

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Massido 5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg nebivolola (u obliku nebivololklorida).
Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 143,75 mg laktoze hidrata po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele do gotovo bijele, okrugle, neobložene tablete s križnim urezom na obje strane, približnog promjera 9,00 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake četvrtine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hipertenzija

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Kronično zatajenje 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 krvnog tlaka očigledan je nakon 1 do 2 tjedna liječenja. Katkad se optimalni učinak postiže tek nakon 4 tjedna.

Kombinacija s ostalim antihipertenzivima

Beta blokatori se mogu primjenjivati sami ili istodobno s drugim antihipertenzivima. Dosad je opažen dodatni antihipertenzivni učinak samo kad se Massido 5 mg kombinira s hidroklorotiazidom 12,5-25 mg.

Bolesnici sa zatajenjem bubrega

U bolesnika sa zatajenjem bubrega preporučena početna doza iznosi 2,5 mg na dan. Ako ureba, dnevna se doza može povisiti na 5 mg.

Bolesnici sa zatajenjem jetre

Ograničeni su podaci za bolesnike sa zatajenjem jetre ili s oslabljenom funkcijom jetre. Stoga je primjena Massida u tih bolesnika kontraindicirana.

Starije osobe

Za bolesnike starije od 65 godina preporučuje se početna doza od 2,5 mg na dan. Ako ureba, dnevna se doza može povisiti na 5 mg. S obzirom na to da je iskustvo s bolesnicima starijim od 75 godina ograničeno, nužan je oprez i pažljivo praćenje tih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Massida 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 (CHF)

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

Stanje bolesnika sa 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.

U onih bolesnika koji uzimaju kardiovaskularne lijekove uključujući diuretike i/ili digoksin i/ili ACE-inhibitore i/ili antagoniste angiotenzina II, potrebno je stabilizirati doziranje navedenih lijekova dva tjedna prije uvođenja Massida.

Početno titriranje doze potrebno je provoditi prema sljedećoj shemi, povećavajući dozu svakih 1-2 tjedna ovisno o tome kako je bolesnik podnosi:

1,25 mg nebivolola, s povećanjem na 2,5 mg nebivolola jednom dnevno, zatim na 5 mg jednom dnevno sve do 10 mg jednom dnevno.

Najviša preporučena dnevna doza iznosi 10 mg jednom dnevno.

Uvođenje terapije i svako povećanje doze potrebno je provoditi pod nadzorom iskusnog liječnika tijekom najmanje 2 sata kako bi se osiguralo da je bolesnikov klinički status stabilan (to se posebice odnosi na krvni tlak, srčani ritam, poremećaje provodljivosti ili na znakove pogoršanja zatajenja srca). Pojava nuspojava može spriječiti liječenje bolesnika maksimalnom preporučenom dozom. Ako je to potrebno, postignuta doza se, također, može postupno smanjivati te po potrebi ponovno uvesti.

Za vrijeme faze titracije, u slučaju pogoršanja zatajenja srca ili 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 mogućnosti pojave prolaznog pogoršanja zatajenja srca. Ako je prekid liječenja neophodan, doza se mora postupno smanjivati na polovicu doze svaki tjedan

Bolesnici sa zatajenjem bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod blage do umjerene bubrežne insuficijencije jer se doza titriranjem povećava do najveće podnošljive prema osobitostima svakog bolesnika. Nema iskustva s bolesnicima s teškom bubrežnom insuficijencijom (serumski kreatinin $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Stoga se primjena nebivolola u tih bolesnika ne preporučuje.

Bolesnici sa zatajenjem jetre

Ograničeni su podaci za bolesnike sa zatajenjem jetre. Stoga je primjena Massida u tih bolesnika kontraindicirana.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na to da se povećanje doze do najveće podnošljive prilagođava svakom pojedinom bolesniku.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Massida u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Stoga, ne preporučuje se primjena lijeka u djece i adolescenata.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tablete se mogu uzeti uz obroke.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Zatajenje jetre ili oštećenje funkcije jetre.
- Akutno zatajenje srca, kardiogeni šok ili epizode dekompenzacije kroničnog zatajenja srca koje zahtijevaju intravensko inotropno liječenje.

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

- sindrom bolesnog sinusnoga čvora uključujući sinoatrijski blok,
- srčani blok drugoga i trećeg stupnja (bez električnog stimulatora srca),
- bronhospazam i bronhalna astma u anamnezi,
- neliječeni feokromocitom,
- metabolička acidoza,
- bradikardija (srčana frekvencija < 60 otkucaja u minuti prije početka terapije),
- hipotenzija (sistolički krvni tlak < 90 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 na beta-adrenergičke antagoniste općenito.

