

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Binevol[®], 5 mg, tablete

INN: nebivolol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg nebivolola (u obliku nebivolol-hidrohlorida).
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat 85,96 mg.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Okrugle, bikonveksne tablete bele boje sa unakrsno utisnutom podeonom linijom sa jedne strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Terapija esencijalne hipertenzije.

Hronična srčana insuficijencija

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Hipertenzija

Odrasli

Dnevna doza je jedna tableta (5 mg nebivolola). Preporučuje se uzimanje tablete svakog dana u isto vreme.

Efekat snižavanja krvnog pritiska se zapaža nakon 1-2 nedelje lečenja. Ponekad se optimalni terapijski efekat postiže tek nakon 4 nedelje.

Kombinacija sa drugim antihipertenzivnim lekovima

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

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučena početna doza kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega je dozom od 2,5 mg dnevno. Ukoliko je potrebno, doza se može povećati na 5 mg dnevno.

Oštećenje funkcije jetre

Podaci o primeni nebivolola kod pacijenata sa insuficijencijom jetre ili oštećenom funkcijom jetre su ograničeni. Zbog toga je primena nebivolola kod ovih pacijenata kontraindikovana.

Stariji pacijenti

Preporučena početna doza kod pacijenata starosti preko 65 godina je 2,5 mg dnevno. Ukoliko je potrebno, dnevna doza se može povećati na 5 mg dnevno. Međutim, s obzirom na to da je iskustvo primene nebivolola kod pacijenata starijih od 75 godina ograničeno, neophodan je oprez i pažljivo praćenje ovih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

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

Hronična srčana insuficijencija

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

Pacijenti bi trebalo da imaju stabilnu hroničnu srčanu insuficijenciju, bez akutnog napada u prethodnih 6 nedelja. Preporučuje se da ordinirajući lekar ima iskustva u lečenju hronične srčane insuficijencije.

Kod pacijenata koji su na terapiji kardiovaskularnim lekovima, uključujući diuretike i/ili digoksin i/ili ACE inhibitore i/ili antagoniste angiotenzina II, doziranje ovih lekova treba stabilizovati dve nedelje pre uvođenja nebivolola.

Početno povećanje doze treba da bude u skladu sa podnošljivošću terapije od strane pacijenta i sprovodi se u intervalima od 1 do 2 nedelje, na sledeći način:

- početna doza od 1,25 mg nebivolola se povećava na 2,5 mg jednom dnevno, zatim na 5 mg jednom dnevno i sve do doze od 10 mg jednom dnevno.

Maksimalna preporučena doza je 10 mg nebivolola jednom dnevno.

Započinjanje terapije i svako povećanje doze treba obavljati pod nadzorom iskusnog lekara, sa praćenjem pacijenta u periodu od najmanje 2 sata nakon uzimanja leka, kako bismo bili sigurni da je klinički status pacijenta stabilan (ovo se posebno odnosi na krvni pritisak, srčanu frekvenciju, poremećaj u sprovodnom sistemu srca, znakove pogoršanja srčane insuficijencije).

Pojava neželjenih događaja kod pacijenta može sprečiti primenu leka u maksimalnoj preporučenoj dozi. Ukoliko je neophodno, postignuta doza se takođe može smanjivati korak po korak i ponovo uvesti, u skladu sa preporukama.

Tokom faze titracije, u slučaju pogoršanja srčane slabosti ili intolerancije na lek, 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 je obično dugotrajna. Ne preporučuje se nagli prekid terapije jer to može dovesti do prolaznog pogoršanja srčane insuficijencije. Ukoliko je neophodno prekinuti terapiju, dozu treba postepeno smanjivati na polovinu od prethodne, u razmaku od nedelju dana.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega s obzirom na to da je maksimalna doza koja se toleriše individualno prilagođena. Nema iskustava kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (koncentracija kreatinina u serumu iznosi ≥ 250 mikromola/l). Iz tog razloga, upotreba nebivolola kod ovih pacijenata se ne preporučuje.

Pacijenti sa oštećenje funkcije jetre

Podaci kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre su ograničeni, te je stoga primena nebivolola kod ovih pacijenata kontraindikovana.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze, pošto se titracija do maksimalno podnošljive doze sprovodi individualno za svakog pacijenta.

Pedijatrijska populacija

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

Način primene:

Oralna upotreba.

Tablete se mogu uzimati uz obrok ili nezavisno od njega.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu nebivolol ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka 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.

