

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **I. IME LEKA**

Binevol® Plus, 5 mg + 25 mg, film tablete

INN: nebivolol, hidrohloriazid

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna film tableta sadrži 5 mg nebivolola (u obliku nebivolol-hidrohlorida) i 25 mg hidrohloriazida. Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: jedna tableta sadrži 136,29 mg laktoze, monohidrat (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne film tablete veličine 9,2 mm, svetlo žute boje, sa oznakom „525” utisnutom na jednoj strani.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Terapija esencijalne hipertenzije.

Lek Binevol Plus, 5 mg + 25 mg, film tableta, je fiksna kombinacija koja je indikovana kod pacijenata čiji je krvni pritisak odgovarajuće kontrolisan sa 5 mg nebivolola i 25 mg hidrohloriazida koji se istovremeno primenjuju.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### **Doziranje**

*Odrasli:*

Lek Binevol Plus, film tableta, 5 mg + 25 mg, je indikovano kod pacijenata čiji se krvni pritisak, dokazano, može odgovarajuće kontrolisati sa 5 mg nebivolola i 25 mg hidrohloriazida, kada se istovremeno primenjuju.

Doza je jedna tableta (5 mg + 25 mg) dnevno, najbolje u isto vreme svakog dana. Tablete se mogu uzeti uz obrok.

*Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom*

Lek Binevol Plus ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega (videti odeljke 4.3 i 4.4).

#### *Pacijenti sa insuficijencijom jetre*

Podaci kod pacijenata sa insuficijencijom jetre ili oštećenom funkcijom jetre su ograničeni. Iz tih razloga je primena leka Binevol Plus kod ovih pacijenata kontraindikovana.

#### *Starije osobe*

S obzirom na ograničena iskustva kod pacijenata starijih od 75 godina, neophodan je oprez i ovi pacijenti se moraju pažljivo pratiti.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nisu sprovedene studije kod dece i adolescenata. Zbog toga se ne preporučuje primena kod dece i adolescenata.

#### **Način primene:**

Oralna upotreba.

Tablete se mogu uzeti uz obrok.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Preosetljivost na druge supstance derivate sulfonamida (budući da je hidrohlortiazid derivat sulfonamida).
- Insuficijencija jetre ili oštećenje funkcije jetre.
- Anurija, teška renalna insuficijencija (klirens kreatinina <30 mL/min).
- Akutna srčana insuficijencija, kardiogeni šok ili epizode srčane dekompenzacije koje zahtevaju i.v. inotropnu terapiju.
- Sindrom bolesnog sinusa uključujući sinoatrijalni blok.
- AV blok, II i III stepena (bez pejsmejkera).
- Bradikardija (srčana frekvencija <60 otkucaja/min pre početka terapije).
- Hipotenzija (sistolni krvni pritisak <90 mmHg).
- Teški poremećaji periferne cirkulacije.
- Bronhospazam i bronhijalna astma u anamnezi.
- Nelečeni feohromocitom.
- Metabolička acidoza.
- Refraktarna hipokalemija, hiperkalcemija, hiponatremija i simptomatska hiperurikemija.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Sva upozorenja koja se odnose na pojedinačne aktivne supstance, kao što je dole navedeno, odnose se i na fiksnu kombinaciju leka Binevol Plus (videti i odeljak 4.8).

#### Nebivolol

Sledeća upozorenja i mere opreza se odnose na beta-adrenergičke antagoniste u opštem smislu.

### *Anestezija*

Nastavak lečenja beta blokatorima smanjuje rizik od aritmija tokom indukcije i intubacije. Ukoliko se beta-blokada prekida, kao deo pripreme za operaciju, beta-adrenergičke antagoniste trebalo bi isključiti iz terapije najmanje 24 sata ranije.

Treba oprezno postupati sa određenim anestetima za koje se zna da prouzrokuju depresiju miokarda. Pacijenta bi trebalo zaštititi od vagusne reakcije intravenskom primenom atropina.

### *Kardiovaskularni sistem*

Po pravilu, beta-adrenergičke antagoniste ne bi trebalo davati pacijentima sa nelečenom kongestivnom srčanom insuficijencijom (KSI), osim ukoliko im stanje nije stabilizovano.

Kod pacijenata sa ishemijskim oboljenjem srca, terapiju beta-adrenergičkim antagonistima treba postepeno smanjivati, tj. tokom 1-2 nedelje. Ako je potrebno, terapiju drugim lekom bi trebalo započeti u isto vreme da bi se sprečilo pogoršanje angine pektoris.