Anestezija

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

Treba biti oprezan s određenim anestetima koji uzrokuju depresiju miokarda. Bolesnika se može zaštititi od vagusnih reakcija intravenskom primjenom atropina.

Kardiovaskularni poremećaji

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

U bolesnika s ishemijskom bolesti srca liječenje beta-adrenergičkim antagonistom treba prekinuti postupno, tj. tijekom 1 do 2 tjedna. Ako je to potrebno, valja istodobno početi sa zamjenskom terapijom kako bi se spriječilo pogoršanje angine pectoris.

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

Beta-adrenergičke antagoniste treba primjenjivati s oprezom:

- u bolesnika s poremećajima periferne cirkulacije (Raynaudova bolest ili sindrom, intermitentna klaudikacija), jer se može pojaviti pogoršanje tih poremećaja;
- u bolesnika sa srčanim blokom I. stupnja, zbog negativnog učinka beta-blokatora na vrijeme AV provođenja;
- u bolesnika s Prinzmetalovom anginom zbog neoponirane vazokonstrukcije koronarnih arterija posredovane alfa-receptorom: beta-adrenergički antagonisti mogu povećati broj i trajanje napadaja angine.

Kombinacija nebivolola s antagonistima kalcijevih kanala verapamilskog i diltiazemskog tipa, s antiaritmikima skupine I te s antihipertenzivnim lijekovima centralnog djelovanja općenito se ne preporučuje, za više informacija vidjeti dio 4.5.

Metabolički/endokrinološki poremećaji

Massido ne utječe na razinu šećera u dijabetičkih bolesnika. Međutim, potreban je oprez u dijabetičara, s obzirom na to da nebivolol može prikriti određene simptome hipoglikemije (tahikardija, palpitacije). Beta-adrenergički 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 valja davati s oprezom, jer se može pogoršati konstrikcija dišnih puteva.

Ostali poremećaji

Bolesnicima sa psorijazom u anamnezi beta-adrenergički antagonisti mogu se propisati samo nakon pomne procjene. Beta-adrenergički antagonisti mogu povećati osjetljivost na alergene i težinu anafilaktičkih reakcija.

Početak liječenja kroničnog zatajenja srca nebivololom zahtijeva redoviti nadzor. Za doziranje i način primjene vidjeti dio 4.2 Liječenje se ne smije naglo prekinuti osim kad je to jasno indicirano. Za daljnje informacije vidjeti dio 4.2.

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

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (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 I skupine (kinidin, hidrokinidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): može se pojačati učinak na atrioventrikularno vrijeme provođenja i povećati negativni inotropni učinak (vidjeti dio 4.4).

Antagonisti kalcijevih kanala verapamilskog/diltiazemskog tipa: negativni učinak na kontraktilnost i atrioventrikularno provođenje. 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 smanjenjem središnjeg simpatičkog tonusa (usporavanje pulsa i smanjenje 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 valja uzimati s oprezom

Antiaritmici III skupine (amiodaron): može biti pojačan učinak na atrioventrikularno vrijeme provođenja.

Anestetici – halogenirani, hlapljivi: istodobna primjena beta-adrenergičkih antagonista i anestezika može oslabiti refleksnu tahikardiju i povećati rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.4). U pravilu treba izbjegavati nagli prekid uzimanja beta-blokatora. Potrebno je obavijestiti anesteziologa o tome da bolesnik prima Massido 5 mg tablete.

Inzulin i oralni antidijabetici: iako nebivolol ne utječe na razinu glukoze, istodobna primjena može prikriti određene simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardiju).

Baklofen (mišićni relaksans), amifostin (antineoplastik): istodobna primjena s antihipertenzivima može pojačati pad krvnog tlaka, pa je potrebna prilagodba doze antihipertenziva.

Kombinacije koje je potrebno razmotriti

Glikozidi digitalisa: istodobna primjena može produljiti vrijeme atrioventrikularnog provođenja. Klinička ispitivanja s nebivololom nisu pokazala bilo kakve kliničke dokaze 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 srčanim zatajenjem.

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

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL): ne utječu na učinak nebivolola na snižavanje krvnog tlaka.

Simptomimimetici: istodobna primjena može djelovati protivno učinku beta-adrenergičkih antagonista. Beta-adrenergički lijekovi mogu dovesti do neoponirane alfa-adrenergičke aktivnosti simptomimimetika s alfa-adrenergičkim i beta-adrenergičkim učinkom (rizik od hipertenzije, teške bradikardije i srčanog bloka).