Kao što je slučaj i sa ostalim beta-blokatorima, nebivolol je kontraindikovan kod:

- sindroma bolesnog sinusnog čvora srca (SA čvora), uključujući sino-atrijalni blok;
- AV bloka II i III stepena (bez električnog stimulatora-pejsmejкера);
- prisustva anamnestičkih podataka o bronhospazmu ili bronhijalnoj astmi;
- nelečenog feohromocitoma;
- metaboličke acidoze;
- bradikardije (srčana frekvenca < 60 otkucaja/min pre početka terapije);
- hipotenzije (sistolni krvni pritisak < 90 mmHg);
- teških poremećaja periferne cirkulacije.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Videti odeljak 4.8 Neželjena dejstva.

Sledeća navedena upozorenja i mere opreza se odnose na sve beta-adrenergičke antagoniste.

Anestezija

Nastavak lečenja beta-blokatorima smanjuje rizik od aritmija tokom indukcije i intubacije. Ukoliko se beta-blokada prekida, kao deo pripreme za hiruršku intervenciju, primenu beta-adrenergičkih antagonista treba prekinuti najmanje 24 sata ranije.

Treba oprezno postupati sa određenim anestheticima za koje se zna da prouzrokuju depresiju miokarda. Pacijenta bi trebalo zaštititi od reakcije vagusa intravenskom (i.v.) primenom atropina.

Kardiovaskularni sistem

Po pravilu, beta-adrenergičke antagoniste ne bi trebalo primenjivati kod pacijenata sa nelečenom kongestivnom srčanom insuficijencijom, sve dok se njihovo stanje ne stabilizuje.

Kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca, terapiju beta-adrenergičkim antagonistima treba prekidati postepeno, tokom 1-2 nedelje. Ukoliko je neophodno, istovremeno se može započeti supstituciona terapija u cilju sprečavanja nastanka angine pectoris.

Beta-adrenergički antagonisti mogu prouzrokovati bradikardiju: ukoliko se srčana frekvenca smanji ispod 50-55 otkucaja u minutu u mirovanju i/ili ukoliko pacijent prepozna simptome koji ukazuju na bradikardiju, dozu leka treba redukovati.

Beta-adrenergičke antagoniste treba primenjivati sa oprezom:

- kod pacijenata sa poremećajima periferne cirkulacije (*Raynaud*-ova bolest ili sindrom, intermitentne klaukacije) s obzirom na to da 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 vazokonstrikcije koronarnih arterija posredovane alfa receptorima: beta-adrenergički antagonisti mogu povećati broj i trajanje anginoznog napada.

Kombinacija nebivolola sa blokatorima kalcijumskih kanala, kao što su verapamil i diltiazem, sa antiaritmikima klase I, kao i sa antihipertenzivnim lekovima sa centralnim dejstvom se generalno ne preporučuje (za detaljnije objašnjenje videti odeljak 4.5).

Metabolički/Endokrinološki sistem

Nebivolol ne utiče na koncentraciju glukoze u krvi kod dijabetičara. Međutim, oprez je neophodan kod dijabetičara zbog činjenice da nebivolol može maskirati određene simptome hipoglikemije (tahikardija, palpitacije). Beta-blokatori mogu dodatno povećati rizik od teške hipoglikemije kada se uzimaju istovremeno sa derivatima sulfoniluree. Pacijenti oboleli od dijabetesa treba pažljivo da prate koncentraciju šećera u krvi (videti odeljak 4.5).

Beta-blokatori mogu maskirati simptome tahikardije kod hipertireoze. Nagli prekid terapije može pojačati simptome.

Respiratorni sistem

Kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, beta-adrenergičke antagoniste treba oprezno primenjivati jer mogu dovesti do pogoršanja konstrikcije disajnih puteva.

Ostali poremećaji

Pacijenti sa psorijazom u anamnezi mogu uzimati beta-adrenergičke antagoniste samo nakon pažljive procene stanja psorijaze.

Beta-adrenergički antagonisti mogu povećati osetljivost na alergene i otežati anafilaktičke reakcije.

Započinjanje terapije hronične srčane insuficijencije nebivololom zahteva redovno praćenje. Za detalje o doziranju i načinu primene videti odeljak 4.2. Terapija se ne sme prekinuti naglo, osim kada je to jasno indikovano. Za detaljnije informacije videti odeljak 4.2.

Lek Binevol, tablete sadrži laktozu monohidrat.

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 se odnose na sve beta-adrenergičke antagoniste.