Beta-adrenergički antagonisti mogu prouzrokovati bradikardiju: ukoliko srčana frekvencija u mirovanju padne ispod 50-55 otkucaja u minutu i/ili ukoliko pacijent oseti simptome bradikardije, trebalo bi smanjiti dozu.

Beta-adrenergičke antagoniste treba primenjivati sa oprezom:

- kod pacijenata sa poremećajima periferne cirkulacije (*Raynaud*-ova bolest ili sindrom, intermitentne klaudikacije) 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.
- kod pacijenata sa *Prinzmetal*-ovom anginom, zbog vazokonstrukcije koronarnih arterija posredovane alfa receptorima: beta-adrenergički antagonisti mogu povećati broj i trajanje anginoznog napada.

Kombinacija neivolola sa blokatorima kalcijumskih kanala, kao što su verapamil i diltiazem, sa antiaritmikima I grupe, kao i sa centralno delujućim antihipertenzivima se generalno ne preporučuje, za detaljnije objašnjenje pogledati odeljak 4.5.

### *Metabolički/endokrini sistem*

Nebivolol ne utiče na nivo glukoze u krvi kod pacijenata sa dijabetesom. Međutim, neophodan je oprez kod ove grupe pacijenata zbog činjenice da neivolol može maskirati određene simptome hipoglikemije (tahikardija, palpitacije).

Beta-adrenergički 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 bi trebalo koristiti uz oprez, s obzirom na to da može doći do izraženije konstrukcije disajnih puteva.

### *Ostalo*

Pacijenti sa psorijazom u istoriji bolesti mogu koristiti beta-adrenergičke antagoniste samo nakon pažljivog razmatranja.

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

## Hidrohlortiazid

### *Oštećena funkcija bubregae*

Potpuna korist od tiazidnih diuretika se može postići samo ako je funkcija bubrega nenarušena. Kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega, tiazidi mogu povećati azotemiju. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može se razviti kumulativni efekat ove supstance. Ukoliko postane evidentno progresivno oštećenje bubrega, što se vidi po povećanju neproteinskog azota, neophodno je pažljivo, ponovo proceniti neophodnost terapije, sa mogućnošću prekidanja terapije diureticima.

### *Metabolički i endokrini efekti*

Terapija tiazidima može da naruši toleranciju glukoze. Može biti neophodno prilagođavanje doze insulina ili oralnih antidijabetika (videti odeljak 4.5). Tokom terapije tiazidima se može ispoljiti latentni dijabetes melitus.

Povećanje vrednosti holesterola i triglicerida može biti povezano sa terapijom tiazidnim diureticima. Terapija tiazidima može dovesti do hiperurikemije i/ili gihta kod nekih pacijenata.

### *Elektrolitni disbalans*

Kod svih pacijenata koji primaju terapiju diureticima bi trebalo u odgovarajućim intervalima određivati koncentraciju elektrolita u serumu.

Tiazidi, uključujući hidrohlortiazid, mogu izazvati disbalans tečnosti ili elektrolita (hipokalemija, hiponatremija i hipohlorična alkalozia). Znaci koji upozoravaju na disbalans tečnosti ili elektrolita su suva usta, žeđ, slabost, letargija, vrtoglavica, uznemirenost, bolovi i grčevi u mišićima, mišićni zamor, hipotenzija, oligurija, tahikardija, i gastrointerstinalni poremećaji kao što su mučnina i povraćanje.

Rizik od hipokalemije je najveći kod pacijenata sa cirozom jetre, kod pacijenata koji imaju obilnu diurezu, kod pacijenata koji oralno unose neadekvatne količine elektrolita i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju kortikosteroide ili ACTH (videti odeljak 4.5). Pacijenti sa sindromom produženog QT intervala, bilo kongenitalnim ili jatrogenim, su posebno u visokom riziku od hipokalemije. Hipokalemija povećava kardiotoksičnost glikozida digitalisa i rizik od srčanih aritmija. Kod pacijenata koji su pod rizikom od hipokalemije, je potrebno češće kontrolisanje nivoa kalijuma u plazmi, počevši nedelju dana od započinjanja terapije.

Kod edematoznih pacijenata, tokom toplog vremena, može nastati diluciona hiponatremija. Deficit hlorida je generalno blag i obično ne zahteva terapiju.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcijuma urinom i mogu uzrokovati prolazni i blag porast serumskog kalcijuma, a pri odsustvu poznatih poremećaja metabolizma kalcijuma. Izražena hiperkalcemija može biti znak prikrivenog hiperparatireoidizma. Pre sprovođenja testova za ispitivanje funkcije paratiroidne žlezde trebalo bi prekinuti terapiju tiazidima.

