

1. NAZIV LIJEKA

Nebilet 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). Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 141,75 mg laktoza hidrata (vidjeti dijelove 4.4. i 6.1.). Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta. Bijela, okrugla tableta, s križnim urezom promjera 9 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake četvrtine i na jednake doze od 1,25 mg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Kronično zatajenje srca

Liječenje stabilnog, blagog i umjerenog kroničnog zatajenja srca, kao dodatak standardnoj terapiji u starijih bolesnika (≥ 70 godina).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzija

Odrasli Doza je jedna tableta (5 mg) na dan, po mogućnosti u isto doba dana. Učinak sniženja krvnoga tlaka očigledan je nakon 1 do 2 tjedna liječenja. Katkad se optimalni učinak postiže tek nakon 4 tjedna.

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

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

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

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

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

Kronično zatajenje srca Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca valja započeti s postupnim povećanjem doze sve dok se ne postigne optimalna individualna doza održavanja. Stanje bolesnika sa zatajenjem srca mora biti stabilno, bez znakova akutnog zatajenja u razdoblju od posljednjih 6 tjedana. Preporučuje se da terapiju određuje liječnik iskusan u liječenju kroničnog zatajenja srca. Bolesnicima koji se liječe kardiovaskularnim lijekovima uključujući diuretike i/ili digoksin i/ili ACE inhibitore i/ili antagoniste angiotenzina II, valja stabilizirati doziranje navedenih lijekova dva tjedna prije uvođenja Nebileta. Početno titriranje doze valja provoditi povećavajući dozu svakih 1-2 tjedna ovisno o tome kako je bolesnik podnosi: 1,25 mg nebivolola, valja povećati do 2,5 mg nebivolola jednom dnevno, zatim na 5 mg jednom dnevno sve do 10 mg jednom dnevno. Najviša preporučena dnevna doza iznosi 10 mg jednom dnevno. Početak liječenja i svako povećanje doze valja provoditi pod nadzorom iskusnog liječnika u trajanju od najmanje 2 sata kako bi se osiguralo da je bolesnikov klinički status stabilan (to se posebice odnosi na krvni tlak, srčani ritam, poremećaje provodljivosti ili na znakove pogoršanja zatajenja srca). Pojava nuspojava može spriječiti liječenje bolesnika maksimalnom preporučenom dozom. Ako ureba, postignuta doza se, također, može postupno smanjivati i ponovno uvesti prema potrebi.

Za vrijeme faze titracije, u slučaju pogoršanja zatajenja srca ili nepodnošenja lijeka, preporučuje se prvo smanjiti dozu nebivolola ili, ako je neophodno, odmah ga prekinuti uzimati (u slučaju teške hipotenzije, pogoršanja zatajenja srca s akutnim plućnim edemom, kardiogenog šoka, simptomatske bradikardije ili AV bloka). Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca nebivololom općenito je dugotrajno. Ne preporučuje se nagli prekid liječenja nebivololom zbog mogućeg prolaznog pogoršanja zatajenja srca. Ako je prekid neophodan, doza se mora postupno smanjivati na pola u razmaku od tjedan dana.

Bolesnici sa zatajenjem bubrega i kroničnim zatajenjem srca Nije potrebno prilagođavati dozu kod blage do umjerene bubrežne insuficijencije jer se doza titriranjem povećava do najveće podnošljive prema osobitostima svakog bolesnika.

Nema iskustva s bolesnicima s teškom bubrežnom insuficijencijom (serumski kreatinin $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Stoga se primjena nebivolola u tih bolesnika ne preporučuje.

Bolesnici sa zatajenjem jetre i kroničnim zatajenjem srca Ograničeni su podaci za bolesnike s zatajenjem jetre. Stoga je primjena Nebileta u tih bolesnika kontraindicirana.

Starije osobe s kroničnim zatajenjem srca Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom da se povećanje doze do najveće podnošljive prilagođava svakom pojedinom bolesniku.

Pedijatrijska populacija sa zatajenjem srca Sigurnost i djelotvornost Nebileta u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Ne preporučuje se, stoga, primjena lijeka u djece i adolescenata. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