Kombinacije koje se ne preporučuju:

Klasa I antiaritmika (hinidin, hidrohinidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): potencira se uticaj na vreme AV sprovođenja i time povećava negativan inotropni efekat (videti odeljak 4.4).

Antagonisti kalcijumskih kanala tipa verapamil/diltiazem: negativni efekat na kontraktilnost i AV sprovođenje. Intravenska primena verapamila kod pacijenata koji su na terapiji beta-blokatorima može izazvati tešku hipotenziju i atrioventrikularni blok (videti odeljak 4.4).

Antihipertenzivni lekovi sa centralnim delovanjem (klonidin, guanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): istovremena primena centralno-delujućih antihipertenziva može pogoršati srčanu insuficijenciju smanjenjem centralnog simpatičkog tonusa (usporenje srčane frekvencije i smanjenje udarnog volumena srca, vazodilatacija) (videti odeljak 4.4). Iznenadni prekid terapije, posebno pre obustave uzimanja beta-blokatora, može povećati rizik od pojave povratne „rebound hipertenzije”.

Kombinacije koje treba primenjivati uz oprez:

Antiaritmici klase III (amjodaron): može se pojačati uticaj na atrio-ventrikularno sprovođenje.

Anestetici - isparljivi halogeni: istovremena upotreba beta adrenergičkih antagonista i anestetika može ublažiti refleksnu tahikardiju i povećati rizik od hipotenzije (videti odeljak 4.4). Kao opšte pravilo važi da bi trebalo izbegavati iznenadni prekid terapije beta-blokatorima. Trebalo bi obavestiti anesteziologa ukoliko pacijent koristi nebivolol.

Insulin i oralni antidijabetesni lekovi: iako nebivolol ne utiče na koncentraciju glukoze u krvi, istovremena upotreba može maskirati neke simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardija). Istovremena upotreba beta-blokatora sa derivatima sulfoniluree može povećati rizik od teške hipoglikemije (videti odeljak 4.4).

Baklofen (miorelaksans), amifostin (primenjuje se kao dodatak antineoplastičnoj terapiji): istovremena primena sa antihipertenzivima može izazvati veći pad krvnog pritiska, zbog čega treba prilagoditi dozu antihipertenziva.

Kombinacije koje se moraju prethodno razmotriti:

Glikozidi digitalisa: istovremena upotreba može produžiti vreme AV sprovođenja. Kliničke studije nebivolola nisu dokazale postojanje kliničke interakcije. Nebivolol ne utiče na kinetiku digoksina.

Antagonisti kalcijumskih kanala dihidropiridinskog tipa (amlodipin, felodipin, lakidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): istovremena upotreba može povećati rizik od hipotenzije, a ne može se isključiti ni povećanje rizika od daljeg pogoršanja funkcije komorske pumpe kod pacijenata sa insuficijencijom srca.

Antipsihotici, antidepresivi (triciklični antidepresivi, barbiturati i fenotiazini): istovremena primena može pojačati hipotenzivno dejstvo beta-blokatora (aditivni efekat).

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

Simpatikomimetici: istovremena upotreba može neutralisati efekat beta-adrenergičkih antagonista. Beta-adrenergiци mogu dovesti do pojačanja alfa-adrenergičke aktivnosti simpatikomimetika sa istovremenim alfa i beta-adrenergičkim efektima (rizik od hipertenzije, teške bradikardije i srčanog bloka).

Farmakokinetičke interakcije:

Kako je u metabolizam nebivolola uključen izoenzim CYP2D6, zbog istovremene upotrebe supstanci koje inhibiraju ovaj enzim, naročito paroksetin, fluoksetin, tioridazin i hinidin, mogu dovesti do povećanja koncentracije nebivolola u plazmi sa povećanjem rizika od izražene bradikardije i neželjenih reakcija.

Istovremena primena cimetidina povećava koncentracije nebivolola u plazmi, bez uticaja na kliničko dejstvo. Istovremena primena ranitidina ne utiče na farmakokinetiku nebivolola. Pod uslovom da se nebivolol uzima uz obrok i antacid između obroka, ove dve terapije mogu biti propisane istovremeno.