Pokazano je da tiazidi povećavaju urinarnu ekskreciju magnezijuma, što može da dovede do hipomagnezije.

### *Eritemski lupus*

Prijavljeno je pogoršanje ili aktivacija sistemskog eritemskog lupusa, uz primenu tiazida.

### *Antidoping testovi*

Hidrohlortiazid, koji se nalazi u ovom leku, može izazvati pozitivne analitičke rezultate na antidoping testovima.

### *Ostalo*

Reakcije preosetljivosti se mogu javiti kod pacijenta sa ili bez alergije ili bronhijalne astme u anamnezi.

U retkim slučajevima su prijavljivane reakcije fotosenzitivnosti prilikom upotrebe tiazidnih diuretika (videti odeljak 4.8). Ukoliko reakcija fotosenzitivnosti nastane tokom terapije, preporučuje se prekid terapije. Ukoliko se nastavak terapije smatra neophodnim, preporučuje se zaštita izloženih delova kože od sunca ili veštačkih izvora UVA zračenja.

### *Proteinski vezan jod*

Tiazidi mogu da smanje nivoe proteinski vezanog joda u serumu, bez znakova poremećaja tiroidne funkcije.

### *Akutna miopija i glaukom zatvorenog ugla*

Hidrohlortiazid, sulfonamid, može da izazove idiosinkratsku reakciju, koja dovodi do akutne prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. U simptome ove bolesti spadaju akutni početak smanjene oštine vida ili bol u oku, i tipično se javlja u roku od nekoliko sati ili nedelja od početka uzimanja ove terapije. Nelečeni akutni glaukom zatvorenog ugla može da dovede do trajnog gubitka vida. Primarna terapija podrazumeva obustavljanje hidrohlortiazida što je moguće pre. Može se ukazati potreba da se razmisli o brzom medikamentoznoj ili hirurškoj terapiji ukoliko se intraokularni pritisak ne stavi pod kontrolu. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu da uključe istoriju alergije na sulfonamide ili penicilin.

### Kombinacija nebivolol + hidrohlortiazid

Dodatno uz upozorenja koja se odnose na monokomponente, sledeća upozorenja važe za lek Binevol Plus.

### *Intolerancija galaktoze, nedostatak Lapp laktaze, glukozno-galaktozna malapsorpcija*

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

### Farmakodinamske interakcije:

#### *Nebivolol*

Sledeće interakcije se odnose na sve beta-adrenergičke antagoniste.

### Kombinacije koje se ne preporučuju

*Antiaritmici I grupe (hinidin, hidrokinidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon):* potencira se uticaj na vreme AV sprovođenja i time povećava negativni 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 dovesti do izražene hipotenzije i AV bloka (videti odeljak 4.4).

*Antihipertenzivni lekovi koji deluju centralno (klonidin, guanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin):* istovremena primena centralno delujućih antihipertenziva može pogoršati srčanu insuficijenciju

smanjenjem centralnog simpatičkog tonusa (usporenje srčanog ritma i smanjenje udarnog volumena srca, vazodilatacija) (videti odeljak 4.4). Iznenadni prekid terapije, posebno pre obustave beta blokatora, može povećati rizik od pojave povratne (engl. *rebound*) hipertenzije.

#### Kombinacije koje treba primenjivati uz oprez

*Antiaritmici III grupe (amjodaron):* potencira se uticaj na vreme AV sprovođenja.

*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 lek Binevol Plus.

*Insulin i oralni antidiabetici:* iako nebivolol ne utiče na nivo glukoze u krvi, istovremena upotreba može maskirati neke simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardija).

#### 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 digitalisa.

*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 sniženje pritiska prouzrokovano nebivololom.

*Simpatomimetici:* istovremena primena može neutralisati efekat beta-adrenergičkih antagonista. Beta-adrenergiци mogu dovesti do pojačanja alfa-adrenergičke aktivnosti simpatomimetika sa istovremenim alfa i beta-adrenergičkim efektima (rizik od hipertenzije, teška bradikardija i srčani blok).

#### *Hidrohlortiazid*

Moguće interakcije vezane za hidrohlortiazid:

#### Kombinacije koje se ne preporučuju

*Litijum:* Tiazidi smanjuju renalni klirens litijuma i mogu dovesti do povećanog rizika od toksičnosti litijuma ukoliko se koriste u kombinaciji sa hidrohlortiazidom. Zato se upotreba leka Binevol Plus sa litijumom ne preporučuje. Ukoliko se takva kombinacija pokaže kao neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje nivoa litijuma u serumu.

