

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Nebivolol Pliva tablete 5 mg

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Nebivolol Pliva tableta sadžava 5 mg nebivolola (5,45 mg u obliku nebivololklorida).

Pomoćna tvar: 85,96 mg laktoza hidrata po tableti.

Za popis pomoćnih tvari vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

Bijele, okrugle, dvostrukoispupčene tablete s dvjema ukriženim razdjelnim crtama na jednoj strani.

Tablete se mogu podijeliti na jednake četvrtine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Kronično zatajenje srca

Liječenje stabilnog, blagog do umjerenog kroničnog zatajenja srca, uz standardne oblike liječenja u bolesnika od 70 godina i starijih.

4.2. Doziranje i način primjene

Način primjene

Tabletu ili njezine dijelove treba progutati s dovoljno tekućine (npr. s čašom vode).

Tablete se mogu uzimati uz jelo ili neovisno o jelu.

Hipertenzija

Odrasli

Doza je jedna tableta (5 mg) na dan, po mogućnosti svakoga dana u isto vrijeme.

Učinak na sniženje krvnog pritiska počinje se uočavati nakon 1-2 sedmice uzimanja tableta. Katkada se optimalni učinak postigne već nakon četiri sedmice.

Kombinacija s ostalim antihipertenzivima

Beta-blokatori se mogu koristiti sami ili u kombinaciji s ostalim antihipertenzivima. Dosad je dodatni antihipertenzivni učinak uočen samo pri kombinaciji nebivolola 5 mg s hidroklorotiazidom 12,5-25 mg.

Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom preporučena početna doza je 2,5 mg na dan. Zatreba li, dnevna se doza može povećati na 5 mg.

Bolesnici s insuficijencijom jetre

Podaci o bolesnicima s insuficijencijom jetre ili s oštećenom jetrenom funkcijom ograničeni su. Stoga je primjena nebivolola u tih bolesnika kontraindicirana.

Stariji bolesnici

U bolesnika starijih od 65 godina preporučena početna doza je 2,5 mg na dan. Zatreba li, dnevna se doza može povećati na 5 mg. No s obzirom na ograničeno iskustvo u bolesnika starijih od 75 godina, nužan je oprez i pozorno praćenje tih bolesnika.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o neškodljivosti i djelotvornosti lijeka.

Kronično zatajenje srca

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca treba početi postupnim titriranjem doze prema sve većoj, dok se ne postigne optimalna individualna doza održavanja.

Tokom zadnjih šest sedmicua stanje bolesnika sa kroničnim zatajenjem srca mora biti stabilno (bez akutnog zatajenja). Preporučuje se da liječnik koji liječi bolesnika bude iskusan u zbrinjavanju bolesnika s kroničnim zatajenjem srca.

U bolesnika koji primaju lijekove za kardiovaskularne bolesti, uključujući diuretike i/ili digoksin i/ili ACE inhibitore i/ili antagoniste angiotenzina II, doze tih lijekova moraju biti stabilne tokom dva tjedna prije početka primjene nebivolola.

Početno titriranje doze prema onoj većoj treba provoditi na sljedeći način, u razmacima po 1-2 tjedna, vodeći računa o podnošenju lijeka: dozu od 1,25 mg nebivolola povećati na 2,5 mg jedanput na dan, potom na 5 mg jedanput na dan i zatim na 10 mg jedanput na dan.

Maksimalna preporučena doza je 10 mg nebivolola jedanput na dan.

Početak liječenja te svako povećanje doze treba provesti pod nadzorom iskusnog liječnika koji bolesnika mora pratiti najmanje dva sata nakon uzimanja lijeka, kako bi se osiguralo da klinički status bolesnika (posebice krvni pritisak, puls, smetnje provođenja, znaci pogoršanja zatajenja srca) ostane stabilan.

Nuspojave mogu spriječiti primjenu maksimalne preporučene doze u bilo kojega bolesnika. Zatreba li, postignuta se doza može korak po korak smanjivati i bude li potrebno, ponovno povećati.