Farmakokinetičke interakcije

S obzirom na to da u metabolizmu nebivolola sudjeluje izoenzim CYP2D6, istodobna primjena s tvarima koje inhibiraju taj enzim, posebice paroksetin, fluoksetin, tioridazin i kinidin može se povisiti razina nebivolola u plazmi, s posljedičnim povećanjem rizika od pretjerane bradikardije i pojave nuspojava.

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nebivolol ima farmakološke učinke koji mogu štetno utjecati na trudnoću i/ili na fetus/novorodenče. Općenito, beta-blokatori smanjuju placentarnu perfuziju što se povezuje sa zastojeom u razvoju fetusa, intrauterinom smrću te pobačajem i preranim porodom. Štetni se učinci (npr. hipoglikemija i bradikardija) mogu pojaviti kod fetusa i novorođenčeta. Ako je neophodno liječenje blokatorima beta adrenergičkih receptora, preporučuje se liječenje selektivnim blokatorima beta-1 receptora.

Nebivolol se ne smije uzimati u trudnoći osim kada je to izrazito neophodno. Ako je liječenje nebivololom neophodno, valja kontrolirati uteroplacentarni protok krvi i rast fetusa. U slučaju štetnog učinka na trudnoću ili fetus potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja. Novorođenče se mora pažljivo pratiti.

Simptomi hipoglikemije i bradikardije se, općenito, očekuju tijekom prva tri dana.

Dojenje

Istraživanja na životinjama pokazala su da se nebivolol izlučuje u mlijeko ženki. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Većina beta-blokatora, posebice lipofilne tvari poput nebivolola i njegovih aktivnih metabolita, prelaze u majčino mlijeko, iako u različitom opsegu. Stoga se dojenje ne preporučuje tijekom liječenja nebivololom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije provedeno ispitivanje učinka Massida na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Farmakodinamička ispitivanja pokazala su da Massido 5 mg tablete ne utječu na psihomotoričku funkciju. Kad se upravlja vozilom ili strojem, treba imati na umu da se povremeno mogu pojaviti omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

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

Hipertenzija

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

Organski sustav	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $\leq 1/100$)	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava				angioneurotski edem, preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji		noćne more, depresija		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica, parestezija		sinkopa	
Poremećaji oka		oštećeni vid		
Srčani poremećaji		bradikardija, zatajenje srca, usporeno AV provođenje/AV blok		
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, (pogoršanje) intermitentne klaudikacije		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	dispneja	bronhospazam		
Probavni poremećaji	konstipacija, mučnina, dijareja	dispepsija, flatulencija, povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, eritematozni osip	pogoršanje psorijaze	urtikarija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		impotencija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor, edem			

Pri uzimanju nekih antagonista beta adrenergičkih receptora zabilježene su i sljedeće nuspojave: halucinacije, psihoze, konfuzija, hladni/cijanotični udovi, Raynaudov fenomen, suhe oči te okulomukokutana toksičnost praktololskog tipa.

Kronično zatajenje srca

Podaci o nuspojavama u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca dobiveni su u jednom placebom kontroliranim ispitivanju u kojem je 1067 bolesnika primalo nebivolol, a 1061 bolesnik placebo. U navedenom ispitivanju ukupno 449 bolesnika (42,1%) prijavilo je nuspojave koje su, barem moguće 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 u bolesnika koji su primali placebo bila je oko 2% odnosno 7%.

Zabilježena je sljedeća učestalost nuspojava (postoji barem moguća povezanosti s uzimanjem lijeka) koje se smatraju specifičnima za liječenje kroničnog zatajenja srca:

- pogoršanje zatajenja 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 nuspojave

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 Massidom.

Simptomi

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

Liječenje

U slučaju predoziranja ili preosjetljivosti, bolesnika treba pomno nadzirati i liječiti na odjelu za intenzivnu skrb. Treba kontrolirati razinu šećera 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 ili opsežne vagusne reakcije treba liječiti davanjem atropina i metilatropina. Hipotenziju i šok treba liječiti primjenom plazme ili nadomjescima plazme te ako je potrebno, kateholaminima. Učinak beta-blokatora može se suzbiti polaganom intravenskom primjenom izoprenalinklorida 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 niti time ne postigne željeni učinak, može se razmotriti intravenska primjena glukagona 50-100 µg/kg. Ako je to potrebno, injekciju treba ponoviti u roku od jedan sat i nastaviti - ako je potrebno - intravenskom infuzijom glukagona od 70 µg/kg/h. U ekstremnim slučajevima bradikardije, rezistentne na liječenje, može se ugraditi elektrostimulator srca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Nebivolol je racemat dva enantiomera, SRRR-nebivolola (ili d-nebivolola) i RSSS-nebivolola (ili l-nebivolola). 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/dušikov oksid.

