

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Barios[®], tablete, 5 mg

INN: nebivolol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, konveksne tablete bele boje sa unakrsnom podeonom linijom.

Tablete se mogu podeliti u četiri jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Terapija esencijalne hipertenzije.

Hronična srčana insuficijencija

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Esencijalna hipertenzija

Odrasli

Doza je 1 tableta (5 mg) dnevno. Preporučuje se uzimanje tablete svakog dana u isto vreme. Efekat snižavanja krvnog pritiska zapaža se nakon 1-2 nedelje terapije. Ponekad, optimalan terapijski efekat se postiže nakon 4 nedelje.

Kombinacija sa drugim antihipertenzivnim lekovima

Beta-blokatori se mogu primenjivati kao monoterapija ili istovremeno sa drugim antihipertenzivnim lekovima. Prema dosadašnjim podacima, dodatni antihipertenzivni efekat primećen je samo pri konkomitantnoj primeni nebivolola 5 mg i hidrohloriazida 12, 5 mg - 25 mg.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se početna doza 2,5 mg dnevno. Ako je potrebno, doza se može povećati na 5 mg.

Oštećenje funkcije jetre

Ograničeni su podaci kod pacijenata sa insuficijencijom jetre ili oštećenom funkcijom jetre. Zbog toga je primena leka Barios kontraindikovana kod ovih pacijenata.

Stariji pacijenti

Preporučena početna doza kod pacijenata starosti preko 65 godina je 2,5 mg dnevno. Ukoliko je potrebno, doza se može povećati na 5 mg dnevno. Ipak, zbog ograničenog iskustva sa pacijentima starijim od 75 godina, neophodan je oprez i pažljivo praćenje ovih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost nebivolola kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka. Zbog toga, primena kod dece i adolescenata se ne preporučuje.

Hronična srčana insuficijencija

Terapija stabilne srčane insuficijencije započinje se postepenim povećanjem doze dok se ne postigne optimalna doza održavanja za pojedinačnog pacijenta.

Potrebno je da pacijenti imaju stabilnu hroničnu insuficijenciju srca, bez akutnih pogoršanja u prethodnih 6 nedelja. Preporučuje se da ordinirajući lekar ima iskustva u terapiji hronične srčane insuficijencije.

Kod pacijenata koji su na terapiji kardiovaskularnim lekovima, koji uključuje diuretike i/ili digoksin i/ili ACE inhibitore i/ili antagoniste angiotenzina II, potrebno je stabilizovati doziranje ovih lekova dve nedelje pre uvođenja leka Barios u terapiju.

Početno povećanje doze vrši se na osnovu podnošljivosti terapije od strane pacijenta, a u intervalima od 1 do 2 nedelje, na sledeći način: početna doza od 1,25 mg nebivolola se povećava na 2,5 mg nebivolola jednom dnevno, zatim na 5 mg jednom dnevno, a onda do doze 10 mg jednom dnevno. Maksimalna preporučena doza je 10 mg nebivolola jednom dnevno.

Potrebno je da se započinjanje terapije i svako povećanje doze vrši pod nadzorom iskusnog lekara, uz praćenje pacijenta u trajanju do najmanje 2 sata nakon primene leka, da bi se osiguralo da klinički status (posebno krvni pritisak, srčani ritam, poremećaji provodljivosti, znaci pogoršanja srčane insuficijencije) ostaje stabilan.

Pojava neželjenih događaja može sprečiti da pacijent primeni lek u maksimalnoj preporučenoj dozi. Ukoliko je neophodno, postignuta doza se takođe može postepeno smanjivati i ponovo uvesti, prema potrebi.

U toku faze titracije, u slučaju pogoršanja srčane insuficijencije ili nepodnošenja leka, 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, kardiogenog šoka, simptomatske bradikardije ili AV bloka).

Terapija stabilne hronične srčane insuficijencije nebivololom obično je dugotrajna.

Ne preporučuje se nagli prekid terapije, jer to može dovesti do prolaznog pogoršanja srčane insuficijencije. Ukoliko je neophodno prekinuti terapiju, doza se postepeno smanjuje na pola od prethodne u razmaku od nedelju dana.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne zahteva se prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega, s obzirom na to da se maksimalna doza koju pacijent adekvatno podnosi, individualno prilagođava. Nema iskustava kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (kreatinin u serumu ≥ 250 mikromola/L). Iz tog razloga, primena nebivolola kod ovih pacijenata se ne preporučuje.