Ako se tokom titriranja doze pogorša zatajenje srca ili javi nepodnošenje lijeka, preporučuje se najprije smanjiti dozu nebivolola ili ga odmah obustaviti, bude li potrebno (u slučaju jake hipotenzije, pogoršanja zatajenja srca s pojavom akutnog plućnog edema, kardiogenog šoka, simptomatske bradikardije ili AV-bloka).

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca općenito je dugotrajno.

Preporučuje se da se liječenje nebivololom ne prekida naglo jer to može prolazno pogoršati zatajenje srca. Ako se lijek mora obustaviti, dozu treba smanjivati postupno, tj. svaku je sedmicu preploviti.

Tablete se mogu uzimati uz jelo.

Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom

Pri blagoj do umjerenoj bubrežnoj insuficijenciji dozu ne treba prilagođavati jer se titracija do najveće podnošljive doze provodi individualno. Nema iskustava u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom (serumski kreatinin ≥ 250 $\mu\text{mol/l}$). Stoga se primjena nebivolola u tih bolesnika ne preporučuje.

Bolesnici s insuficijencijom jetre

Podaci o bolesnicima s insuficijencijom jetre ograničeni su. Stoga je primjena nebivolola u tih bolesnika kontraindicirana.

Stariji bolesnici

Dozu ne treba prilagođavati jer se titracija do najveće podnošljive doze provodi individualno.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o neškodljivosti i djelotvornosti lijeka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar lijeka.
- Insuficijencija jetre ili oštećena jetrena funkcija.
- Akutno zatajenje srca, kardiogeni šok ili epizode dekompenzacije zatajenja srca, zbog kojih je nužno intravensko inotropno liječenje.
- Sindrom bolesnog sinusa, uključivši sinus-atrijski blok.
- Srčani blok drugog i trećeg stupnja (bez elektrostimulatora srca).
- Teška bronhalna astma ili teška kronična opstruktivna plućna bolest.
- Neliječeni feokromocitom.
- Metabolička acidoza.
- Bradikardija (puls < 60 otkucaja u minuti prije početka uzimanja lijeka).
- Hipotenzija (sistolčki krvni pritisak < 90 mm Hg).
- Teški poremećaji perifernog krvnog optoka.

- Kombinacija s floktafeninom i sultopridom (vidi također pod 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Vidjeti i 4.8. Nuspojave.

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

Anestezija

Nastavkom beta-blokade smanjuje se rizik od aritmija tokom indukcije i intubacije. Prekida li se beta-blokada tokom pripreme za kirurški zahvat, primjenu beta-adrenergičkog antagonist treba obustaviti najmanje 24 sata ranije.

Nužan je oprez pri korištenju anestetika koji izazivaju depresiju miokarda, poput ciklopropana, etera i trikloretilena. Bolesnika se od vagusnih reakcija može zaštititi intravenskim davanjem atropina.

Kardiovaskularni poremećaji

Beta-adrenergički antagonisti se općenito ne smiju davati bolesnicima s neliječenim kongestivnim zatajenjem srca, osim ako im stanje nije stabilizirano.

U bolesnika s koronarnom bolesti srca primjena beta-adrenergičkog antagonista mora se obustavljati postupno, tj. tokom 1-2 tjedna. Bude li potrebno, istodobno treba uvesti nadomjesno liječenje, kako bi se spriječilo pogoršanje angine pectoris.

Beta-adrenergički antagonisti mogu inducirati bradikardiju; ako puls u mirovanju bude manji od 50 do 55 otkucaja u minuti i/ili bolesnik ima simptome koji upućuju na bradikardiju, dozu treba smanjiti.

Nužan je oprez pri primjeni beta-adrenergičkih antagonista:

- u bolesnika s poremećajima perifernog krvnog optoka (Raynaudova bolest ili sindrom, intermitentna klaudikacija) jer se ti poremećaji mogu pogoršati,
- u bolesnika sa srčanim blokom prvoga stupnja, zbog negativnog učinka beta-blokatora na vrijeme provođenja,

- u bolesnika s Prinzmetalovom anginom, zbog nespregnute vazokonstrikcije koronarne arterije posredovane alfa-receptorima: beta-adrenergički antagonisti mogu povećati broj napadaja angine i produžiti njihovo trajanje.