*Lekovi koji deluju na nivo kalijuma:* Efekat gubitka kalijuma, posredovan hidrohlortiazidom (videti odeljak 4.4) može biti potenciran istovremenom primenom drugih lekova koji dovode do gubitka kalijuma i hipokalemije (npr. ostali diuretici koji ne štede kalijum, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin,

karbenoksalon, penicilin G natrijum ili derivati salicilne kiseline). Za to se istovremena upotreba ovih lekova ne preporučuje.

#### Kombinacije kod kojih je neophodan oprez pri primeni

*Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL):* NSAIL (odnosno acetilsalicilna kiselina (>3 g/dnevno), inhibitori COX-2 enzima i neselektivni NSAIL) mogu smanjiti antihipertenzivni efekat tiazidnih direktika.

*Soli kalcijuma:* Tiazidni diuretici mogu povećati nivo kalcijuma u serumu zbog smanjene ekskrecije. Ukoliko se moraju propisati suplementi kalcijuma, nivo kalcijuma u serumu se mora pratiti i na osnovu toga prilagođavati doziranje kalcijuma.

*Glikozidi digitalisa:* Tiazidima izazvana hipokalemija ili hipomagnezemija, može da ubrza nastanak aritmija izazvanih digitalisom.

*Lekovi na koje utiče poremećaj nivoa kalijuma u serumu:* Preporučljivo je periodično praćenje nivoa kalijuma u serumu i EKG kada se lek Binevol Plus primenjuje sa lekovima na koje utiče poremećaj nivoa kalijuma u serumu (npr. glikozidi digitalisa i antiaritmici) i sa lekovima koji dovode do *torsades de pointes* (ventrikularna tahikardija), uključujući neke antiaritmike, budući da je hipokalemija predisponirajući faktor za razvoj *torsades de pointes*:

- antiaritmici Ia grupe (npr. hinidin, hidrohinidin, dizopiramid).
- antiaritmici III grupe (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, hlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol).
- drugi lekovi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.).

*Nedepolarizujući relaksansi skeletnih mišića (npr. tubokurarin):* Hidrohlortiazid može potencirati efekat nedepolarizujućih relaksanasa skeletnih mišića.

*Antidijabetici (oralni antidijabetici i insulin):* Terapija tiazidima može da utiče na toleranciju glukoze. Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika (videti odeljak 4.4).

*Metformin:* Metformin treba koristiti sa oprezom zbog rizika od laktatne acidoze koja može biti izazvana potencijalnim poremećajem bubrežne funkcije koji je povezan sa upotrebom hidrohlortiazida.

*Beta blokatori i diazoksid:* Tiazidi mogu povećati hiperglikemijski efekat beta blokatora, osim neбиволола i diazoksida.

*Presorni amini (npr. noradenalin):* Efekat presornih amina može biti smanjen.

*Lekovi za terapiju gihta (probenecid, sulfipirazon i alopurinol):* Može biti potrebno prilagođavanje doze urikozuričnih lekova budući da hidrohlortiazid može povećati nivo mokraćne kiseline u serumu. Može biti potrebno povećanje doze probenecida ili sulfipirazona. Istovremena primena tiazida može povećati incidencu reakcija preosetljivosti na alopurinol.

*Amantadin:* Tiazidi mogu da povećaju rizik od neželjenih dejstava izazvanih amantadinom.

*Salicilati:* Hidrohlortiazid može da poveća toksični efekat visokih doza salicilata na centralni nervni sistem.

*Ciklosporin:* Istovremena primena sa ciklosporinom može da poveća rizik od hiperurikemije i komplikacija gihta.

*Jodna kontrastna sredstva:* U slučaju dehidracije izazvane diureticima, povećan je rizik od akutne renalne insuficijencije, posebno ako se primaju visoke doze jodnih kontrasta. Pacijente treba rehidrirati pre njihove primene.

*Moguće interakcije koje se odnose i na nebivolol i na hidrohloriazid*

*Kombinacije koje je potrebno prethodno razmotriti*

*Drugi antihipertenzivni lekovi:* može doći do aditivnog hipotenzivnog efekta ili potenciranja dejstva tokom upotrebe sa drugim antihipertenzivnim lekovima.

*Antipsihotici, triciklični antidepresivi, barbiturati, narkotici i alkohol:* istovremena primena leka Binevol Plus sa ovim lekovima može da pojača hipotenzivni efekat i/ili da dovede do posturalne hipotenzije.