Oštećenje funkcije jetre

Ograničeni su podaci kod pacijenata sa hepatičnom insuficijencijom ili oštećenom funkcijom jetre. Zbog toga je primena leka Barios kontraindikovana kod ovih pacijenata.

Starije osobe

Ne zahteva se prilagođavanje doze, jer se titracija do maksimalne podnošljive doze sprovodi za svakog pacijenta individualno.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost nebivolola kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Zbog toga, primena kod dece i adolescenata se ne preporučuje. Nema dostupnih podataka.

Napomena: Doza od 2,5 mg nebivolola može se postići deljenjem tablete leka Barios na pola, a doza od 1,25 mg deljenjem tablete na četvrtinu.

Način primene

Oralna primena.

Tablete se mogu uzimati uz obrok.

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- insuficijencija jetre ili oštećenje funkcije jetre
- akutna srčana insuficijencija, kardiogeni šok ili epizoda dekompenzovane srčane insuficijencije koja zahteva intravensku inotropnu terapiju

Dodatno, kao i kod drugih beta-blokatora, primena leka Barios je kontraindikovana kod:

- „Sick-sinus“ sindroma (sindrom bolesnog sinusnog čvora), uključujući sino-atrijalni blok
- AV bloka II i III stepena (bez pejsmejкера)
- bronhospazma i bronhijalne astme u anamnezi
- nelečenog feohromocitoma
- metaboličke acidoze
- bradikardije (srčani otkucaji $< 60/\text{min}$ pre započinjanja terapije)
- hipotenzije (sistolni krvni pritisak $< 90 \text{ mmHg}$)
- teških poremećaja periferne cirkulacije.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Videti odeljak 4.8. Neželjena dejstva.

Sledeća upozorenja i mere opreza odnose se uopšteno na beta-blokatore.

Anestezija

Nastavak blokade beta-receptora smanjuje rizik od aritmije tokom uvođenja u anesteziju i intubacije. Ako je blokadu beta-receptora potrebno obustaviti u preoperativnoj proceduri, primenu beta-blokatora treba prekinuti najmanje 24 sata pre operacije.

Treba biti oprezan sa određenim anestetima koji mogu uzrokovati depresiju miokarda. Pacijent se može zaštititi od vagusne reakcije intravenskom primenom atropina.

Kardiovaskularni poremećaji

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

Kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca, beta-blokatore treba postepeno isključivati iz terapije, npr. tokom 1-2 nedelje. Ukoliko je neophodno, istovremeno se može započeti supstitucionna terapija u cilju sprečavanja egzacerbacije angine pectoris.

Beta-blokatori mogu izazvati bradikardiju: ako se puls uspori ispod 50-55 otkucaja u minutu u mirovanju i/ili se kod pacijenta jave simptomi koji ukazuju na bradikardiju, dozu leka treba smanjiti.

Beta-blokatore treba primenjivati sa oprezom:

- kod pacijenata sa oboljenjima periferne cirkulacije (*Raynaud*-ova bolest ili sindrom, intermitentne klaudikacije) jer 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 neoponirane vazokonstrikcije koronarnih arterija posredovane alfa-receptorima; beta-blokatori mogu povećati broj i trajanje anginoznih napada.

Kombinacija nebivolola sa kalcijumskim antagonistima tipa verapamila i diltiazema, antiaritmiciima klase I i antihipertenzivnim lekovima sa centralnim dejstvom, generalno se ne preporučuje (za detalje, videti odeljak 4.5).

Metabolički/endokrinološki poremećaji

Nebivolol ne utiče na koncentraciju glukoze kod pacijenata koji boluju od dijabetesa. Ipak, pri primeni ovog leka kod dijabetičara treba biti oprezan, jer nebivolol može maskirati određene simptome hipoglikemije (tahikardija, palpitacije). Betablokatori mogu dodatno povećati rizik od teške hipoglikemije kada se koriste istovremeno sa preparatima sulfoniluree. Pacijente sa dijabetesom treba savetovati da pažljivo prate nivo glukoze u krvi (videti odeljak 4.5).

Beta-blokatori mogu maskirati simptome tahikardije u hipertireoidizmu. Naglo ukidanje leka može pojačati simptome.

Respiratorni poremećaji

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

Drugo

Pacijenti koji u anamnezi imaju psorijazu, mogu koristiti beta-blokatore samo nakon pažljivog razmatranja.

