

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

BARIOS

5 mg
tableta
nebivolol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

BARIOS, tablete, 5 mg
1 tableta sadrži:
5 mg nebivolola (u obliku nebivolol hidrohlorida).

Za listu svih pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Okrugle, bijele, bikonveksne tablete sa dvije podione crte, lomljive na četiri jednaka dijela za fleksibilno doziranje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Hronična srčana insuficijencija

Liječenje stabilne blage i umjerene hronične srčane insuficijencije, kao dodatak standardnoj terapiji kod pacijenata starijih od 70 godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Hipertenzija

Odrasli

Uzima se jedna tableta u dozi od 5 mg, po mogućnosti u isto vrijeme svakog dana. Tablete se mogu uzimati uz obrok. Vidno smanjenje vrijednosti krvnog pritiska postiže se nakon 1-2 nedelje od početka liječenja. Međutim, ponekad se optimalni efekat postigne tek nakon 4 nedelje liječenja.

Kombinacija sa ostalim antihipertenzivnim lijekovima

Beta-blokatori se mogu primjenjivati sami ili istovremeno sa drugim antihipertenzivnim lijekovima. Dodatni antihipertenzivni efekat je zabilježen samo kada se lijek Barios primjenjivao u kombinaciji sa hidrohloriazidom u dozi od 12,5 - 25 mg.

Pacijenti sa renalnom insuficijencijom

Kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom preporučuje se početna doza 2,5 mg dnevno. Ako je potrebno doza se može povećati na 5 mg.

Pacijenti sa hepatičnom insuficijencijom

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

Starije osobe

Kod pacijenata starijih od 65 godina preporučuje se početna doza od 2,5 mg dnevno. Ako je potrebno doza se može povećati na 5 mg. Međutim, imajući u vidu da nema dovoljno iskustva sa primjenom lijeka kod pacijenata starijih od 75 godina, potreban je oprez i redovno praćenje ovih pacijenata.

Djeca i adolescenti

Nisu sprovedene studije kod djece i adolescenata, te se zbog toga primjena lijeka ne preporučuje.

Hronična srčana insuficijencija

Lečenje stabilne srčane insuficijencije treba započeti postepenim povećanjem doze sve dok se ne postigne optimalna individualna doza održavanja.

Stanje pacijenta sa hroničnom srčanom insuficijencijom treba biti stabilno, bez akutnih pogoršanja u proteklih šest nedelja. Preporučuje se da terapiju određuje ljekar koji ima iskustva u liječenju hronične srčane insuficijencije.

Pacijentima koji se liječe kardiovaskularnim lijekovima uključujući diuretike i/ili digoksin i/ili ACE inhibitore i/ili antagoniste angiotenzina II, treba stabilizovati doziranje ovih lijekova dvije nedelje pre početka terapije lijekom Barios.

Početno titriranje bi trebalo sprovoditi 1-2 puta nedeljno u odnosu na podnošljivost pacijenata:

- 1,25 mg lijeka nebirolola, povećati na 2,5 mg jednom dnevno, zatim na 5 mg jednom dnevno i zatim na 10 mg jednom dnevno.

Preporučena maksimalna doza je 10 mg nebirolola jednom dnevno.

Početak terapije i svako povećanje doze trebalo bi da bude pod nadzorom iskusnog ljekara u periodu od najmanje 2 sata, kako bi se obezbjedila stabilnost kliničkog statusa (to se posebno odnosi na krvni pritisak, srčane otkucaje, poremećaj sprovođenja impulsa i znake pogoršanja srčane insuficijencije).

Ponekad se pojava neželjenih događaja može sprečiti izbjegavanjem prekoračenja maksimalne doze. Po potrebi se postignuta doza može postepeno smanjivati i ponovo uvesti na odgovarajući način.

Tokom faze titracije, u slučaju pogoršanja srčane insuficijencije ili nepodnošenja lijeka, prvo treba smanjiti dozu lijeka ili po potrebi odmah prekinuti primjenu (u slučaju teške hipertenzije, pogoršanja srčane insuficijencije sa akutnim plućnim edemom, kardiogenog šoka, simptomatske bradikardije ili AV bloka).

Liječenje stabilne srčane insuficijencije nebirololom obično je dugotrajno.