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 zatajenje srca, kardiogeni šok ili epizode dekompenzacije kroničnog zatajenja srca koje zahtijevaju iv. inotropno liječenje.
- Osim toga, kao i kod ostalih beta-blokatora Nebilet je kontraindiciran u sljedećim slučajevima:
- sindrom bolesnog sinusnoga čvora uključujući sinoatrijski blok,
 - srčani blok drugoga i trećeg stupnja (bez električnog stimulatora srca),
 - bronhospazam i bronhalna astma u anamnezi,
 - neliječeni feokromocitom,
 - metabolička acidoza,
 - bradikardija (srčana frekvencija < 60 otkucaja u minuti prije početka terapije),
 - hipotenzija (sistolčki krvni tlak <90 mmHg),
 - teški poremećaji periferne cirkulacije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Vidjeti također 4.8. Nuspojave. 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 zatajenjem srca, sve dok se njihovo stanje nije stabiliziralo. U bolesnika s ishemičnom bolesti srca liječenje beta-adrenergičkim antagonistom treba prekinuti postupno, tj. tijekom 1 do 2 tjedna. Ako ustreba, valja istodobno početi sa zamjenskim lijekom kako bi se spriječilo pogoršanje angine pectoris. 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 neбиволла s antagonistima kalcijevih kanala verapamilskog i diltiazemskog tipa, s antiaritmicima skupine I te s antihipertenzivnim lijekovima centralnog djelovanja općenito se ne preporučuje, za potankosti vidjeti dio 4.5.

Metabolički/endokrinološki poremećaji Nebilet ne utječe na razinu šećera u dijabetičkih bolesnika. Međutim, u dijabetičara je potreban oprez, s obzirom da neбиволл može prikriti određene simptome hipoglikemije (tahikardija, palpitacije). Beta-blokatori mogu dodatno povećati rizik od teške hipoglikemije kada se primjenjuju istodobno sa sulfonilurejama. Dijabetičkim bolesnicima potrebno je savjetovati da pažljivo prate razinu glukoze u krvi (vidjeti dio 4.5). Beta-adrenergički blokatori mogu prikriti simptome tahikardije kod hipertireoze. Nagli prekid uzimanja lijeka može pojačati simptome.

Respiratorni poremećaji Bolesnicima s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, beta-adrenergičke antagoniste valja davati s oprezom, jer se može pogoršati konstrikcija dišnih puteva.

Ostali poremećaji Bolesnicima sa psorijazom u anamnezi beta-adrenergički antagonisti mogu se propisati samo nakon pomne procjene. Beta-adrenergički antagonisti mogu povećati osjetljivost na alergene i težinu anafilaktičkih reakcija. Početak liječenja kroničnog zatajenja srca neбиволлом zahtijeva redoviti nadzor. Za doziranje i način primjene vidjeti dio 4.2. Liječenje se ne smije naglo prekinuti osim kad je to jasno indicirano. Za daljnje informacije vidjeti dio 4.2.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Sljedeće interakcije odnose se općenito na beta-adrenergičke antagoniste.

Kombinacije koje se ne preporučuju

Antiaritmici I skupine (kinidin, hidrokinidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): može se 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 zatajenje srca smanjenjem središnjeg simpatičkog tonusa (usporevanje pulsa i smanjenje minutnog volumena srca, vazodilatacija) (vidjeti dio 4.4.). Nagli prekid uzimanja lijeka, osobito prije prekida uzimanja beta-blokatora, može povećati rizik od povratne («rebound») hipertenzije.

Kombinacije koje valja uzimati s oprezom

Antiaritmici III skupine (amiodaron): može se 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 valja obavijestiti o tome da bolesnik prima Nebilet.

Insulin i oralni antidiabetici: iako neбиволл ne utječe na razinu glukoze, istodobna primjena može prikriti određene simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardiju). Istodobna primjena beta-blokatora sa sulfonilurejama može povećati rizik od teške hipoglikemije (vidjeti dio 4.4.).

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 valja razmotriti

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

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

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

Simpatomimetici: istodobna primjena može djelovati protivno 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, tioridazina 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 Nebilet uzima s hranom, a antacid između obroka, oba lijeka se mogu istodobno propisati. Kombinacija nebivolola i nikardipina blago povećava razinu oba lijeka u plazmi bez promjene kliničkog učinka. Istodobna primjena alkohola, furosemda ili hidroklorotiazida ne utječe na farmakokinetiku nebivolola. Nebivolol ne utječe na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća Farmakološko djelovanje nebivolola može biti štetno za trudnoću i/ili fetus/ novorođenčće. Općenito, beta-blokatori smanjuju placentarnu perfuziju što se povezuje sa zastojeom u razvoju fetusa, intrauterinom smrću te pobačajem i preranim porodom. Štetni se učinci (npr. hipoglikemija i bradikardija) mogu pojaviti kod fetusa i novorođenčeta. Ako je neophodno liječenje blokatorima beta 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, valja kontrolirati uteroplacentarni protok krvi i rast fetusa. U slučaju štetnog učinka na trudnoću ili fetus valja razmotriti druge mogućnosti liječenja. Novorođenčće valja pažljivo pratiti. Simptomi hipoglikemije i bradikardije se općenito očekuju tijekom prva tri dana.