Beta blokatori mogu povećati osetljivost prema alergenima i težinu alergijskih reakcija.

Početak lečenja hronične srčane insuficijencije nebivololom zahteva redovno praćenje. Za doziranje i način primene videti odeljak 4.2. Lečenje ne treba naglo prekidati osim ako to nije jasno naznačeno.

Za detaljnije informacije 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 odnose se uopšteno na beta-blokatore.

Kombinacije koje se ne preporučuju:

Antiaritmici klase I (hinidin, hidrohinidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): može se potencirati efekat na vreme AV sprovođenja i povećati negativan inotropni efekat (videti odeljak 4.4).

Kalcijumski antagonisti tipa verapamila/diltiazema: negativan uticaj na kontraktilnost i AV sprovođenje. Intravenska primena verapamila kod pacijenata koji se leče beta-blokatorima može dovesti do teške hipotenzije i AV bloka (videti odeljak 4.4).

Antihipertenzivi sa centralnim delovanjem (klonidin, gvanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): istovremena primena antihipertenziva sa centralnim dejstvom može pogoršati srčanu insuficijenciju smanjenjem centralnog simpatičkog tonusa (redukcija srčanih otkucaja i minutnog volumena, vazodilatacija) (videti odeljak 4.4). Nagli prekid, naročito pre ukidanja beta-blokatora može povećati rizik od "rebound hipertenzije".

Kombinacije koje se moraju primenjivati sa oprezom:

Antiaritmici klase III (amjodaron): može se potencirati efekat na vreme AV sprovođenja.

Anestetici – isparljivi halogenizovani: istovremena primena beta-blokatora i anestetika može umanjiti refleksnu tahikardiju i povećati rizik od hipotenzije (videti odeljak 4.4). Opšte je pravilo da se izbegava nagli prekid terapije beta-blokatorima. Potrebno je obavestiti anesteziologa ako pacijent primenjuje lek Barios.

Insulin i oralni antidiabetici: iako nebivolol ne utiče na koncentraciju glukoze u krvi, istovremena primena može maskirati određene simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardija). Istovremena primena beta-blokatora sa sulfonilureom može povećati rizik od teške hipoglikemije (videti odeljak 4.4).

Baklofen (mišićni relaksans), amifostin (agens za detoksikaciju tokom antineoplastične terapije): istovremena primena sa antihipertenzivima povećava verovatnoću za pad krvnog pritiska, te je zbog toga potrebno prilagođavanje doze antihipertenziva.

Kombinacije koje se moraju prethodno razmotriti:

Glikozidi digitalisa: pri istovremenoj primeni može se produžiti vreme AV sprovođenja. Klinička ispitivanja nebivolola nisu pokazala bilo kakvu klinički značajnu interakciju. Nebivolol ne utiče na kinetiku digoksina.

Kalcijumski antagonisti tipa dihidropiridina (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): istovremena primena može povećati rizik od hipotenzije, a ne može se isključiti ni povećanje rizika od daljeg pogoršanja funkcije srčane pumpe kod pacijenata sa insuficijencijom srca.

Antipsihotici, antidepresivi (triciklični antidepresivi, barbiturati i fenotiazini): istovremena primena može povećati hipotenzivni efekat beta blokatora (aditivni efekat).

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

Simpatomimetici: istovremena primena ometa dejstvo beta-adrenergičkih antagonista. Beta-adrenergici mogu dovesti do neoponirane alfa-adrenergičke aktivnosti simpatomimetika sa i alfa-adrenergičkim i beta-adrenergičkim efektom (rizik od hipertenzije, teške bradikardije i srčanog bloka).

Farmakokinetičke interakcije

Kako metabolizam nebivolola uključuje izoenzim CYP2D6, istovremena primena sa inhibitorima ovog enzima, posebno paroksetinom, fluoksetinom, tioridazinom i hinidinom, može dovesti do povećanja koncentracija nebivolola u plazmi, što je udruženo sa povećanjem rizika od prekomerne bradikardije i neželjenih događaja.

Istovremena primena cimetidina povećava koncentraciju nebivolola u plazmi, bez promene kliničkog efekta. Istovremena primena ranitidina ne utiče na farmakokinetiku nebivolola. Pod uslovom da se lek Barios uzima uz obrok a antacidi između obroka, može se propisati istovremena terapija.