Ne preporučuje se nagli prekid terapije nebirololom budući da može dovesti do prolaznog pogoršanja srčane insuficijencije. Ako je potrebno prekinuti terapiju, dozu bi trebalo nedeljno smanjivati na pola.

Tablete se mogu uzimati uz obrok.

Pacijenti sa renalnom insuficijencijom

Nije potrebno prilagođavanje doze kod blage do umjerene renalne insuficijencije jer se titriranjem doza postepeno povećava do postizanja individualne maksimalne doze koju pacijenti mogu da podnesu.

Pacijenti sa hepatičnom insuficijencijom

Ograničeni su podaci kod pacijenata sa hepatičnom insuficijencijom ili oštećenom funkcijom jetre. Zbog toga je primjena lijeka nebirolol kontraindikovana kod ovih pacijenata.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze jer se titriranjem doza postepeno povećava do postizanja individualne maksimalne doze koju pacijenti mogu da podnesu.

Djeca i adolescenti

Nisu sprovedene studije kod djece i adolescenata, te se zbog toga primjena lijeka ne preporučuje.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koji sastojak lijeka
- Jetrena insuficijencija ili oštećenje funkcije jetre
- Akutna srčana insuficijencija, kardiogeni šok ili epizoda dekompenzovane srčane insuficijencije koja zahtijeva intravensku inotropnu terapiju

Dodatno, kao i drugi beta blokatori, primjena lijeka Barios je kontraindikovana kod:

- sindroma bolesnog sinusa srca, uključujući sino-atrijalni blok
- AV bloka II ili III stepena (bez pejsmejкера)
- anamnestičkih podataka o bronhospazmu i bronhijalnoj astmi
- neliječenog feohromocitoma
- metaboličke acidoze
- bradikardije (srčani otkucaji ispod 60/min na početku terapije)
- hipotenzije (sistolni krvni pritisak ispod 90 mmHg)
- teških poremećaja periferne cirkulacije

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Vidjeti takođe poglavlje 4.8 Neželjena dejstva

Sljedeća upozorenja i mjere opreza odnose se uopšteno na beta blokatore.

Anestezija

Nastavak blokade beta receptora smanjuje rizik od aritmije za vrijeme uvođenja u anesteziju i intubacije. Ako se blokada beta receptora prekine tokom priprema za operaciju, primjenu beta blokatora treba prekinuti najmanje 24 sata ranije.

Treba biti oprezan sa određenim anestetecima koji mogu uzrokovati depresiju miokarda. Pacijent se može zaštititi od vaguesne reakcije intravenskom primjenom atropina.

Kardiovaskularni poremećaji

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

Kod pacijenata sa ishemijskom bolesti srca, beta-blokatore treba postepeno isključivati iz terapije tokom 1-2 nedelje. Ako je potrebno, ponovno uvođenje terapije treba sprovesti na vrijeme kako bi se sprečila egzacerbacija angine pektoris.

Beta-blokatori mogu izazvati bradikardiju. Ako se puls uspori (ispod 50-55/min) u mirovanju i/ili pacijent prepozna simptome koji ukazuju na bradikardiju, dozu lijeka treba smanjiti.

Beta-blokatore treba primjenjivati sa oprezom:

- kod pacijenata sa oboljenjima periferne cirkulacije (*Raynaud*-ova bolest ili sindrom, intermitentne klaudikacije) jer može doći do pogoršanja
- kod pacijenata sa AV blokom I stepena, zbog negativnog efekta beta-blokatora na vrijeme sprovođenja impulsa
- kod pacijenata sa *Prinzmetal*-ovom anginom zbog neoponirane vazokonstrukcije koronarnih arterija posredovane alfa-receptorom; beta-blokatori mogu povećati broj i trajanje napada angine.

Kombinacija nebivolola sa kalcijumskim antagonistima tipa verapamila i diltiazema, antiaritmecima klase I i antihipertenzivnim lijekovima sa centralnim dejstvom se generalno ne preporučuje (*vidjeti poglavlje 4.5*).

Metabolički/Endokrinološki poremećaji

Lijek Barios ne utiče na nivo glukoze kod pacijenata koji boluju od dijabetesa. Ipak, pri primjeni ovog lijeka kod dijabetičara treba biti oprezan, jer nebivolol može maskirati jasne simptome hipotenzije (tahikardija, palpitacije).