Dojenje Istraživanja na životinjama pokazala su da se nebivolol izlučuje u mlijeko ženki. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Većina beta-blokatora, posebice lipofilne tvari poput nebivolola i njegovih aktivnih metabolita, prelaze u majčino mlijeko, iako u različitom opsegu. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Stoga, majke koje uzimaju nebivolol ne smiju dojiti.

Plodnost Nebivolol nije utjecao na plodnost štakora, osim u dozama koje su nekoliko puta veće od najviše preporučene doze za ljude, kada su uočeni štetni učinci na muške i ženske reproduktivne organe u štakora i miševa. Učinak nebivolola na plodnost u ljudi nije poznat.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

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

Hipertenzija

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

Organski sustav	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$)	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				Angioneurotski edem, preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji		noćne more, depresija		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica, parestezije		sinkopa	
Poremećaji oka		oslabljeni vid		
Srčani poremećaji		bradikardija, zatajenje srca, usporeno AV provođenje/AV blok		
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, (pogoršanje) intermitentne klaudikacije		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	dispneja	bronhospazam		
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	umor, edem			

mjestu primjene				
-----------------	--	--	--	--

Pri uzimanju nekih antagonista beta adrenergičkih receptora zabilježene su i sljedeće nuspojave: halucinacije, psihoze, konfuzija, hladni/cijanotični udovi, Raynaudov fenomen, suhe oči te okulo-mukokutana toksičnost kao kod praktolola.

Kronično zatajenje srca

Podaci o nuspojavama u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca dobiveni su u jednoj placebo 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 moguće, uzročno povezane s primjenom lijeka, dok su to učinila 334 bolesnika koja su primala placebo (31,5%). Najčešće zabilježene nuspojave u skupini koja je primala nebivolol bile su bradikardija i omaglica, koje su se pojavile u oko 11% bolesnika. Za usporedbu, učestalost u bolesnika koji su primali placebo bila je oko 2% odnosno 7%. Zabilježena je sljedeća učestalost nuspojava (postoji barem mogućnost povezanosti s uzimanjem lijeka) koje se smatraju specifičnima za liječenje kroničnog zatajenja srca:

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

Prijavljivanje sumnji na 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED); Internetska stranica: www.halmed.hr

4.9. Predoziranje

Nema raspoloživih podataka o predoziranju Nebiletom.

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

Liječenje U slučaju predoziranja ili preosjetljivosti, bolesnika treba pomno nadzirati i liječiti na odjelu za intenzivnu skrb. Treba kontrolirati razinu šećera u krvi. Apsorpcija ostataka lijeka, kojega još ima u probavnom traktu, može se spriječiti ispiranjem želuca i davanjem aktivnog ugljena i laksativa. Možda će biti potrebno umjetno disanje. Bradikardiju ili opsežne vagusne reakcije treba liječiti davanjem atropina i metilatropina. Hipotenziju i šok treba liječiti primjenom plazme ili nadomjescima plazme te ako ureba, kateholaminima. Učinak beta-blokatora može se suzbiti polaganom intravenskom primjenom izoprenalinklorida s početnom dozom od oko 5 µg/min, ili dobutaminom s početnom dozom od 2,5 µg/min, sve dok se ne postigne potrebni učinak. U refraktornim slučajevima izoprenalin se može kombinirati s dopaminom. Ako se niti time ne postigne željeni učinak, može se razmotriti intravenska primjena glukagona 50-100 µg/kg. Ako ureba, injekciju treba ponoviti u roku od jedan sat i nastaviti - ako je potrebno - intravenskom infuzijom glukagona od 70 µg/kg/h. U ekstremnim slučajevima bradikardije, rezistentne na liječenje, može se ugraditi elektrostimulator srca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: blokatori beta-adrenergičkih receptora, blokatori beta-receptora, selektivni, ATK oznaka: C07AB 12

Mehanizam djelovanja Nebivolol je racemat dvaju enantiomera, SRRR-nebivolola (ili d-nebivolola) i RSSS-nebivolola (ili l-nebivolola). On kombinira dvije farmakološke aktivnosti:

- kompetitivan je i selektivan antagonist beta-receptora: taj učinak pripisuje se SRRR enantiomeru (d-enantiomeru);
- ima blaga vazodilatacijska svojstva, zbog interakcije s putem L-arginin/dušikov oksid.

