičke podatke o psorijazi.

Beta-blokatori 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.

Lek Nebigal tablete sadrže laktozu monohidrat

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

Farmakodinamičke interakcije:

Sledeće interakcije odnose se uopšteno na beta-blokatore.

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 negativan inotropni efekat (videti odeljak 4.4).

Antagonisti kalcijumskih 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 teške hipotenzije i AV bloka (videti odeljak 4.4).

Antihipertenzivni sa centralnim delovanjem (klonidin, guanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): istovremena primena centralno-delujućih antihipertenziva može pogoršati srčanu insuficijenciju smanjenjem centralnog simpatičkog tonusa (smanjenje srčane frekvencije i smanjenje udarnog volumena srca, vazodilatacija) (videti odeljak 4.4). Iznenađni 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 odeljak 4.4). Kao opšte pravilo važi da bi trebalo izbegavati iznenađni prekid terapije beta-blokatorima. Trebalo bi obavestiti anesteziologa ukoliko pacijent koristi neбиволol.

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

Baklofen (miorelaksans), amifostin (zaštitni lek, dodatak antineoplastičnoj 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 neбиволola nisu dokazale postojanje kliničke interakcije. Neбиволol ne utiče na kinetiku digoksina.

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 smanjenje pritiska prouzrokovano neбиволolom.

Simpatikomimetici: istovremena primena može neutralisati efekat beta-adrenergičkih antagonista. Beta-adrenergiци mogu dovesti do pojačanja alfa-adrenergičke aktivnosti simpatikomimetika sa istovremenim alfa i beta-adrenergičkim efektima (rizik od hipertenzije, teške bradikardije i srčanog bloka).

Farmakokinetičke interakcije:

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

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

Kombinovanje nebirolola sa nikardipinom blago povećava nivo oba leka u plazmi, bez uticaja na kliničko dejstvo. Istovremena primena alkohola, furosemda ili hidrohloriazida nije uticala na farmakokinetiku nebirolola. Nebirolol ne remeti farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nebirolol ima farmakološke efekte koji mogu prouzrokovati štetne posledice na trudnoću i/ili fetus/novorodenče. 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-adrenergičkim blokatorima neophodno, preporuka je da se primenjuju beta 1-selektivni blokatori.

Nebirolol ne treba primenjivati za vreme trudnoće ukoliko nije neophodno. Ukoliko se proceni da je lečenje nebirololom neophodno, mora se redovno pratiti uteroplacentalni protok krvi i fetalni rast. U slučaju pojave štetnog dejstva na trudnoću ili fetus treba uzeti u obzir uvođenje alternativne terapije. Novorođenče treba pažljivo pratiti, s obzirom na to da se simptomi hipoglikemije i bradikardije očekuju u prva 3 dana života.

Dojenje

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije koje su ispitivale uticaj leka na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

Farmakodinamičke studije su pokazale da nebirolol 5 mg ne utiče na psihomotorne funkcije. Kada se upravlja motornim vozilima ili rukuje mašinama treba uzeti u obzir mogućnost pojave vrtoglavice i iscrpljenosti.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su prikazana posebno za hipertenziju i hroničnu srčanu insuficijenciju zbog razlika 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:

Klasa sistema organa	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$)	Veoma retko ($\leq 1/10\ 000$)	Nepoznato
Poremećaji imunskog				angioneurotski

sistema				edem, hipersenzitivno st
Psihijatrijski poremećaji		noćne more (košmari), depresija		
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, vrtoglavica, parestezija		sinkopa	
Poremećaji oka		oštećen vid		
Kardiološki poremećaji		bradikardija, srčana insuficijencija, usporeno AV sprovođenje/AV blok		
Vaskularni poremećaji		hipotenzija, (povećanje) intermitentne klaudikacije		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	dispneja	bronhospazam		
Gastrointestinalni poremećaji	konstipacija, nauzeja, dijareja	dispepsija, flatulencija, povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, eritematozni osip	pogoršanje psorijaze	urtikarija
Poremećaji reproduktivnog sistema i 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 srčana insuficijencija

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 (42,1%), u odnosu na 334 pacijenta (31,5%) koji su dobijalo 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 povezana sa lekom) koja se smatraju posebno relevantnim u terapiji hronične srčane insuficijencije:

- Pogoršanje srčane insuficijencije 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;
- Edemi donjih ekstremiteta prijavljeni 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 ih u jedinicama intenzivne nege. Treba pratiti nivoe glukoze u krvi. Resorpcija ostatka leka još uvek prisutnog u gastrointestinalnom traktu može se sprečiti gastričnom lavezom, primenom aktivnog uglja i laksativa. Može biti neophodna arteficialna ventilacija. Bradikardiju ili prekomernu vagusnu 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 intravenskom primenom izoprenalin hidrohlorida, sa početnom dozom oko 5 mikrograma/minut ili dobutamina, sa početnom dozom od 2,5 mikrograma/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 intravensku primenu glukagona 50-100 mikrograma/kg. Ukoliko je neophodno, injekciju treba ponoviti u toku jednog sata i nastaviti, po potrebi, sa intravenskom primenom infuzijom glukagona u dozi 70 mikrograma/kg/h. U ekstremnim slučajevima bradikardije koja je rezistentna na terapiju, može se ugraditi pejsmejker.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Blokatori beta-adrenergičkih receptora, selektivni

ATC šifra: C07AB12

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

Objedinjuje 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 azot oksidom koji nastaje oksidacionim putem L arginin/nitrita.

Pojedinačne i ponovljene doze nebigolola usporavaju srčanu frekvencu i snižavaju krvni pritisak u mirovanju kao i za vreme fizičkih aktivnosti, kod osoba sa normalnim vrednostima krvnog pritiska i kod hipertenzivnih pacijenata. Antihipertenzivni efekat se održava tokom dugotrajnog tretmana. U terapijskim dozama, nebigolol ne deluje antagonistički na α -adrenergičke receptore.

U toku akutnog i hroničnog lečenja nebigololom kod hipertenzivnih pacijenata je smanjena sistemska vaskularna rezistencija. Uprkos smanjenju srčane frekvencije, smanjenje minutnog volumena u miru i za vreme fizičke aktivnosti može biti ograničeno zbog povećanja udarnog volumena. Klinički značaj ovih hemodinamskih razlika u poređenju sa drugim beta₁ blokatorima nije u potpunosti utvrđen.

Kod hipertenzivnih pacijenata, nebigolol povećava acetilholinski vaskularni odgovor posredovan NO, koji je smanjen kod pacijenata sa endotelijalnom disfunkcijom.

U placebo kontrolisanoj studiji u kojoj je ispitivan mortalitet i morbiditet na 2128 pacijenata starosti ≥ 70 godina (prosečna starost 75,2) sa stabilnom hroničnom insuficijencijom srca sa ili bez umanjenja ejeckione frakcije leve komore (LVEF) (srednja vrednost LVEF: $36 \pm 12,3\%$, 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, nebigolol, 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 smanjenje rizika se vidi nakon 6 meseci lečenja i održava se sve vreme trajanja terapije (prosečno trajanje: 18 meseci). Efekat nebigolola ne zavisi od uzrasta, pola ili ejeckione frakcije leve komore ispitivane populacije. Analizom svih uzroka smrtnosti nije otkriveno da se primenom nebigolola ostvaruje statistički značajna razlika u odnosu na placebo (apsolutno smanjenje: 2,3%).

Zabeleženo je smanjenje broja iznenadne smrti kod pacijenata lečenih nebigololom (4,1% u odnosu na 6,6%, relativno smanjenje za 38%).

Eksperimenti na životinjama u *in vitro* i *in vivo* uslovima, pokazali su da nebigolol nema intrinzičku simpatomimetičku aktivnost, kao i to da u farmakološkim dozama ne deluje stabilizujuće na membrane.

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

Dostupni pretklinički i klinički podaci kod hipertenzivnih pacijenata nisu pokazali da nebigolol ima štetan uticaj na erektilnu funkciju.

5.2. Farmakokinetički podaci

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

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 brzih metabolizera i praktično je potpuna kod sporih metabolizera. U ravnotežnom stanju i pri istim dozama PIK plazmatske koncentracije nepromenjenog nebivolola 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 pacijenata: osobe koje sporo metabolišu lek zahtevaju niže doze.

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, i dvostruko je duže u odnosu na osobe koje sporo metabolišu lek.

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 u rasponu doza 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.

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;
- makrogol 6000;
- laktoza, monohidrat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju.
Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVDC/AL blister sa 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Upustvo za lek.

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENIKA AD
Batajnički drum b.b., Beograd-Zemun

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04121-18-002

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

Datum prve dozvole: 03.02.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 23.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoabar, 2019.