Općenito se ne preporučuju kombinacije nebivolola s antagonistima kalcijevih kanala verapamilskog i diltiazemskog tipa, s antiaritmicima I skupine, ni s antihipertenzivima koji djeluju na središnji živčani sistem; za potankosti vidjeti 4.5.

Metabolički/endokrinološki poremećaji

Nebivolol ne utječe na razinu glukoze u dijabetičkih bolesnika. U dijabetičara je ipak nužan oprez, jer nebivolol može prikriti određene simptome hipoglikemije (tahikardija, palpitacije).

Beta-adrenergički blokatori mogu prikriti tahikardiju u hipertireoidizmu. Naglom obustavom lijeka simptomi se mogu pojačati.

Poremećaji disanja

Beta-adrenergičke antagoniste treba oprezno davati bolesnicima s kroničnim opstruktivnim plućnim bolestima, jer se konstrikcija dišnih putova može pogoršati.

Ostalo

Bolesnicima s psorijazom u anamnezi beta-adrenergički se blokatori smiju dati tek nakon pažljive procjene.

Beta-adrenergički antagonisti mogu pojačati osjetljivost na alergene i pojačati anafilaktične reakcije.

Beta blokatori mogu uzrokovati smanjenu lakrimaciju.

Ovaj lijek sadžava laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, manjkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze – galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Na početku liječenja kroničnog zatajenja srca nebivololom nužno je redovito praćenje bolesnika. Za doziranje i način primjene vidjeti 4.2. Liječenje se ne smije naglo prekidati, osim ako za to ne postoji jasna indikacija. Za ostale informacije vidjeti 4.2.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamske interakcije

Kontraindicirane kombinacije

Floktafenin (nesteroidni protuupalni lijek): beta blokatori mogu spriječiti kompenzatorni kardiovaskularni odgovor povezan s hipotenzijom ili šokom koje može inducirati floktafenin.

Sultoprid (antipsihotik): nebivolol se ne smije uzimati istodobno sa sultopridom zbog povećanog rizika od ventrikularne aritmije.

Kombinacije koje se ne preporučuju

Antiaritmici I skupine (kinidin, hidrokinidin, cibenzolin, flekainid, disopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon)

Djelovanje na vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja može se pojačati, a negativni inotropni učinak povećati (vidjeti 4.4).

Antagonisti kalcijevih kanala verapamilskog/diltiazemskog tipa

Negativno djelovanje na kontraktilnost i atrio-ventrikularno provođenje. Intravenska primjena verapamila u bolesnika koji uzimaju beta-blokator može izazvati jaku hipotenziju i atrio-ventrikularni blok (vidjeti 4.4).

Antihipertenzivi s djelovanjem na centralni nervni sistem (klonidin, guanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin)

Pri istodobnoj primjeni antihipertenziva koji djeluju na centralni nervni sistem može se pogoršati zatajenje srca, jer se smanjuje centralni simpatički tonus (usporavanje pulsa i smanjenje minutnog volumena srca, vazodilatacija) (vidjeti 4.4). Naglom obustavom lijeka, napose prije obustave beta-blokatora, može se povećati rizik od povratne („rebound“) hipertenzije.

Kombinacije koje treba davati s oprezom

Antiaritmici III skupine (amiodaron)

Može se pojačati učinak na atrio-ventrikularno provođenje.

Anestetici – hlapljivi, halogenirani

Pri istodobnoj primjeni beta-adrenergičkih antagonista i anestetika može oslabiti refleksna tahikardija te se povećati rizik od hipotenzije (vidjeti 4.4). Kao opće pravilo, valja izbjegavati iznenadni prekid primjene beta-blokatora. Anesteziologa treba obavijestiti da bolesnik prima nebivolol.

Inzulin i peroralni antidijabetici

Premda nebivolol ne utječe na razinu glukoze, pri istodobnoj se primjeni mogu prikriti određeni simptomi hipoglikemije (palpitacije, tahikardija).