Beta-blokatori mogu maskirati simptome tahikardije u hipotireoidizmu. Naglo ukidanje lijeka može pojačati simptome.

Respiratorni poremećaji

Kod pacijenata sa hroničnom opstuktivnom bolesti pluća (HOPB), beta-blokatore treba oprezno primjenjivati jer mogu pogoršati bronhokonstrukciju.

Drugo

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

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

Početak liječenja hronične srčane insuficijencije nebivololom zahtijeva redovno praćenje. Za doziranje i način primjene *vidjeti poglavlje 4.2*. Liječenje ne treba naglo prekidati osim ako to nije jasno naznačeno. Za detaljnije informacije *vidjeti poglavlje 4.2*.

Ovaj lijek sadrži laktozu i zbog toga se ne smije primjenjivati kod pacijenata sa Lapp deficijencijom laktoze, galaktozemijom ili sindromom malapsorpcije glukoze/galaktoze

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Sljedeće interakcije odnose se uopšteno na beta-blokatore.

Kombinacije koje se ne preporučuju:

Antiaritmiци I klase (hinidin, hidrohinin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): može se potencirati efekat na vreme AV sprovođenja i povećati negativan inotropni efekat (*vidjeti poglavlje 4.4*).

Kalcijumski antagonisti tipa verapamila/diltiazema: negativan uticaj na kontraktilnost, AV sprovođenje. Intravenska primjena verapamila kod pacijenata koji se liječe beta-blokatorima može dovesti do teške hipotenzije i AV bloka (*vidjeti poglavlje 4.4*).

Antihipertenzivi sa centralnim delovanjem (klonidin, guanfacin, moksonodin, metildopa, rilmenidin): može doći do pogoršanja srčane insuficijencije zbog smanjenja centralnog simpatičkog tonusa (redukcija srčanih otkucaja i minutnog volumena, vazodilatacija) (*vidjeti poglavlje 4.4*). Nagli prekid, naročito prije ukidanja beta-blokatora može povećati rizik od "rebound hipertenzije".

Kombinacije koje se moraju oprezno primjenjivati:

Antiaritmiци II klase (amjodaron): može se potencirati efekat na vrijeme AV sprovođenja.

Anestetici - nestabini halogenizovani: može se umanjiti nastanak refleksne tahikardije i povećati rizik od hipotenzije (*vidjeti poglavlje 4.4*). Opšte je pravilo da se izbjegava nagli prekid terapije beta-blokatorima. Potrebno je obavijestiti anesteziologa ako pacijent primjenjuje lijek Barios.

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

Baklofen (mišićni relaksans), *Amifostin* (antineoplastičan lijek): postoji vjerovatnoća za pad krvnog pritiska, te je zbog toga potrebno prilagođavanje doze.

Kombinacije za razmatranje:

Glikozidi digitalisa: pri istovremenoj primjeni može se produžiti vreme AV sprovođenja. Klinička ispitivanja 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 primjena može povećati rizik od hipotenzije, a ne može se isključiti ni povećanje rizika od daljeg pogoršanja funkcije srčane pumpe kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

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

Simpatomimetici: istovremena primjena ometa dejstvo beta-blokatora. Beta-blokatori mogu dovesti do neoponirane alfa-adrenergičke aktivnosti simpatomimetika s alfa-adrenergičkim i beta-adrenergičkim efektom (rizik od hipertenzije, teške bradikardije i srčanog bloka).

Farmakokinetičke interakcije

Kako metabolizam nebivolola uključuje izoenzim CYP2D6, istovremena primjena sa supstancama koje inhibišu ovaj enzim, što se naročito odnosi na paroksetin, fluoksetin, tioridazin i hinidin može dovesti do povećanja nivoa nebivolola u plazmi, što je praćeno povećanjem rizika od prekomjerne bradikardije i neželjenih događaja.