Farmakodinamički učinci Jednokratne i ponovljene doze nebivolola usporavaju frekvenciju srca i snižavaju 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 sistemni vaskularni otpor. Usprkos smanjenju frekvencije srca, smanjenje minutnog volumena u mirovanju ili tijekom tjelesne aktivnosti može biti ograničeno zbog povećanja udarnog volumena. Klinička važnost tih hemodinamičkih razlika u odnosu na ostale antagoniste beta 1 receptora nije još sasvim utvrđena. U hipertoničara, nebivolol povećava dušikovim oksidom posredovani vaskularni odgovor na acetilkolin (ACh), koji je smanjen u bolesnika s disfunkcijom endotela. U ispitivanju mortaliteta-morbiditeta, koje je kontrolirano placebo, u 2128 bolesnika ≥ 70 godina (medijan dobi 75,2 godine) sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca s ili bez oslabljene ejekcijske frakcije lijeve klijetke (prosječni LVEF: $36 \pm 12,3\%$ sa sljedećom distribucijom: LVEF manji od 35% u 56% bolesnika; LVEF između 35% i 45% u 25% bolesnika i LVEF veći od 45% u 19% bolesnika) nebivolol je nakon prosječno 20 mjeseci praćenja, uz standardnu terapiju značajno produljio vrijeme do pojave smrti ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga (primarni ishod za ocjenu djelotvornosti) sa smanjenjem relativnog rizika od 14% (apsolutno smanjenje 4,2%). To smanjenje rizika razvilo se nakon 6 mjeseci liječenja i održalo se tijekom cijelog trajanja liječenja (medijan trajanja: 18 mjeseci). Učinak nebivolola nije ovisio o dobi, spolu ili ejekcijskoj frakciji lijeve klijetke u populaciji bolesnika koja je bila uključena u ispitivanje. 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. Dostupni neklinički i klinički podaci u hipertenzivnih bolesnika nisu pokazali nepovoljan učinak nebivolola na erektilnu funkciju.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Oba enantiomera nebivolola brzo se apsorbiraju nakon oralne primjene. Na apsorpciju nebivolola ne utječe hrana; nebivolol se može davati neovisno o jelu. Bioraspoloživost pri oralnom uzimanju nebivolola iznosi prosječno 12% kod brzih metabolizatora i gotovo je potpuna kod sporih metabolizatora. U stanju dinamičke ravnoteže i pri istoj dozi, vršna koncentracija nepromijenjenoga nebivolola u plazmi otprilike je 23 puta veća u sporih metabolizatora nego kod brzih metabolizatora. Kad se uzmu u obzir nepromijenjeni lijek

zajedno s aktivnim metabolitima, razlika u vršnim koncentracijama u plazmi iznosi 1,3 do 1,4 puta. Zbog varijacije u brzini metabolizma, dozu Nebileta treba uvijek prilagoditi individualnim potrebama bolesnika: stoga će za spore metabolizatore možda biti potrebne niže doze. Koncentracije u plazmi razmjerne su dozama u rasponu od 1 do 30 mg. Dob ne utječe na farmakokinetiku neбиволола.

Distribucija

U plazmi se oba enantiomera neбиволола pretežito vežu za albumin. S proteinima u plazmi veže se 98,1% SRRR-neбиволола i 97,9% RSSS-neбиволола.

Biotransformacija

Nebivolol se opsežno metabolizira, dijelom u aktivne hidroksimetabolite. Nebivolol se metabolizira alicikličkom i aromatskom hidroksilacijom, N-dealkilacijom i glukuronidacijom; osim toga, stvaraju se glukuronidi hidroksimetabolita. Metabolizam neбиволола aromatskom hidroksilacijom podložan je genetskom oksidacijskom polimorfizmu ovisnom o CYP2D6.

Eliminacija

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

Dinamička ravnoteža neбиволола u plazmi većine osoba (brzi metabolizatori) uspostavlja se u roku od 24 sata, a hidroksimetabolita unutar nekoliko dana. Tjedan dana nakon primjene lijeka 38% doze izlučuje se urinom a 48% stolicom. Urinarno izlučivanje nepromijenjenoga neбиволола manje je od 0,5% doze.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Štetni učinci na reproduktivnu funkciju zabilježeni su samo pri visokim dozama, koje su bile nekoliko puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

polisorbat 80 (E433)

hipromeloza (E464)

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

karmelozanatrij, umrežena (E468)

celuloza, mikrokristalična (E460)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

magnezijev stearat (E470b)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne mjere pri čuvanju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 tableta u PVC/Al blisteru

56 tableta u PVC/Al blisteru

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.

Horvatova 80/A

10020 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-645496675

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. prosinac 2001.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. siječnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

2. listopad 2025.