Kombinacija nebivolola sa nikardipinom blago povećava koncentracije oba leka u plazmi, bez promena kliničkog efekta. Istovremena primena alkohola, furosemda ili hidrohlortiazida ne utiče na farmakokinetiku nebivolola. Nebivolol ne utiče na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nebivolol ima farmakološki efekat koji može biti štetan u trudnoći i/ili za fetus/novorođenče. Generalno, beta-blokatori smanjuju perfuziju placente, koja je praćena usporenim rastom ploda, intrauterinom smrću, abortusom ili prevremenim porođajem. Neželjena dejstva (npr. hipoglikemija i bradikardija) mogu se ispoljiti kod fetusa i novorođenčeta. Ukoliko je lečenje beta-blokatorima neophodno, poželjna je primena beta-1 selektivnih blokatora.

Nebivolol ne bi trebalo primenjivati za vreme trudnoće, osim kada je to neophodno. Ukoliko se proceni da je lečenje nebivololom neophodno, mora se redovno pratiti uteroplacentarni protok krvi i rast ploda. U slučaju štetnog efekta na trudnoću ili fetus, mora se razmotriti uvođenje druge terapije. Novorođenče takođe treba redovno pratiti, s obzirom na to da se simptomi hipoglikemije i bradikardije generalno očekuju u prva tri dana života.

Dojenje

Studije na životinjama su pokazale da se nebivolol izlučuje u mleko. Nije poznato da li se nebivolol izlučuje u mleko kod žena. Većina beta-blokatora, naročito lipofilni, kao što je nebivolol i njihovi aktivni metaboliti, prelaze u majčino mleko mada u promenljivom obimu. Zbog toga za vreme dojenja ne bi trebalo primenjivati nebivolol.

Plodnost

Nebivolol nije imao efekat na plodnost pacova izuzev u dozama nekoliko puta većim od maksimalno preporučenih doza u humanoj populaciji kada su primećeni neželjeni efekti na muškim i ženskim reproduktivnim organima. Efekat nebivolola na plodnost u humanoj populaciji je nepoznat.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju nebivolola na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Farmakodinamske studije su pokazale da nebivolol u dozi od 5 mg ne utiče na psihomotornu funkciju. Kada se upravlja vozilima ili rukuje mašinama treba uzeti u obzir mogućnost pojave vrtoglavice i umora.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su navedena posebno za hipertenziju i hroničnu srčanu insuficijenciju, zbog razlike u poreklu bolesti.

Hipertenzija

Prijavljene neželjene reakcije, koje su najčešće bile blagog do umerenog intenziteta, prikazane su u tabeli u nastavku teksta, klasifikovane prema sistemima organa i prema učestalosti.

Organski sistemi	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$)	Veoma retko ($\leq 1/10000$)	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>				angioneurotski edem, hipersenzitivnost
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		noćne more, depresija		
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	glavobolja, vrtoglavica, parestezije		sinkopa	
<i>Poremećaji oka</i>		oštećenje vida		
<i>Kardiološki poremećaji</i>		bradikardija, srčana insuficijencija, usporeno AV sprovođenje/AV blok		
<i>Vaskularni poremećaji</i>		hipotenzija, (pogoršanje) intermitentne klaudikacije		
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	dispneja	bronhospazam		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	konstipacija, mučnina, 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, edem			

Tokom primene beta-blokatora prijavljene su i sledeće neželjene reakcije: halucinacije, psihoze, konfuzija, hladni/cijanotični ekstremiteti, *Raynaud*-ov fenomen, suve oči i okulo-mukokutana toksičnost tipa praktolola.

Hronična srčana insuficijencija

Podaci o neželjenim reakcijama kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom dobijeni su iz jednog placebo-kontrolisanog kliničkog ispitivanja, koje je uključivalo 1067 pacijenata koji su uzimali nebivolol i 1061 pacijenta koji su uzimali placebo. U navedenoj studiji ukupno 449 pacijenata (42,1%) prijavilo je neželjene reakcije koje su verovatno povezane sa primenom leka, u poređenju sa 334 pacijenta (31,5%) koji su uzimali placebo. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije kod pacijenata koji su uzimali nebivolol bile su bradikardija i vrtoglavica, gde su se obe javile kod približno 11% pacijenata. Kod pacijenata koji su uzimali placebo, odgovarajuće učestalosti su bile oko 2%, odnosno oko 7%.