*Farmakokinetičke interakcije:*

*Nebivolol*

S obzirom na to da u metabolizmu nebivolola učestvuje izoenzim CYP2D6, istovremena primena supstanci koje inhibiraju ovaj enzim, naročito paroksetin, fluoksetin, tioridazin i kinidin, može dovesti do povećanja nivoa koncentracije nebivolola u plazmi što je povezano sa povećanim rizikom od izražene bradikardije i neželjenih događaja.

Istovremena primena nebivolola sa cimetidinom povećava nivo nebivolola u plazmi, bez promena u kliničkim efektima. Istovremena primena sa ranitidinom nije uticala na farmakokinetiku nebivolola. Pod uslovom da se lek Binevol Plus uzima uz obrok i antacid između obroka, ova dva leka mogu biti propisana istovremeno.

Kombinovanje nebivolola sa nikardipinom blago povećava nivoe oba leka u plazmi, bez uticaja na kliničko dejstvo. Istovremena primena alkohola, furosemida i hidrohloriazida nije uticala na farmakokinetiku nebivolola. Nebivolol ne utiče na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina.

*Hidrohloriazid*

Resorpcija hidrohloriazida se može smanjiti u prisustvu anjonskih jonoizmenjivačkih smola (npr. *holestiramin i holestipol smole*).

*Citotoksični lekovi:* Pri istovremenoj upotrebi hidrohloriazida i citotoksičnih lekovi (npr. ciklofosfamid, fluorouracil, metotreksat) može se očekivati povećana toksičnost koštane srži (posebno granulocitopenija).

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o upotrebi leka Binevol Plus kod trudnica. Studije na životinjama, sprovedene odvojeno za obe aktivne supstance, ne daju dovoljno podataka za procenu uticaja kombinacije nebivolola i hidrohloriazida na reprodukciju (videti odeljak 5.3).

#### *Nebivolol*

Nema dovoljno podataka o upotrebi nebivolola tokom trudnoće kod ljudi da bi se odredila njegova moguća štetnost. Mada, nebivolol može imati štetne efekte na trudnoću i/ili fetus/novorodenče, što je u skladu sa njegovim farmakološkim dejstvom. Uopšteno, beta blokatori smanjuju placentarnu perfuziju, što može dovesti do zastoja u rastu, intrauterine smrti ploda, abortusa ili prevremenog porođaja. Neželjena dejstva (npr. hipoglikemija i bradikardija) se mogu javiti kod fetusa i novorođenčeta. Ukoliko je lečenje beta-adrenergičkim blokatorima neophodno, preporuka je da se primenjuju beta-1 selektivni blokatori.

Nebivolol ne treba primenjivati za vreme trudnoće ukoliko nije očigledno neophodno. Ukoliko se smatra da je lečenje nebivololom neophodno, trebalo bi pratiti uteroplacentalni protok krvi i fetalni rast. U slučaju pojave štetnog dejstva na trudnoću ili fetus treba uzeti u obzir alternativnu terapiju. Novorođenče treba pažljivo pratiti, s obzirom na to da se simptomi hipoglikemije i bradikardije očekuju u prva 3 dana života.

#### *Hidrohloriazid*

Iskustva sa primenom hidrohloriazida tokom trudnoće, posebno tokom prvog trimestra, su ograničena. Nije bilo dovoljno studija na životinjama.

Hidrohloriazid prolazi kroz placentu. Na osnovu mehanizma dejstva, upotreba hidrohloriazida tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće može ugroziti fetoplacentalnu perfuziju i može izazvati fetalnu i neonatalnu žuticu, elektrolitni disbalans i trombocitopeniju.

Hidrohloriazid ne treba koristiti za gestacijske edeme, gestacijsku hipertenziju ili preeklampsiju zbog rizika od smanjenja volumena plazme i placentalne hipoperfuzije bez povoljnog efekta na tok bolesti.

Hidrohloriazid ne treba koristiti za terapiju esencijalne hipertenzije kod trudnica osim u retkim situacijama kada se druge terapije ne mogu koristiti.

