

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

NIBEL 5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg nebivolola (u obliku nebivololklorida): 2,5 mg SRRR-nebivolola (ili d-nebivolola) i 2,5 mg RSSS- nebivolola (ili l-nebivolola).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 85,96 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

NIBEL tablete su bijele boje, okrugle i bikonveksne s križnim urezom na jednoj strani tablete, promjera otprilike 9 mm.

Tableta se može razdijeliti na četiri jednake doze od 1,25 mg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Kronično zatajivanje srca

Liječenje stabilnog, blagog ili umjereno teškog kroničnog zatajivanja srca kao dodatak standardnoj terapiji u starijih bolesnika (≥ 70 godina).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzija

Odrasli

Uobičajena doza je jedna tableta (5 mg) na dan. Tabletu je potrebno uzeti svaki dan u približno isto vrijeme.

Učinak na snižavanje krvnog tlaka postiže se nakon 1-2 tjedna liječenja.

Ponekad se željeni učinak postiže tek nakon 4 tjedna.

Kombinacije s ostalim antihipertenzivima

Beta-blokatori se mogu koristiti sami ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivima. Do sada je dodatni antihipertenzivni učinak uočen samo pri kombinaciji nebivolola 5 mg s hidroklorotiazidom u dozi od 12,5-25 mg.

Bolesnici sa zatajenjem bubrega

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

Bolesnici sa zatajenjem jetre

Podaci za bolesnike s jetrenom insuficijencijom ili s oslabljenom funkcijom jetre su ograničeni. Stoga je u tih bolesnika primjena NIBEL tableta kontraindicirana.

Starije osobe

U bolesnika starijih od 65 godina preporučuje se početna doza od 2,5 mg na dan. Ukoliko je potrebno, dnevna doza se može povećati na 5 mg.

S obzirom da je iskustvo s primjenom nebivolola u bolesnika starijih od 75 godina ograničeno, nužan je oprez i pozorno praćenje tih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

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

Kronično zatajivanje srca

Liječenje stabilnog kroničnog zatajivanja srca treba započeti s postupnim povećanjem doze sve dok se ne postigne odgovarajuća individualna doza održavanja.

Stanje bolesnika sa zatajivanjem srca mora biti stabilno, bez znakova akutnog zatajivanja u razdoblju od posljednjih 6 tjedana. Preporučuje se da terapiju određuje liječnik iskusen u liječenju kroničnog zatajivanja srca.

Bolesnicima koji se liječe kardiovaskularnim lijekovima uključujući diuretike i/ili digoksin i/ili ACE inhibitore i/ili antagoniste angiotenzina II, neophodno je stabilizirati doziranje navedenih lijekova dva tjedna prije uvođenja nebivolola.

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

1,25 mg nebivolola, potrebno je povećati do 2,5 mg nebivolola jednom dnevno, zatim na 5 mg jednom dnevno sve do 10 mg jednom dnevno.

Najveća preporučena dnevna doza iznosi 10 mg.

Početak liječenja i svako povećanje doze potrebno je provoditi pod nadzorom iskusnog liječnika u trajanju od najmanje 2 sata kako bi se osigurao stabilan klinički status bolesnika (to se posebice odnosi na krvni tlak, srčani ritam, poremećaje provodljivosti ili na znakove pogoršanja zatajivanja srca).

Pojava nuspojava može spriječiti liječenje bolesnika maksimalnom preporučenom dozom. Po potrebi se postignuta doza, također, može postupno smanjivati i ponovno uvesti prema potrebi. Za vrijeme faze titracije, u slučaju pogoršanja zatajivanja srca ili nepodnošenja lijeka, preporučuje se prvo smanjiti dozu nebivolola ili ako je neophodno odmah ga prekinuti uzimati (u slučaju teške hipotenzije, pogoršanja zatajivanja srca s akutnim plućnim edemom, kardiogenog šoka, simptomatske bradikardije ili AV bloka).

Liječenje stabilnog kroničnog zatajivanja srca nebivololom općenito je dugotrajno.