Baklofen (antispasmodik) i amifostin (antineoplastik): budući da istodobna uporaba s lijekovima za povišeni krvni pritisak može povećati pad krvnog pritiska, doza antihipertenzivnih sredstava se mora podesiti.

Meflokin (antimalarik): Teoretski, istodobna primjena s blokatorima betaadrenergičnih receptora može pridonijeti produženju QTc intervala.

Kombinacije koje valja razmotriti

Glikozidi digitalisa

Pri istodobnoj primjeni može se produžiti vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja. U kliničkim istraživanjima nebivolola nisu uočeni znaci interakcije. Nebivolol ne utječe na kinetiku digoksina.

Antagonisti kalcijevih kanala dihidropiridinskog tipa (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin)

Pri istodobnoj primjeni može se povećati rizik od hipotenzije, a ne može se isključiti ni rizik od daljeg pogoršanja funkcije ventrikla u bolesnika sa zatajenjem srca.

Antipsihotici, antidepressivi (triciklički antidepressivi, barbiturati i fenotiazini), organski nitrati kao i ostala antihipertenzivna sredstva: Pri istodobnoj primjeni može se pojačati hipotenzijski učinak beta-blokatora (aditivni učinak).

Nesteroidni protuupalni lijekovi

Ne utječu na sniženje krvnog pritiska izazvano nebivololom. Također, neškodljiva je i primjena manjih dnevnih anitrombotičkih doza acetilsalicilne kiseline (npr. 50 ili 100 mg) s tabletama Nebivolola od 5 mg.

Simpatomimetici

Primjene li se istodobno, mogu djelovati protivno beta-adrenergičkim antagonistima. Beta-adrenergički antagonisti mogu pak omogućiti neantagonizirano alfa-adrenergičko djelovanje simpatomimetika, s posljedičnim alfa – i beta-adrenergičkim učincima (rizik od hipertenzije, teške bradikardije i srčanog bloka).

Farmakokinetičke interakcije

Budući da u metabolizmu nebivolola sudjeluje i izoenzim CYP2D6, pri istodobnoj primjeni s tvarima koje koče taj enzim, napose pri primjeni s paroksetinom, fluoksetinom, tioridazinom, kinidinom, terbinafinom, bupropionom, klorokinom i levomepromazinom mogu se povisiti razine nebivolola u plazmi, s posljedičnim povećanjem rizika od pretjerane bradikardije i nuspojava.

Pri istodobnoj primjeni s cimetidinom povisile su se razine nebivolola u plazmi, no nije bilo promjene kliničkog učinka. Istodobna primjena ranitidina nije utjecala na farmakokinetiku nebivolola. Ta se dva lijeka mogu uzimati istodobno, pod uvjetom da se Nebivolol tablete od 5 mg uzimaju uz jelo, a antacid između obroka.

Pri kombiniranju nebivolola s nikardipinom malo su se povisile razine obaju lijekova u plazmi, no to nije utjecalo na klinički učinak. Istodobna primjena alkohola, furosemida ni hidroklorotiazida nije utjecala na farmakokinetiku nebivolola. Nebivolol ne utječe na farmakokinetiku ni na farmakodinamiku varfarina.

4.6. Trudnoća i dojenje

Primjena u trudnoći

Farmaceutsko djelovanje nebivolola može biti štetno tokom trudnoće i/ili za fetus/novorodenče. Općenito, beta-blokatori smanjuju perfuziju posteljice, zbog čega je moguće zaostajanje u razvoju fetusa, smrt ploda u maternici, pobačaj ili pak prerani porođaj. Uz to su moguće i nuspojave u fetusa i novorođenčeta (hipoglikemija, bradikardija). Ukoliko je liječenje beta-blokatorima ipak potrebno, preporučuju se beta-1 selektivni blokatori.

Nebivolol se smije koristiti tokom trudnoće samo ukoliko za to postoje jasne indikacije. Ukoliko je liječenje nebivololom potrebno, treba se pratiti uteroplacentalni protok krvi i razvoj fetusa. U slučaju štetnog djelovanja na trudnoću ili fetus, mora se razmotriti alternativno liječenje. Novorođenče treba pažljivo pratiti. Simptomi hipoglikemije i bradikardije se općenito mogu očekivati u roku od tri dana.