### Dojenje

Nije poznato da li se nebivolol izlučuje u humano mleko. Studije na životinjama su pokazale da se nebivolol ekskretuje u mleko. Većina beta blokatora, naročito oni lipofilni kao što je nebivolol i njegovi aktivni metaboliti, prolaze u mleko ali u različitom stepenu. Hidrohloriazid se izlučuje u humano mleko u malim količinama. Tiazidi primenjeni u visokim dozama, izazivajući intenzivnu diurezu, mogu da spreče stvaranje mleka. Ne preporučuje se upotreba leka Binevol Plus tokom dojenja. Ako se lek Binevol Plus koristi tokom dojenja, treba koristiti što je moguće nižu dozu.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije koje su ispitivale uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima u rukovanja mašinama. Međutim, prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama treba uzeti u obzir da se povremeno mogu javiti vrtoglavica i zamor kada se uzima antihipertenzivna terapija.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su prikazana posebno za svaku aktivnu supstancu.

##### Nebivolol

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

| Klasifikacija sistema organa                        | Često (≥1/100 do <1/10)              | Povremeno (≥1/1000 do ≤1/100)   | Veoma retko (≤1/10000) | Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka) |
|---|--------------------------------------|---|------------------------|---|
| Poremećaji imunskog sistema                         |                                      |   |                        | angioneurotski edem, preosetljivost                           |
| Psihijatrijski poremećaji                           |                                      | košmari, depresija  |                        |   |
| Poremećaji nervnog sistema                          | glavobolja, vrtoglavica, parestezija |   | Sinkopa                |   |
| Poremećaji oka                                      |                                      | oštećen vid   |                        |   |
| Kardiološki poremećaji                              |                                      | bradikardija, srčana insuficijencija, usporeno AV sprovođenje/AV blok |                        |   |
| Vaskularni poremećaji                               |                                      | hipotenzija (povećanje) intermitentne klaudikacije                    |                        |   |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | dispnea                              | bronhospazam  |                        |   |
| Gastrointestinalni poremećaji                       | konstipacija, nauzeja, dijareja      | dispepsija, flatulencija, povraćanje                                  |                        |   |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                   |                                      | pruritus, eritematozni osip   | pogoršanje psorijaze   |   |
| 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, konfuzija, hladni/cijanotični ekstremiteti, *Raynaud*-ov fenomen, suve oči i okulo-mukokutana toksičnost kao kod praktolola.

### Hidrohlortiazid

Neželjena dejstva koja su prijavljena samo za hidrohlortiazid uključuju sledeće:

*Poremećaji krvi i limfnog sistema:* leukopenija, neutropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitička anemija, insuficijencija koštane srži.

*Poremećaji imunskog sistema:* anafilaktička reakcija.

*Poremećaj metabolizma i ishrane:* anoreksija, dehidracija, giht, dijabetes melitus, metabolička alkalozna, hiperurikemija, poremećaj balansa elektrolita (uključujući: hiponatremiju, hipokalemiju, hipomagnezemiju, hipohloremiju, hiperkalcemiju), hiperglikemija, hiperamilazemija.

*Psihijatrijski poremećaji:* apatija, stanje konfuzije, depresija, nervoza, uznemirenost, poremećaj spavanja.

*Poremećaji nervnog sistema:* konvulzije, smanjeni nivoi svesti, koma, glavobolja, vrtoglavica, parestezije, pareza.

*Poremećaji oka:* ksantopsija, zamagljen vid, miopija (pogoršanje), smanjena lakrimacija, akutna miopija i posledično akutni glaukom zatvorenog ugla.

*Poremećaji uha i labirinta:* vertigo.

*Kardiološki poremećaji:* srčane aritmije, palpitacije.

*Vaskularni poremećaji:* ortostatska hipotenzija, tromboza, embolija, šok

*Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:* respiratoni distres, pneumonitis, bolesti plućnog intencijuma, edem pluća.

*Gastrointestinalni poremećaji:* suva usta, mučnina, povraćanje, nelagodnost u stomaku, dijareja, konstipacija, abdominalni bolovi, paralitički ileus, nadimanje, sialoadenitis, pankreatitis.

*Hepatobilijarni poremećaji* holestatska žutica, holecistitis.

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva:* pruritis, crvenilo, urtikarija, reakcije osetljivosti na svetlost, osip, kožni eritemski lupus, nekrotizirajući vaskulitis, toksična epidermalna nekroliza i multiformni eritem.

*Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva:* grčevi mišića, mialgija.

*Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:* poremećaj funkcije bubrega, akutna renalna insuficijencija, intersticijalni nefritis, glukozurija.

*Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:* erektilna disfunkcija.

*Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:* astenija, pireksija, umor, žeđ.

*Ispitivanja:* promene elektrokardiograma, povećane vrednosti holesterola u krvi, povećane vrednosti triglicerida.