Ne preporučuje se nagli prekid liječenja nebivololom zbog mogućeg prolaznog pogoršanja zatajivanja srca. Ako je prekid neophodan, doza se mora postupno smanjivati na pola u razmaku od tjedan dana.

Bolesnici sa zatajenjem bubrega i kroničnim zatajivanjem srca

Nije potrebno prilagođavati dozu kod blage do umjerene bubrežne insuficijencije jer se doza titriranjem povećava do najveće podnošljive za svakog bolesnika individualno.

Nema iskustva u liječenju bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom (serumski kreatinin >250 µmol/l). Stoga se primjena nebivolola u tih bolesnika ne preporučuje.

Bolesnici sa zatajenjem jetre i kroničnim zatajivanjem srca

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

Starije osobe s kroničnim zatajivanjem srca

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

Pedijatrijska populacija s kroničnim zatajivanjem srca

Nisu provedena klinička ispitivanja u djece i adolescenata. Ne preporučuje se, stoga, primjena lijeka u djece i adolescenata.

Način primjene

NIBEL tablete se primjenjuju kroz usta.

Tablete se mogu uzimati s hranom.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- jetrena insuficijencija ili oštećena funkcija jetre
- akutno zatajivanje srca, kardiogeni šok ili epizode dekompenzacije zatajivanja srca koje zahtijevaju intravensko inotropno liječenje.

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

- sindrom bolesnog sinusnoga čvora uključujući sinus-atrijski 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 (sistolčki krvni tlak <90 mmHg)
- teški poremećaji periferne cirkulacije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Vidjeti dio 4.8.

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

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 anestheticima 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 zatajivanjem srca, sve dok se njihovo stanje nije stabiliziralo.

U bolesnika s ishemijskom bolešću srca liječenje beta-adrenergičkim antagonistom treba prekinuti postupno, tj. tijekom 1 do 2 tjedna. Po potrebi započeti primjenu zamjenskog lijeka istodobno kako bi se spriječilo pogoršanje angine pektoris.

Beta-adrenergički antagonisti mogu izazvati bradikardiju: ako se puls snizi 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 primijeniti 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 vazokonstrikcije 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 antiaritmicima skupine I te s antihipertenzivnim lijekovima centralnog djelovanja općenito se ne preporučuje. Vidjeti dio 4.5.

Metabolički/endokrinološki poremećaji

Nebivolol ne utječe na razinu glukoze u bolesnika sa šećernom bolešću. Međutim, u takvih je bolesnika potreban oprez s obzirom da nebolol 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 bolešću, beta-adrenergičke antagoniste potrebno je davati s oprezom jer se može pogoršati konstrikcija dišnih puteva.

Ostali poremećaji

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

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

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, hidrokiniidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): može se usporiti atrioventrikularno provođenje 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 zatajivanje 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 treba uzimati s oprezom

Antiaritmici III skupine (amiodaron): može usporiti atrioventrikularno provođenje.

Anestetici – halogenirani, hlapivi: istodobna primjena beta-adrenergičkih antagonista i anestetika može oslabiti refleksnu tahikardiju i povećati rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.4.). U pravilu treba izbjegavati nagli prekid uzimanja beta-blokatora. Anesteziologa treba obavijestiti o tome da bolesnik prima NIBEL.

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

Baklofen (mišićni relaksans), amifostin (antineoplastik): budući da istodobna primjena s lijekovima za povišeni krvni tlak može povećati pad krvnog tlaka, dozu antihipertenzivnih lijekova treba prilagoditi.

Kombinacije koje treba razmotriti

Glikozidi digitalisa: istodobna primjena može produžiti vrijeme atrioventrikularnog provođenja. Klinička ispitivanja s nebivololom nisu pokazala bilo kakve klinički značajne 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 funkcije ventrikularne pumpe u bolesnika sa srčanim zatajivanjem.