Primjena tokom dojenja

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se nebivolol izlučuju u mlijeko ženki. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek i u majčino mlijeko. Većina beta-blokatora, napose lipofilni spojevi poput nebivolola i njegovih djelatnih metabolita, izlučuje se u majčino mlijeko, premda u različitim količinama. Stoga se ne preporučuje primjena nebivolola tokom dojenja.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Istraživanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama nisu provedena. Istraživanja farmakodinamike pokazala su da nebivolol ne utječe na psihomotoričke funkcije. U nekih se bolesnika mogu javiti nuspojave (vidi 4.8) kao što su vrtoglavica ili omaglica koje se uglavnom mogu pripisati smanjenju krvnog pritiska. U slučaju nuspojava, bolesnici ne bi smjeli voziti ili se baviti ostalim aktivnostima koje zahtijevaju budnost i oprez. Ove su nuspojave vjerojatnije nakon početka liječenja ili povećanja doze.

4.8. Nuspojave

Zbog razlika u osnovnoj bolesti, posebno su navedene nuspojave pri hipertenziji, a posebno pri kroničnom zatajenju srca.

Hipertenzija

Prijavljene nuspojave razvrstane su prema organskim sistemima te prema učestalosti na: često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$) i vrlo rijetko ($\leq 1/10000$).

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: noćne more; depresija.

Poremećaji živčanog sistema

Često: glavobolja, omaglica, parestezija.

Vrlo rijetko: nesvjestica/sinkopa.

Poremećaji oka

Manje često: oslabljen vid.

Srčani poremećaji

Manje često: bradikardija, zatajenje srca, usporeno provođenje kroz AV-čvor/AV-blok.

Krvožilni poremećaji

Manje često: hipotenzija, intermitentna klaudikacija (ili njeno pogoršanje).

Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja

Često: dispneja.

Manje često: bronhospazam.

Poremećaji probavnog sistema

Često: zatvor, mučnina, proljev.

Manje često: dispepsija, nadutost, povraćanje.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: pruritus, eritematozni osip.

Vrlo rijetko: angioneurotski edem, pogoršanje psorijaze.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Manje često: impotencija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor, edem.

Pri uzimanju nekih beta-adrenergičkih antagonista prijavljene su i ove nuspojave: halucinacije, psihoze, smetenost, hladni/cijanotični udovi, Raynaudov fenomen, suhe oči i okulo-mukokutana toksičnost praktololskog tipa.

Betablokatori mogu smanjiti lakrimaciju.

Kronično zatajenje srca

Dostupni podaci o nuspojavama u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca prikupljeni su jednim placebom nadziranom kliničkim istraživanjem u kojem je sudjelovalo 1067 bolesnika koji su uzimali nebivolol i 1061 bolesnik koji je uzimao placebo. U tom su istraživanju nuspojave, koje su u najmanju ruku možda bile uzročno povezane s uzimanjem lijeka, prijavljene u 449 (42,1 %) bolesnika koji su uzimali nebivolol i u 334 (31,5 %) onih koji su uzimali placebo. Najčešće prijavljivane nuspojave u bolesnika koji su uzimali nebivolol bile su bradikardija i omaglica, obje prijavljene u oko 11 % bolesnika. Učestalost tih nuspojava u bolesnika koji su uzimali placebo bila je, redom, oko 2 % i 7 %.

Niže je navedena učestalost nuspojava (za koje je ocijenjeno da su u najmanju ruku bile možda povezane s uzimanjem lijeka) koje se drže specifičnima za liječenje kroničnog zatajenja srca.

Pogoršanje zatajenja srca uočeno je u 5,8 % bolesnika koji su uzimali nebivolol, te u 5,2 % bolesnika koji su uzimali placebo.

Posturalna hipotenzija uočena je u 2,1 % bolesnika koji su uzimali nebivolol, te u 1,0 % bolesnika koji su uzimali placebo.

Nepodnošenje lijeka uočeno je u 1,6 % bolesnika koji su uzimali nebivolol, te u 0,8 % bolesnika koji su uzimali placebo.