Prijavljena je sledeća učestalost neželjenih reakcija (postoji bar mogućnost povezanosti s uzimanjem leka) koje se smatraju posebno značajnim za lečenje hronične srčane insuficijencije:

- pogoršanja srčane insuficijencije se javilo kod 5,8% pacijenata koji su uzimali nebivolol u poređenju sa 5,2% pacijenata koji su uzimali placebo,
- posturalna hipotenzija je prijavljena kod 2,1% pacijenata koji su uzimali nebivolol u poređenju sa 1,0% pacijenata koji su uzimali placebo,
- intolerancija na lek se javila kod 1,6% pacijenata koji su uzimali nebivololom u poređenju sa 0,8% pacijenata koji su uzimali placebo,
- AV blok I stepena se javio kod 1,4% pacijenata koji su uzimali nebivolol u poređenju sa 0,9% pacijenata koji su uzimali placebo,
- edem donjih ekstremiteta je prijavljen kod 1,0% pacijenata koji su uzimali nebivolol u poređenju sa 0,2% pacijenata koji su uzimali 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 zadržati pod strogim nadzorom i lečiti ih u jedinicama intenzivne nege. Treba proveravati koncentraciju glukoze u krvi. Dalja resorpcija, u slučaju da su u gastrointestinalnom traktu i dalje prisutni ostaci leka, se može prevenirati primenom gastrične lavaže, aktivnog uglja i laksativa. Može biti potrebna i veštačka ventilacija. Bradikardiju ili prekomernu vagusnu reakciju treba lečiti primenom atropina ili metilatropina. Hipotenziju i šok treba lečiti plazmom/zamenama za plazmu i ukoliko je potrebno kateholaminima. Efekat beta-blokatora se može suzbiti sporom intravenskom primenom izoprenalin-hidrohlorida, sa početnom dozom od 5 mikrograma/min, ili dobutaminom u početnoj dozi od 2,5 mikrograma/min, sve do postizanja potrebnog efekta. U refraktornim slučajevima izoprenalin se može kombinovati sa dopaminom. Ukoliko ni to ne dovede do željenog efekta, razmotriti intravensku primenu glukagona u dozi od 50 – 100

mikrograma/kg. Ako je potrebno, injekcije bi trebalo ponoviti u roku od sat vremena, a zatim, ako je potrebno, nastaviti sa infuzijom glukagona u dozi od 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 dva enantiomera, SRRR-nebivolola (d-nebivolol) i RSSS-nebivolola (l-nebivolol). Pokazuje kombinovane farmakološke aktivnosti:

- kompetitivni je i selektivni antagonist beta-receptora, ovaj efekat se pripisuje SRRR-enantiomeru (d-enantiomer);
- blago vazodilatatorno dejstvo kao rezultat interakcije sa metaboličkim putem L-arginin/ azot oksid.

Pojedinačne i ponovljene doze nebivolola usporavaju srčanu frekvencu i snižavaju krvni pritisak u mirovanju i za vreme fizičkih aktivnosti, i kod osoba sa normalnim vrednostima krvnog pritiska i kod hipertenzivnih pacijenata. Antihipertenzivni efekat se održava tokom dugoročne terapije.

U terapijskim dozama nebivolol ne ispoljava alfa-adrenergički antagonizam.

Tokom akutne i hronične terapije hipertenzivnih pacijenata smanjuje se sistemski vaskularni otpor. Bez obzira na smanjenje srčane frekvence, smanjenje minutnog volumena u mirovanju i za vreme fizičke aktivnosti može biti ograničeno usled povećanja udarnog volumena. Klinički značaj ovih hemodinamskih razlika u odnosu na druge antagoniste beta-1 receptora nije u potpunosti ustanovljen.

Kod hipertenzivnih pacijenata, nebivolol povećava azot-oksidi (NO) posredovani vaskularni odgovor na acetilholin (ACh), koji je smanjen kod pacijenata sa endotelijalnom disfunkcijom.