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

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

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

Farmakokinetičke interakcije

Budući da u metabolizmu nebivolola sudjeluje izoenzim CYP2D6, zbog istodobnog davanja inhibitora tog enzima posebice paroksetina, fluoksetina, tiordazina i kinidina 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 nebivolol uzima s hranom, a antacid između obroka, oba lijeka se mogu istodobno propisati.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Farmakološko djelovanje nebivolola može biti štetno za trudnoću i/ili fetus/ novorođenče. Općenito, beta-blokatori smanjuju placentarnu perfuziju što se povezuje sa zastojem 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 adrenergičnih receptora, preporučuje se liječenje selektivnim blokatorima beta-1 receptora.

Nebivolol se ne smije uzimati u trudnoći ako to nije izrazito neophodno. Ako je liječenje nebivololom neophodno, potrebno je kontrolirati uteroplacentarni protok krvi i rast fetusa. U slučaju štetnog učinka na trudnoću ili fetus treba razmotriti druge mogućnosti liječenja. Novorođenče treba pažljivo pratiti. Simptomi hipoglikemije i bradikardije se općenito očekuju tijekom prva tri dana.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se nebivolol izlučuje u mlijeko ženki. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Većina beta-blokatora, 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 o utjecaju nebivolola na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Farmakodinamička ispitivanja su pokazala da nebivolol ne utječe na psihomotoričke funkcije. Treba znati da se tijekom upravljanja vozilima i strojevima ponekad mogu javiti omaglica i umor.

4.8. Nuspojave

Odvojeno su prikazane nuspojave kod hipertenzije i kod kroničnog zatajivanja 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.

Organski sustav	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				angioneurotski edem, preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji		noćne more, depresija		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica, parestezije		sinkopa	
Poremećaji oka		oslabljen vid		
Srčani poremećaji		bradikardija, zatajivanje srca, usporeno AV provođenje/AV blok		
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, (pogoršanje) intermitentne klaudikacije		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	dispneja	bronhospazam		
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija, mučnina, proljev	dispepsija, flatulencija, povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		svrbež, eritematozni osip	pogoršanje psorijaze	urtikarija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		impotencija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor, edem			

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 kao kod praktolola.

Kronično zatajivanje srca

Podaci o nuspojavama u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca dobiveni su u jednoj placebom kontroliranoj studiji u kojoj je 1067 bolesnika primalo nebivolol, a 1061 bolesnik placebo. U navedenoj studiji ukupno 449 bolesnika (42,1%) prijavilo je nuspojave koje su, barem vjerojatno, uzročno povezane s primjenom lijeka, dok su to učinila 334 bolesnika koja su primala placebo (31,5%).

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

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

- Pogoršanje zatajivanja srca pojavilo se u 5,8% bolesnika na nebivololu u usporedbi s 5,2% bolesnika na placebo.
- Posturalna hipotenzija bila je zabilježena u 2,1% bolesnika na nebivololu u usporedbi s 1,0% bolesnika na placebo.
- Nepodnošljivost lijeka pojavila se u 1,6% bolesnika na nebivololu u odnosu na 0,8% bolesnika na placebo.
- Atrioventrikularni blok I stupnja pojavio se u 1,4% bolesnika na nebivololu u usporedbi s 0,9%

bolesnika na placebo.

- Edem donjih udova zabilježen je u 1,0% bolesnika na nebivololu u usporedbi s 0,2% bolesnika na placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Nema raspoloživih podataka o predoziranju NIBEL tabletama.

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 glukoze u krvi. Apsorpcija ostataka lijeka, kojega još ima u probavnom traktu, može se spriječiti ispiranjem želuca i davanjem aktivnog ugljena i laksativa. Možda će biti potrebno umjetno disanje. Bradikardiju i ekstenzivne 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 izoprenalin-hidroklorida s početnom dozom od oko 5 µg/min ili dobutaminom s početnom dozom od 2,5 µg/min, sve dok se ne postigne potrebni učinak. U refraktornim slučajevima izoprenalin se može kombinirati s dopaminom. Ako se ni time ne postigne željeni učinak, može se razmotriti intravenska primjena glukagona 50-100 µg/kg. Po potrebi, injekciju ponoviti nakon jednog sata 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: CO7AB 12

Mehanizam djelovanja

Nebivolol je racemat dvaju enantiomera, SRRR-nebivolola (ili d-nebivolola) i RSSS-nebivolola (ili l-nebivolola). Objedinjuje 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 metaboličkim putem L-arginin/ dušikov oksid.