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

Kombinacija nebivolola sa nikardipinom povećava nivo oba lijeka u plazmi, bez promjena kliničkog efekta. Istovremena primjena alkohola, furosemida i/ili hidrohloriazida ne utiče na farmakokinetiku nebivolola. Nebivolol ne utiče na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nebivolol ima takav farmakološki efekat koji može biti štetan u trudnoći i/ili za fetus/novorodjenče. Generalno, beta-blokatori smanjuju placentarnu perfuziju, koja je praćena usporenim rastom ploda, intrauterinom smrću, abortusom ili ranijim porođajem. Neželjena dejstva (npr. hipoglikemija i bradikardija) se mogu ispoljiti kod fetusa i novorođenčeta. Ako je neophodno liječenje beta blokatorima, prednost imaju beta1 selektivni blokatori.

Nebivolol ne bi trebalo primjenjivati za vreme trudnoće osim kada je to neophodno. Ukoliko se procjeni da je liječenje nebivololom potrebno, mora se redovno pratiti uteroplacentarni protok krvi i rast ploda. U slučaju štetnog efekta na trudnoću ili fetus, mora se razmotriti uvođenje alternativnog lečenja. Novorođenče takođe treba redovno pratiti. Ispoljavanje simptoma hipoglikemije i bradikardija se očekuje u prva tri dana.

Dojenje

Studije na životinjama su pokazale da se nebivolol izlučuje u majčino mlijeko dok kod žena nema podataka o tome. Mnogi beta- blokatori, naročito lipofilni kao nebivolol i aktivni metaboliti, prolaze u majčino mlijeko mada u stepenu koji može varirati. Zbog toga se primjena nebivolola ne preporučuje za vreme dojenja.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu rađene studije o efektu nebivolola na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Farmakodinamske studije su pokazale da nebivolol ne utiče na psihomotornu funkciju. Kada se upravlja motornim vozilima ili rukuje mašinama treba uzeti u obzir mogućnost pojave vrtoglavice i iscrpljenosti.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjeni događaji su navedeni odvojeno za hipertenziju i hroničnu srčanu insuficijenciju.

Hipertenzija

Prijavljene neželjene reakcije, koje su najčešće bile blagog do umjerenog intenziteta, prikazane su u tabeli ispod, klasifikovane prema organskom sistemu i prema učestalosti.

Organski sistemi	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$)	Veoma rijetko ($\leq 1/10.00$)	Nepoznato
<i>Imunološki poremećaji</i>				angioneurotski edem, hipersenzitivnost
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		noćne depresije	more,	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	glavobolja, vrtoglavica, parestezije		sinkopa	

<i>Poremećaji na nivou oka</i>		oštećenje vida		
<i>Kardiološki poremećaji</i>		bradikardija, srčana insuficijencija, sporo AV provođenje/AV blok		
<i>Vaskularni poremećaji</i>		hipotenzija, povećanje intermitentne klaudikacije		
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	dispneja	bronhospazam		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	opstipacija, mučnina, dijareja	dispepsija, nadimanje, povraćanje		
<i>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</i>		svrab, eritematozna ospa	pogoršanje psorijaze	koprivnjača
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki</i>		impotencija		
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	iscrpljenost, edemi			

Tokom primjene beta-blokatora prijavljene su i sljedeće neželjene reakcije: halucinacije, psihoze, konfuzija, hladni/cijanotični udovi, *Raynaud*-ov fenomen, suve oči i okulomukokutana toksičnost tipa praktolola.

Hronična srčana insuficijencija

Podaci o neželjenim reakcijama dobijeni su iz jedne kliničke placebo kontrolisane studije koja je uključivala 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 vjerovatno povezane sa primjenom lijeka, dok je 334 pacijenta (31,5%) koji su uzimali placebo prijavilo ove reakcije. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije kod pacijenata koji su uzimali nebivolol bile su bradikardija i vrtoglavica, koje su se javljale kod 11% pacijenata. Poređenja radi, učestalost kod bolesnika koji su uzimali placebo bila je 2% odnosno 7%.

Prijavljena je sljedeća učestalost neželjenih reakcija (postoji bar mogućnost povezanosti s uzimanjem lijeka) koji se smatraju posebno značajnim za liječenje hronične srčane insuficijencije:

- do pogoršanja srčane insuficijencije došlo je kod 5,8% pacijenata koji su uzimali nebivolol u odnosu na 5,2% pacijenata koji su uzimali placebo
- posturalna hipotenzija je prijavljena kod 2,1% pacijenata koji su uzimali nebivolol u odnosu na 0,8% pacijenata koji su uzimali placebo
- AV blok I stepena prijavljen je kod 1,4% pacijenata koji su uzimali nebivolol u odnosu na 0,9% pacijenata koji su uzimali placebo
- edem donjih ekstremiteta je prijavljen kod 1,0% pacijenata koji su uzimali nebivolol u odnosu na 0,2% pacijenata koji su uzimali placebo.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju nebivololom.