Jednokratne i ponovljene doze nebivolola usporavaju frekvenciju srca i snižavaju krvni tlak u mirovanju i za vrijeme tjelesne aktivnosti i u osoba s normalnim krvnim tlakom i u hipertoničara. Antihipertenzivni učinak je održan kod dugotrajnog liječenja.

U terapijskim dozama nebivolol nema alfa-adrenergičkog antagonizma.

Tijekom akutnog i kroničnog liječenja hipertoničara nebivololom smanjen je sistemski vaskularni otpor.

Usprkos smanjenju frekvencije srca, smanjenje minutnog volumena u mirovanju ili tijekom tjelesne aktivnosti može biti ograničeno zbog povećanja udarnog volumena. Klinička važnost tih hemodinamičkih razlika u odnosu na ostale antagoniste beta 1 receptora nije još sasvim utvrđena.

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

U ispitivanju mortaliteta-morbiditeta, koje je kontrolirano placebom, u 2128 bolesnika ≥ 70 godina (medijan dobi 75,2 godine) sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca s ili bez oslabljene istisne 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 veći od 45% u 19% bolesnika), nebivolol je nakon prosječno 20 mjeseci praćenja, uz standardnu terapiju značajno produljio vrijeme do pojave smrti ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga (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 tijekom cijelog trajanja liječenja (medijan trajanja: 18 mjeseci). Učinak nebivolola nije ovisio o dobi, spolu ili istisnoj frakciji lijeve klijetke u populaciji bolesnika koja je bila uključena u ispitivanje. Korist nebivolola vezana uz smrtnosti od svih uzroka nije dosegla statistički značaj u usporedbi s placebom (apsolutno smanjenje 2,3%).

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

In vitro i *in vivo* pokusi na životinjama pokazali su da nebivolol nema intrinzičnu simpatomimetičku aktivnost.

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

U zdravih dobrovoljaca nebivolol ne djeluje značajno na maksimalnu sposobnost ili izdržljivost pri tjelesnoj aktivnosti.

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 obroku.

Nebivolol se opsežno metabolizira, dijelom u aktivne hidroksimetabolite. Nebivolol se metabolizira alicikličkom i aromatskom hidroksilacijom, N-dealkilacijom i glukuronidacijom; osim toga, stvaraju se glukuronidi hidroksimetabolita. Metabolizam nebivolola aromatskom hidroksilacijom podložan je genetskom oksidacijskom polimorfizmu ovisnom o CYP2D6. Bioraspoloživost pri oralnom uzimanju nebivolola iznosi prosječno 12% kod brzih metabolizatora i gotovo je potpuna kod sporih metabolizatora. U stanju dinamičke ravnoteže i pri istoj dozi, vršna koncentracija nepromijenjenoga nebivolola u plazmi otprilike je 23 puta veća u sporih metabolizatora nego u onih koji su brzi metabolizatori. 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 Massida treba uvijek prilagoditi individualnim potrebama bolesnika: stoga će za spore metabolizatore možda biti potrebne niže doze.

U brzih metabolizatora poluvrijeme eliminacije enantiomera neбиволола iznosi prosječno 10 sati. U sporih metabolizatora ono je 3-5 puta dulje. U brzih metabolizatora razina RSSS-enantiomera u plazmi neznatno je viša nego razina SRRR-enantiomera. U sporih metabolizatora ta je razlika veća. U brzih metabolizatora poluvrijeme eliminacije hidroksimetabolita obaju enantiomera iznosi u prosjeku 24 sata, a otprilike dvaput je dulje u sporih metabolizatora.

Dinamička ravnoteža neбиволола 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 neбиволола.

U plazmi se oba enantiomera neбиволола pretežito vežu na albumin.

Na proteine u plazmi veže se 98,1% SRRR-neбиволола i 97,9% RSSS-neбиволола.

Tjedan dana nakon primjene lijeka 38% doze izlučuje se urinom, a 48% stolicom. U nepromijenjenom obliku putem urina izlučuje se manje od 0,5% doze primijenjenog neбиволола.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat

kukuruzni škrob, prethodno geliran

hipromeloza

polisorbat 80

celuloza, mikrokristalična

karmelozanatrij, umrežena

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete se isporučuju u blister pakiranjima (aluminij/PVC blister).

Kartonska kutija sadrži 2 blistera (28 tableta) s uputom o lijeku unutra.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid - INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
Tel: +386 1 300 42 90
Fax: +386 1 300 42 91
e-mail: info@alkaloid.si

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

HR-H-210242582

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. ožujka 2018./22. rujna 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. rujna 2022.