#### 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

##### Simptomi

Nema dostupnih podataka o predoziranju nebivololom. Simptomi predoziranja beta blokatorima su: bradikardija, hipotenzija, bronhospazam i akutna srčana insuficijencija.

Predoziranje hidrohloriazidom se povezuje sa gubitkom elektrolita (hipokalemija, hipohloremija, hiponatremija) i dehidracijom uzrokovanom preteranom diurezom. Najčešći znaci i simptomi predoziranja sa hidrohloriazidom su mučnina i pospanost. Hipokalemija može da dovede do spazma mišića i/ili potenciranih srčanih aritmija, što se povezuje sa istovremenom upotrebom glikozida digitalisa ili nekih antiaritmika.

##### Lečenje

U slučaju predoziranja ili preosetljivosti, pacijente treba držati pod stalnim nadzorom i lečiti u odeljenju intenzivne nege. Treba pratiti nivoe glukoze u krv. Potrebno je često proveravati elektrolite u serumu i kreatinin. 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 izraženu vagalnu reakciju treba lečiti atropinom ili metilatropinom. Hipotenziju i šok treba lečiti davanjem plazme ili zamenom za plazmu, a ukoliko je neophodno, kateholaminima. Treba korogovati elektrolitni disbalans. Efekat beta blokatora se može neutralisati sporom i.v. primenom izoprenalin hidrohlorida, sa početnom dozom oko 5 mikrograma/minuti ili dobutamina, sa početnom dozom od 2,5 mikrograma/minuti, 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 i.v. primenu glukagona 50-100 mikrograma/kg. Ukoliko je neophodno, injekciju treba ponoviti u toku jednog sata i nastaviti, po potrebi, sa 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:** Selektivni beta adrenergički blokatori i tiazidi  
**ATC šifra:** C07BB12

Lek Binevol Plus je kombinacija neбиволола, selektivnog blokatora beta receptora, i hidrohloriazida, tiazidnog diuretika. Kombinacija ovih aktivnih komponenti ima aditivan antihipertenzivni efekat, smanjujući krvni pritisak u višem stepenu nego pojedinačno primenjene komponente.

Nebivolol je racemat dva enantiomera, SRRR-neбиволол (ili d-neбиволол) i RSSS-neбиволол (ili l-neбиволол). On kombinuje dve farmakološke aktivnosti:

- kompetitivan i selektivan antagonista beta receptora: ovaj efekat je povezan sa SRRR-enantiomerom (d-enantiomer).
- ima blaga vazodilatatorna svojstva kao rezultat interakcije sa oksidacionim putem L-arginin/nitrit.

Pojedinačne i ponovljene doze neбиволола smanjuju srčanu frekvenciju i krvni pritisak prilikom mirovanja i tokom vežbanja, kod normotenzivnih osoba i kod hipertenzivnih pacijenata. Antihipertenzivni efekat se održava tokom dugotrajnog lečenja.

U terapijskim dozama, neбиволол ne ispoljava alfa-adrenergički antagonizam.

U toku akutnog i hroničnog lečenja neбивололом kod hipertenzivnih pacijenata je smanjena sistemska vaskularna rezistencija. Uprkos smanjenju srčane frekvencije, smanjenje minutnog volumena u miru i naporu može biti ograničeno zbog povećanja udarnog volumena. Klinički značaj ovih hemodinamskih razlika u poređenju sa drugim beta-1 blokatorima nikada nije u potpunosti utvrđen.

Kod hipertenzivnih pacijenata, neбиволол povećava acetilholinski (ACh) vaskularni odgovor posredovan NO, koji je smanjen kod pacijenata sa endotelijalnom disfunkcijom.

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

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

Kod zdravih dobrovoljaca, neбиволол nema značajan efekat na maksimalni kapacitet ili izdržljivost pri telesnoj aktivnosti.

Hidrohloriazid je tiazidni diuretik. Tiazidi utiču na mehanizam reapsorpcije elektrolita u tubulima bubrega, direktno povećavajući izlučivanje natrijuma i hlorida u približno istoj meri. Diuretička aktivnost hidrohloriazida smanjuje volumen plazme, povećavajući aktivnost renina u plazmi i povećavajući sekreciju aldosterona, sa posledičnim gubitkom kalijuma i bikarbonata putem urina, i smanjenjem nivoa kalijuma u serumu. Nakon primene hidrohloriazida, do diureze dolazi nakon 2 sata, maksimum dejstva nastaje nakon 4 sata od primene, dok dejstvo traje približno 6 – 12 sati.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Istovremena primena nebivolola i hidrohloriazida nema uticaja na bioraspoloživost pojedinačnih aktivnih supstanci. Kombinacija u tableti je bioekvivalentna istovremenoj primeni pojedinačnih aktivnih supstanci.