Simptomi

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

Terapijski postupci

U slučaju predoziranja nebivololom pacijente treba zadržati pod strogim nadzorom i liječiti ih u jedinicama intenzivne njege. Treba provjeravati nivo glukoze u krvi. Ako se u gastrointestinalnom traktu i dalje odvija apsorpcija, preventivno se mogu primjeniti gastrična lavaža, aktivni ugalj i laksativi. Može biti potrebna i arteficialna ventilacija. Bradikardiju ili prekomjernu vagusnu reakciju treba liječiti primjenom atropina ili metilatropina. Hipotenziju i šok treba liječiti plazmatskom plazmom/zamjenom za plazmu i ukoliko je potrebno kateholaminima. Efekat beta-blokatora se može suzbiti sporom intravenskom primjenom izoprenalin-hidroklorida u početnoj dozi od oko 5 µg/min, ili dobutaminom u početnoj dozi od 2,5 µg/min, sve dok se ne postigne potreban efekat. U refraktornim slučajevima izoprenalin se može kombinovati sa dopaminom. Ako se ni time ne postigne željeni učinak može se razmotriti intravenska primjena glukagona u dozi od 50 - 100 µg/kg. Ako je potrebno, injekcije bi trebalo ponoviti u roku od sat vremena, a zatim, ako je potrebno, nastaviti infuzijom glukagona u dozi od 70 µg/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 kod: C07AB12

Nebivolol je racemat dva enantiomera, SRRR-nebivolola (d-nebivolol) i RSSS-nebivolola (l-nebivolol). Objedinjuje dve farmakološke aktivnosti:

- kompetitivni je i selektivni antagonist beta-receptora; ovaj efekat se pripisuje SRRR-enantiomeru (d-enantiomer)
- ima blago vazodilatatorno svojstvo kao rezultat interakcije sa azot oksidom koji nastaje iz L-arginina.

Jednokratne i ponovljene doze nebivolola usporavaju srčanu frekvencu i snižavaju krvni pritisak u mirovanju i za vreme fizičkih aktivnosti, kod osoba sa normalnim vrijednostima krvnog pritiska i kod hipertenzivnih pacijenata. Antihipertenzivni efekat se održava tokom dugotrajnog liječenja.

U terapijskim dozama nebivolol ne djeluje antagonistički na α -adrenergičke receptore.

Tokom akutnog i hroničnog liječenja hipertenzivnih pacijenata smanjuje se sistemska vaskularna rezistencija. Bez obzira na usporenje srčane frekvence, smanjenje minutnog volumena u miru i za vrijeme fizičke aktivnosti može biti ograničeno usljed povećanja udarnog volumena. Klinički značaj ovih hemodinamskih razlika u poređenju sa drugim antagonistima beta 1 receptora nije jasno potvrđen.

Kod hipertenzivnih pacijenata, nebivolol povećava azot-oksidom posredovani odgovor na acetilholin koji je smanjen kod pacijenata se endotelijalnom disfunkcijom.

U placebo kontrolisanoj studiji u kojoj su ispitivani mortalitet i morbiditet, kod 2128 pacijenata ≥ 70 godina (prosečna starost 75.2 godina) sa stabilnom hroničnom srčanom insuficijencijom, sa ili bez oštećenja ejeckione frakcije lijeve komore (LVEF: $36 \pm 12,3\%$ sa sljedećom raspodelom; LVEF manje od 35% kod 56% pacijenata, LVEF između 35% i 45% kod 25% pacijenata i LVEF više od 45% kod 19% pacijenata) nebivolol je nakon prosječno 20 mjeseci praćenja, uz standardnu terapiju značajno produžio vrijeme do nastanka smrtnog ishoda ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga (primarni cilj za ocjenu efikasnosti) sa smanjenjem relativnog rizika od 14% (apsolutno smanjenje 4,2%). Ovo smanjenje rizika se razvilo nakon 6 meseci liječenja i održalo se tokom celokupnog vremena liječenja (prosječno trajanje 18 mjeseci). Efekat nebivolola nije zavasio od godina, pola ili ejeckione frakcije lijeve komore u populaciji bolesnika koja je bila uključena u studiju. Nije uočena statistički značajna korist za sve uzroke smrti u poređenju sa placebom (apsolutno smanjenje 2,3%).