Kombinovana upotreba nebivolola i nikardipina blago povećava koncentracije oba leka u plazmi, bez uticaja na kliničko dejstvo. Istovremena upotreba alkohola, furosemda ili hidrohloriazida nije uticala na farmakokinetiku nebivolola. Nebivolol ne remeti farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nebivolol ima farmakološke efekte koji mogu prouzrokovati štetne posledice na trudnoću i/ili fetus/novorodenče. Uopšteno, beta-adrenergički blokatori smanjuju placentalnu perfuziju, što može dovesti do zaostajanja u rastu, intrauterine smrti, abortusa i prevremenog porođaja. Neželjene reakcije (npr. hipoglikemija i bradikardija) se mogu javiti kod fetusa i novorodenčeta. Ukoliko je lečenje beta-adrenergičkim blokatorima neophodno, preporuka je da se primenjuju beta 1-selektivni blokatori.

Nebivolol ne treba uzimati tokom trudnoće ukoliko nije neophodno. Ukoliko se proceni da je lečenje nebivololom neophodno, mora se redovno pratiti uteroplacentalni protok krvi i fetalni rast. U slučaju pojave štetnog dejstva na trudnoću ili fetus treba uzeti u obzir uvođenje alternativne terapije. Novorodenče treba pažljivo pratiti, s obzirom na to da se simptomi hipoglikemije i bradikardije očekuju u prva 3 dana života.

Plodnost

Nebivolol nije imao uticaja na plodnost pacova, osim pri dozama koje su nekoliko puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude, kada su primećeni neželjeni efekti na reproduktivne organe mužjaka i ženki pacova i miševa. Uticaj nebivolola na plodnost kod ljudi je nepoznat.

Dojenje

Studije sprovedene na životinjama su pokazale da se nebivolol izlučuje u mleko, ali nije poznato da li se ovaj lek izlučuje u humano mleko. Većina beta-blokatora, naročito lipofilni kao što je nebivolol i njegovi aktivni metaboliti, prolaze u majčino mleko ali u različitim stepenima koji mogu varirati. Rizik za novorodenčad/odojčad ne može biti isključen. Iz navedenih razloga, majke koje primaju nebivolol ne treba da doje.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Farmakodinamske studije su dokazale da nebivolol ne utiče na psihomotorne funkcije. Prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama treba uzeti u obzir moguću pojavu vrtoglavice i umora.

4.8. Neželjene reakcije

Neželjene reakcije su prikazane posebno za hipertenziju i hroničnu srčanu insuficijenciju zbog rizika u pridruženim bolestima.

Hipertenzija

Prijavljene neželjene reakcije, koje su u većini slučajeva blagog do umerenog intenziteta, prikazane su tabelarno, klasifikovane prema sistemima organa i učestalosti:

Klasa sistema organa	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$)	Veoma retko ($\leq 1/10\ 000$)	Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji imunskog sistema				angioneurotski edem, preosetljivost
Psihijatrijski poremećaji		noćne more (košmari), depresija		
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, vrtoglavica, parestezija		sinkopa	
Poremećaji oka		oštećenje vida		
Kardiološki poremećaji		bradikardija, srčana insuficijencija, usporeno AV sprovođenje/AV blok		
Vaskularni poremećaji		hipotenzija, (povećanje) intermitentne klaudikacije		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	dispneja	bronhospazam		
Gastrointestinalni poremećaji	konstipacija, nauzeja, dijareja	dispepsija, flatulencija, povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, eritematozni osip	pogoršanje psorijaze	urtikarija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		impotencija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	umor, edem			

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene pri upotrebi pojedinih beta-blokatora: halucinacije, psihoze, stanje konfuzije, hladni/cijanotični ekstremiteti, *Raynaud*-ov fenomen, suve oči i okulo-mukokutana toksičnost kao kod praktolola.

Hronična insuficijencija srca

Podaci o neželjenim reakcijama kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom su uzeti iz jedne placebo kontrolisane kliničke studije, koja je uključivala 1067 pacijenata koji su uzimali nebivolol i 1061 pacijenta koji su dobijali placebo. U ovoj studiji, neželjena dejstva koja se mogu povezati sa upotrebom leka je ukupno prijavilo 449 pacijenata (42,1%), u odnosu na 334 pacijenta (31,5%) koji su dobijali placebo. Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod nebivolol grupe su bile bradikardija i vrtoglavica, prisutne kod približno 11% pacijenata. Kod pacijenata koji su primali placebo bradikardija se javila kod oko 2%, a vrtoglavica kod oko 7%.