U placebo kontrolisanoj studiji u kojoj su ispitivani mortalitet i morbiditet kod 2128 pacijenata starosti ≥ 70 godina (medijana starosti 75,2 godine) sa stabilnom hroničnom srčanom insuficijencijom, sa ili bez umanjene ejekcione frakcije leve komore (engl. *left ventricular ejection fraction* - LVEF; srednja vrednost LVEF: $36 \pm 12,3\%$ sa sledećom raspodelom; LVEF manje od 35% kod 56% pacijenata, LVEF između 35% i 45% kod 25% pacijenata i LVEF veća od 45% kod 19% pacijenata), nakon prosečno 20 meseci praćenja, uz nebivolol, kao dodatak standardnoj terapiji, značajno je produženo vreme do nastanka smrtnog ishoda ili hospitalizacije usled kardiovaskularnih uzroka (primarni parametar praćenja efikasnosti) sa smanjenjem relativnog rizika od 14% (apsolutno smanjenje: 4,2%). Ovo smanjenje rizika postignuto je nakon 6 meseci terapije i održalo se tokom celokupnog perioda terapije (medijana trajanja 18 meseci). Efekat nebivolola nije zavisio od godina, pola ili ejekcione frakcije leve komore u populaciji pacijenata koja je bila uključena u studiju.

Benefit u pogledu smanjenja mortaliteta usled svih uzroka nije dostigla statistički značaj u poređenju sa placebo (apsolutno smanjenje rizika od 2,3%).

Primećeno je smanjenje ishoda iznenadne smrti kod pacijenata na terapiji nebivololom (4,1% u odnosu na 6,6%, relativno smanjenje od 38%).

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

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

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

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Oba enantiomera nebivolola se brzo resorbuju nakon oralne primene. Hrana ne utiče na resorpciju nebivolola; nebivolol se može primenjivati nezavisno od obroka.

Koncentracije leka u plazmi su dozno proporcionalne u opsegu doza između 1 i 30 mg.

Distribucija

U plazmi se oba enantiomera pretežno vezuju za albumin. Vezivanje za proteine plazme iznosi 98,1% za SRRR-nebivolol i 97,9% za RSSS-nebivolol.

Biotransformacija

Nebivolol se ekstenzivno metaboliše, delimično u aktivne hidroksi-metabolite. Nebivolol se metaboliše alicikličnom i aromatičnom hidroksilacijom, N-dealkilacijom i glukuronidacijom; dodatno, stvaraju se glukuronidi hidroksilnih-metabolita. Metabolizam nebivolola aromatičnom hidroksilacijom podleže genetskom oksidativnom polimorfizmu zavisnom od CYP2D6. Bioraspoloživost nakon oralne primene iznosi prosečno 12% kod brzih metabolizera i gotovo je potpuna kod sporih metabolizera. U stanju ravnoteže i pri istom doznom, maksimalna plazma koncentracija nepromenjenog nebivolola je oko 23 puta veća kod sporih nego kod brzih metabolizera. Kada se uzme u obzir nepromenjeni lek i aktivni metaboliti, razlika u maksimalnim koncentracijama je 1,3 do 1,4 puta. Zbog razlika u brzini metabolizma, potrebno je dozu nebivolola uvek prilagoditi individualno pacijentu: kod osobe koje sporo metabolišu lek mogu se zahtevati niže doze.

Eliminacija

Kod brzih metabolizera, poluvreme eliminacije enantiomera nebivolola prosečno iznosi 10 sati, dok je kod osoba koje sporo metabolišu lek 3 do 5 puta duže. Kod osoba koje brzo metabolišu lek, nivoi RSSS-enantiomera u plazmi blago su viši od SRRR-enantiomera. Kod osoba koje sporo metabolišu lek ove razlike su veće. Kod brzih metabolizera, poluvreme eliminacije hidroksi-metabolita oba enantiomera iznosi prosečno 24 sata, i oko dvostruko je duže u odnosu na spore metabolizere.

Stanje ravnoteže koncentracije 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.

Nedelju dana nakon primene, 38% doze se ekskretuje urinom, a 48% fecesom. Ekskrecija nepromenjenog nebivolola urinom je manja od 0,5% doze.

Na farmakokinetiku nebivolola ne utiče starost pacijenta.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu rezultata konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti i karcinogenosti. Neželjeni efekti na reproduktivnu funkciju su registrovani samo pri primeni visokih doza, koje su nekoliko puta veće od maksimalno preporučenih doza koje se primenjuju u humanoj populaciji (videti odeljak 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza monohidrat
Skrob, kukuruzni, preželatinizovan
Kroskarmeloza natrijum
Magnezijum stearat
Krospovidon
Silicijum-dioksid, koloidni bezvodni
Povidon

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister koji sadrži 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM A.D. VRŠAC
Beogradski put b.b., Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03631-20-001

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

Datum prve dozvole: 13.04.2016.

Datum poslednje obnove dozvole: 11.10.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2026.