### Nebivolol

#### *Resorpcija*

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

Uobičajena bioraspoloživost oralno primenjenog nebivolola kod osoba sa ubrzanim metabolizmom iznosi 12%, a skoro je potpuna kod osoba sa usporenim metabolizmom. U stanju ravnoteže pri istom doznom nivou, maksimalna koncentracija nepromenjenog nebivolola u plazmi je oko 23 puta veća kod osoba koje sporo metabolisu lek u odnosu na one koje ga brzo metabolisu. 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 biti usklađena sa individualnim zahtevima pacijenta: osobe koje sporo metabolisu lek zahtevaju niže doze.

Koncentracije leka u plazmi su dozno proporcionalne između 1 i 30 mg. Na farmakokinetiku nebivolola ne utiče starost pacijenta.

#### *Distribucija*

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.

#### *Metabolizam*

Nebivolol se u velikoj meri metaboliše, delimično na aktivne hidroksilne metabolite. Nebivolol se metaboliše alicikličnom i aromatičnom hidroksilacijom, N-dealkilacijom kao i glukuronidacijom; na kraju se formiraju glukuronidi hidroksilnih metabolita. Metabolizam nebivolola aromatičnom hidroksilacijom je posledica CYP2D6 zavisnog genetskog oksidativnog polimorfizma.

#### *Eliminacija*

Kod osoba koje brzo metabolisu 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 metabolisu lek, nivoi RSSS-enantiomera u plazmi su blago povišeni u odnosu na SRRR-enantiomere, dok je u slučaju sporog metabolizma ova razlika veća. Kod osoba koje brzo metabolisu lek, poluvreme eliminacije hidroksimetabolita za oba enantiomera u proseku iznosi 24 sata, dok je kod osoba koje sporo metabolisu lek poluvreme eliminacije oko 2 puta duže.

Koncentracije nebivolola u plazmi u stanju ravnoteže kod većine osoba (koje brzo metabolisu lek) se postiže u toku 24 sata za nebivolol, a u slučaju hidroksimetabolita za nekoliko dana.

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

### Hidrohloriazid

#### *Resorpcija*

Nakon oralne primene hidrohloriazid se dobro resorbuje (65 do 75%). Koncentracije u plazmi su linearno zavisne od primenjene doze. Resorpcija hidrohloriazida zavisi od vremena prolaska kroz creva, pri čemu

se povećava kada je vreme prolaska usporeno, na primer kada se primenjuje sa hranom. Kada se prate nivoi u plazmi tokom 24 sata, posmatrano poluvreme eliminacije iz plazme se kreće od 5,6 do 14,8 sati, a maksimalne koncentracije u plazmi se dostižu nakon 1 do 5 sati od primene leka.

#### *Distribucija*

Hidrohlortiazid se 68% vezuje za proteine plazme i njegov volumen distribucije je 0,83-1,14 L/kg. Hidrohlortiazid prolazi kroz placentu, ali ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru.

#### *Metabolizam*

Metabolizam hidrohlortiazida je veoma slab. Skoro sav hidrohlortiazid se izlučuje urinom nepromenjen.

#### *Eliminacija*

Hidrohlortiazid se eliminiše primarno renalnim putem. Više od 95 % hidrohlortiazida se pojavljuje u urinu, nepromenjen, u roku od 3- 6 sati nakon primene oralne doze. Kod pacijenata sa oboljenjem bubrega, koncentracije hidrohlortiazida u plazmi su povećane, a poluvreme eliminacije je produženo.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Preklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude od kombinacije nebivolola i hidrohlortiazida. Ovo je zasnovano na konvencionalnim studijama bezbednosti primene leka, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala pojedinačnih komponenti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete

Polisorbat 80 (E433)

Hipromeloza (E15)

Laktoza, monohidrat

Skrob, kukuruzni

Celuloza, mikrokristalna (PH 102)

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

Magnezijum-stearat (E572)

Limunska kiselina, monohidrat

#### Film omotač

Opadry® Yellow 03A520012:

Hipromeloza (E464)

Titan-dioksid (E171)

Polioksil (Makrogol) stearat

Celuloza, mikrokristalna (E460)

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je OPA/Alu/PVC/Alu blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 film 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 treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD

Batajnički drum 5 A, Beograd

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

Broj dozvole: 515-01-01057-16-001

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

Datum prve dozvole: 31.01.2018.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Januar, 2018.