Sledeći slučajevi su prijavljeni kao neželjena dejstva (najverovatnije povezana sa lekom) koja se smatraju posebno relevantnim u terapiji hronične srčane insuficijencije:

- Pogoršanje srčane slabosti nastalo kod 5,8% pacijenata tokom terapije nebivololom u poređenju sa 5,2% pacijenata koji su primali placebo;
- Posturalna hipotenzija je prijavljena od strane 2,1% pacijenata tokom terapije nebivololom u poređenju sa 1,0% pacijenata koji su primali placebo;
- Intolerancija na lek se javila kod 1,6% pacijenata tokom terapije nebivololom u poređenju sa 0,8% pacijenata koji su dobijali placebo;
- Atrioventrikularni blok (AV) blok I stepena se javio kod 1,4% pacijenata tokom terapije nebivololom u poređenju sa 0,9% pacijenata koji su dobijali placebo;
- Edem donjih ekstremiteta je prijavljen od strane 1,0% pacijenata tokom terapije nebivololom u poređenju sa 0,2% pacijenata koji su dobijali 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 držati pod stalnim nadzorom i lečiti ih u jedinicama intenzivne nege. Treba pratiti koncentracije glukoze u krvi. Resorpcija ostatka leka još uvek prisutnog u

gastrointestinalnom traktu može se sprečiti gastričnom lavažom, primenom aktivnog uglja i laksativa. Može biti neophodna veštačka ventilacija. Bradikardiju ili prekomernu vagusnu reakciju treba lečiti atropinom ili metilatropinom. Hipotenziju i šok treba lečiti primenom plazme ili zamenom za plazmu, a ukoliko je neophodno, kateholaminima. Efekat beta-blokatora se može neutralisati sporom intravenskom (i.v.) primenom izoprenalin hidrohlorida, sa početnom dozom oko 5 mikrograma/minut ili dobutamina, sa početnom dozom od 2,5 mikrograma/minut, do postizanja željenog efekta. U slučajevima gde izostaje odgovor na ovu terapiju, izoprenalin se može kombinovati sa dopaminom. Ukoliko ni tada ne dođe do željene reakcije, razmotriti intravensku (i.v.) primenu glukagona 50-100 mikrograma/kg. Ukoliko je neophodno, injekciju treba ponoviti u toku jednog sata i nastaviti, po potrebi, sa intravenskom (i.v.) infuzijom glukagona 70 mikrograma/kg/h. Kod ekstremnih slučajeva bradikardije rezistentne na terapiju, može se ugraditi pejsmejker.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Blokatori beta-adrenergičkih receptora, blokatori beta-receptora, selektivni

ATC šifra: C07AB12

Nebivolol je racemat sastavljen od dva enantiomera, SRRR-nebivolola (d-nebivolol) i od RSSS-nebivolola (l-nebivolol). On objedinjuje kombinaciju dve farmakološke aktivnosti:

- kompetitivni i selektivni antagonista beta-receptora: ovaj efekat je povezan sa SRRR enantiomerom (d-enantiomer);
- blaga vazodilatatorna aktivnost kao rezultat interakcije sa metaboličkim putem L-arginin/azot oksid.

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

U terapijskim dozama, nebivolol ne deluje antagonistički na alfa-adrenergičke receptore.

Tokom akutnog i hroničnog lečenja nebivololom kod hipertenzivnih pacijenata je smanjena sistemska vaskularna rezistencija. Uprkos smanjenju srčane frekvencije, smanjenje minutnog volumena u mirovanju i za vreme fizičke aktivnosti može biti ograničeno zbog povećanja udarnog volumena. Klinički značaj ovih hemodinamskih razlika u poređenju sa drugim beta₁ blokatorima nikada nije u potpunosti utvrđen.

Kod hipertenzivnih pacijenata, nebivolol povećava azot-oksidom posredovan vaskularni odgovor na acetilholin, koji je smanjen kod pacijenata sa disfunkcijom endotela.

U placebom kontrolisanoj studiji u kojoj je ispitivan mortalitet i morbiditet na 2128 pacijenata starosti ≥ 70 godina (prosek godina 75,2) sa stabilnom hroničnom insuficijencijom srca sa ili bez umanjena ejeckione 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 veće od 45% kod 19% pacijenata) nakon prosečno 20 meseci praćenja, uz upotrebu nebivolola, kao dodatak standardnoj terapiji, značajno je produženo vreme do nastanka smrtnog ishoda ili do hospitalizacije usled kardiovaskularnih uzroka (primarni parametar praćenja efikasnosti) sa smanjenjem relativnog rizika za 14% (apsolutno smanjenje za 4,2%). Ovo smanjenje rizika se vidi nakon 6 meseci lečenja i održalo se sve vreme trajanja terapije (medijana trajanja: 18 meseci). Efekat nebivolola je bio nezavisan od uzrasta, pola ili ejeckione frakcije leve komore ispitivane populacije. Benefit u pogledu smanjenja mortaliteta usled svih uzroka nije dostigao statistički značaj u poređenju sa placebom (apsolutno smanjenje: 2,3%).