Zabilježeno je smanjenje iznenadne smrti kod pacijenata koji su liječeni nebivololom (4,1% u odnosu na 6,6%, relativno smanjenje 38%).

Ekperimenti na životinjama u *in vitro* i *in vivo* uslovima, pokazali su da nebivolol nema intrinzičku simpatomimetičku aktivnost, kao i to da u farmakološkim dozama ne djeluje stabilišuće na membrane.

Kod zdravih dobrovoljaca nebivolol ne djeluje značajno na maksimalnu sposobnost i izdržljivost tokom fizičke aktivnosti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Oba enantiomera nebivolola se brzo apsorbuju nakon oralne primjene. Hrana ne utiče na apsorpciju nebivolola; nebivolol se može davati nezavisno od obroka.

Nebivolol se ekstenzivno metaboliše, djelimično u aktivne hidroksimetabolite. Nebivolol se metaboliše alicikličnom i aromatičnom hidroksilacijom, N-dealkilacijom i glukuronidacijom; pored toga, stvaraju se glukuronodi hidroksimetabolita. Metabolizam nebivolola aromatičnom hidroksilacijom podlježe genetskom oksidativnom polimorfizmu zavisnom od CYP2D6. Bioraspoloživost nakon oralne primjene iznosi prosječno 12% kod brzih metabolizera i praktično je potpuna kod sporih metabolizera. U ravnotežnom stanju i pri istim dozama, pik plazmatske koncentracije nepromenjenog nebivolola je oko 23 puta viši kod sporih nego kod brzih metabolizera. Kada se uzme u obzir nepromjenjeni lijek i aktivni metaboliti, razlika u pik-u plazmatskih koncentracija 1,3 do 1,4 puta. Zbog razlika u brzini metabolizma, dozu nebivolola uvijek bi trebalo prilagoditi individualnim zahtevima pacijenata, zbog toga osobe koje sporo metabolišu lijek zahtevaju niže doze.

Kod osoba koje brzo metabolišu lijek, poluvrijeme eliminacije enantiomera nebivolola prosječno iznosi 10 sati, dok je kod osoba koje sporo metabolišu lijek 3 do 5 puta duže. Kod osoba koje brzo metabolišu lijek plazmatski nivoi RSSS-enantiomera su blago viši od SRRR-enantiomera. Kod osoba koje sporo metabolišu lijek ove razlike su veće. Kod osoba koje brzo metabolišu lijek poluvrijeme eliminacije hidroksimetabolita oba enantiomera iznosi prosječno 24 sata, i dvostruko je duže u odnosu na spore metabolizere.

Plazmatske koncentracije su proporcionalne dozi u rasponu od 1 do 30 mg. Starost ne utiče na farmakokinetiku nebivolola.

U plazmi se oba enantiomera pretežno vezuju za albumin. Za plazmatski protein se vezuje 98,1% SRRR-nebivolola i 97,9% RSSS-nebivolola.

Nedelju dana nakon primjene, 38% doze se izlučuje urinom a 48% fecesom. Izlučivanje nepromjenjenog nebivolola urinom je manje od 0,5% doze.

5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Preklinički podaci ne ukazuju na postojanje povećanog rizika za ljude na osnovu rezultata konvencionalnih studija genotoksičnosti i kancerogenosti,

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenasa

Unutrašnja faza (granule):

Laktoza monohidrat
Kroskarmeloza natrijum
Povidon

Završna smjesa:

Kroskarmeloza natrijum
Krospovidon
Silicijum-dioksid, koloidni bezvodni
Magnezijum stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

Lijek ne treba primjenjivati poslije datuma isteka na pakovanju.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

4 blistera (PVC/Al) sa po 7 tableta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

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

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18, Bad Vilbel, Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Barios, tableta, 28 x 5 mg: 04-07.3-2-9046/19 od 14.05.2020.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar 2019