Farmakodinamički učinci

Jednokratne i ponovljene doze nebivolola usporavaju frekvenciju srca i snižuju krvni tlak u mirovanju i za vrijeme tjelesne aktivnosti 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 hemodinamskih 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 placebo, u 2128 bolesnika >70 godina (centralna vrijednost dobi 75,2 godine) sa stabilnim kroničnim zatajivanjem srca ili bez oslabljene ejskijske frakcije lijeve klijetke (prosječni LVEF: 36+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 produžio vrijeme do pojave smrti ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga (primarni cilj za ocjenu učinkovitosti) 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 (srednje trajanje: 18 mjeseci). Učinak nebivolola nije ovisio o dobi, spolu ili ejskijskoj frakciji lijeve klijetke u populaciji bolesnika koja je bila uključena u studiju. Nije uočena statistički značajna korist za sve uzroke smrti u usporedbi s placebo (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%).

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

Apsorpcija

Oba se enantiomera nebivolola brzo apsorbiraju iz probavnog sustava nakon oralne primjene. Hrana ne utječe na apsorpciju nebivolola. Nebivolol se može uzeti sa ili bez obroka.

Bioraspoloživost oralno primijenjenog nebivolola iznosi u prosjeku 12% kod brzih metabolizatora, dok je kod sporih metabolizatora gotovo potpuna. U stanju dinamičke ravnoteže i pri istim dozama, vršna plazmatska koncentracija nepromijenjenog nebivolola je približno 23 puta veća u sporih u odnosu na brze metabolizatore. Kada se uzmu u obzir nepromijenjeni lijek zajedno s aktivnim metabolitima, razlika u vršnim plazmatskim koncentracijama je 1,3 do 1,4 puta veća. Zbog razlika u brzinama metabolizma, doziranje nebivolola uvijek treba biti individualno prilagođeno bolesniku. Spori metabolizatori trebaju u pravilu niže doze.

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

Distribucija

Oba su enantiomera u plazmi pretežno vezana za albumin. Za bjelančevine plazme vezano je 98,1% SRRR-nebivolola i 97,9% RSSS-nebivolola.

Biotransformacija

Nebivolol se u velikoj mjeri metabolizira, djelomično u aktivne hidroksi-metabolite. Metabolizira se putem alicikličke i aromatske hidroksilacije, N-dealkilacije i glukuronidacije. Povrh toga, nastaju glukuronidi hidroksi-metabolita. Metabolizam nebivolola putem aromatske hidroksilacije podliježe genetskom oksidacijskom polimorfizmu ovisnom o CYP2D6.

Eliminacija

U brzih metabolizatora, poluvrijeme eliminacije enantiomera nebivolola iz plazme iznosi približno 10 sati. U sporih je metabolizatora to vrijeme 3-5 puta dulje. U brzih metabolizatora plazmatska je razina RSSS-enantiomera neznatno viša u odnosu na SRRR-enantiomer. Ta je razlika veća kod sporih metabolizatora. Kod brzih je metabolizatora poluvrijeme eliminacije iz plazme hidroksi-metabolita oba enantiomera prosječno 24 sata, dok je kod sporih metabolizatora dvaput dulje. Tjedan dana nakon primjene lijeka, 38% doze izlučuje se putem urina, a 48% putem fecesa. U nepromijenjenom obliku putem urina izlučuje se manje od 0,5% doze nebivolola.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
krospovidon
poloksamer 188
povidon K-30
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

14 (1x14) tableta u PVC/PE/PVDC/Al blisteru, u kutiji.
28 (2x14) tableta u PVC/PE/PVDC/Al blisteru, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Belupo lijekovi i kozmetika d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-690637124

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. siječnja 2008.
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. travnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj, 2018.