Primećeno je smanjenje broja iznenadne smrti kod pacijenata lečenih nebivololom (4,1% u odnosu na 6,6%, relativno smanjenje za 38%).

U *in vitro* i *in vivo* eksperimentima na životinjama pokazano je da nebivolol nema intrinzičku simpatomimetičku aktivnost kao i da u farmakološkim dozama ne utiče na stabilizaciju membrane.

Kod zdravih ispitanika, nebivolol nema značajan efekat na maksimalni kapacitet u naporu ili na izdržljivost.

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Oba enantiomera nebivolola se veoma brzo resorbuju nakon oralne upotrebe. Hrana ne utiče na resorpciju nebivolola, tako da se lek može uzimati uz obrok ili nezavisno od njega.

Nebivolol se u velikoj meri metaboliše, delimično na aktivne hidroksilne metabolite. Lek se metaboliše alicikličnom i aromatičnom hidroksilacijom, N-dealkilacijom kao i glukuronidacijom; dodatno se formiraju glukuronidi hidroksilnih metabolita. Metabolizam nebivolola aromatičnom hidroksilacijom je podložan CYP2D6 zavisnom genetskom oksidativnom polimorfizmu. Bioraspoloživost nakon oralne upotrebe nebivolola je u proseku 12% kod osoba koje brzo metabolišu lek, a praktično je potpuna kod osoba koje sporo metabolišu lek. U stanju dinamičke ravnoteže pri istom doznom nivou, maksimalna koncentracija nepromenjenog nebivolola u plazmi je oko 23 puta veća kod osoba koje sporo metabolišu lek u odnosu na one koje ga brzo metabolišu. Kada se uzmu u obzir nepromenjeni lek i aktivni metaboliti, razlika u maksimalnim koncentracijama u plazmi je 1,3 do 1,4 puta. Zbog razlika u brzini metabolizma, doza nebivolola uvek treba da bude usklađena sa individualnim zahtevima pacijenta: osobe koje sporo metabolišu lek zbog toga mogu zahtevati manje doze.

Kada se radi o osobama koje brzo metabolišu lek, poluvreme eliminacije nebivolol enantiomera u proseku iznosi 10 sati, dok je u slučaju sporog metabolizma poluvreme eliminacije duže 3-5 puta. Kod osoba koje brzo metabolišu lek, nivoi RSSS-enantiomera u plazmi su blago povećani u odnosu na SRRR-enantiomer, dok je u slučaju sporog metabolizma ova razlika veća. Kod osoba koje brzo metabolišu lek, poluvreme eliminacije hidroksimetabolita za oba enantiomera u proseku iznosi 24 sata, dok je kod osoba koje sporo metabolišu lek poluvreme eliminacije oko 2 puta duže.

Stanje ravnoteže nivoa 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.

Koncentracije leka u plazmi su proporcionalne dozi u rasponu od 1 i 30 mg. Na farmakokinetiku nebivolola ne utiču godine života pacijenta.

U plazmi, oba enantiomera nebivolola su prvenstveno vezana za albumin.

Vezivanje za proteine plazme iznosi 98,1% za SRRR-nebivolol i 97,9% za RSSS-nebivolol.

Nedelju dana nakon primene leka, 38% unete doze se izlučuje urinom i 48% fecesom. Izlučivanje nepromenjenog nebivolola putem urina je manje od 0,5% unete doze.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na postojanje povećanog rizika za ljude na osnovu rezultata konvencionalnih studija genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti i karcinogenosti. Neželjena dejstva na reproduktivnu funkciju zabeležena su samo pri velikim dozama, koje su nekoliko puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude (videti odeljak 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat

Krospovidon (Tip A)

Poloksamer 188

Povidon K-30

Celuloza, mikrokristalna

Magnezijum–stearat;

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: PVC/PE/PVDC/Al blister sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera od po 10 tableta (ukupno 30 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

PHARMASWISS D.O.O. BEOGRAD
Batajnički drum 5A, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

002035048 2025

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

Datum prve dozvole: 05.10.2009.

Datum obnove dozvole: 18.03.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2026.