

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Nebilet  
5 mg  
tablete  
nebivolol

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka Nebilet tableta sadrži 5 mg nebivolola (u formi nebivolol hidrohlorida): 2,5 mg SRRR-nebivolola (ili d-nebivolola) i 2,5 mg RSSS-nebivolola (ili l-nebivolola).

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom:

Svaka tableta sadrži 141,75 mg laktoze monohidrat (vidjeti poglavlja 4.4 i 6.1.)

Za punu listu pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta  
Bijela, okrugla tableta, sa utisnutom unakrsnom crtom.  
Tableta se može podijeliti na četiri jednaka dijela.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Hipertenzija

Liječenje esencijalne hipertenzije.

##### Hronično zatajenje srca (CHF)

Liječenje stabilnog, blagog do umjerenog hroničnog zatajenja srca kao dodatak standardnoj terapiji kod pacijenata starosti od 70 godina i više.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### Hipertenzija

##### *Odrasli*

Doza je jedna tableta (5 mg) dnevno, poželjno u isto vrijeme svakog dana.

Efekat snižavanja krvnog pritiska postaje očigledan nakon 1-2 sedmice liječenja. U nekim slučajevima se optimalni efekat postiže tek nakon 4 sedmice.

##### *Kombinacija sa drugim antihipertenzivima*

Beta-blokatori se mogu koristiti kao monoterapija ili istovremeno sa drugim antihipertenzivnim lijekovima. Do danas, dodatni antihipertenzivni efekat je primijećen samo kada se Nebilet 5 mg kombinuje sa 12,5 - 25 mg hidrohlorotiazida.

##### *Pacijenti sa insuficijencijom bubrega*

Za pacijente sa insuficijencijom bubrega preporučena početna doza je 2,5 mg dnevno. Ako je potrebno, dnevna doza se može povećati do 5 mg.

##### *Pacijenti sa insuficijencijom jetre*

Podaci su ograničeni kad su u pitanju pacijenti sa insuficijencijom jetre ili oštećenom funkcijom jetre. Stoga je upotreba Nebileta kod ovih pacijenata kontraindicirana.

##### *Stariji*

Kod starijih, preko 65 godina, preporučuje se početna doza od 2,5 mg dnevno. Ako je potrebno, dnevna doza se može povećati do 5 mg. Međutim, obzirom na ograničeno iskustvo sa pacijentima iznad 75 godina starosti, potreban je oprez i stalno nadziranje ovih pacijenata.

##### *Pedijatrijska populacija*

Efikasnost i sigurnost Nebileta kod djece i adolescenata ispod 18 godina starosti nije utvrđena. Nema dostupnih podataka. Stoga se ne preporučuje upotreba ovog lijeka kod djece i adolescenata.

#### Hronično zatajenje srca (CHF)

Liječenje stabilnog hroničnog zatajenja srca se mora započeti sa postepenim povećavanjem doze dok se ne postigne željena doza održavanja.

Pacijenti moraju imati stabilno hronično zatajenje srca bez akutnih epizoda u zadnjih 6 sedmica. Preporučuje se da ordinirajući ljekar ima iskustva u liječenju hroničnog zatajenja srca.

Za pacijente koji primaju kardiovaskularnu terapiju, uključujući diuretike i/ili digoksin i/ili ACE inhibitore i/ili antagoniste receptora angiotenzina II, doziranje ovih lijekova mora biti stabilizirano dvije sedmice prije uvođenja terapije Nebiletom.

Početa titracija doze se treba uraditi po sljedećem režimu, u intervalima od 1-2 sedmice u zavisnosti od toga kako pacijent podnosi lijek:

1,25 mg nebigolola se povećava na 2,5 mg jednom dnevno, kasnije na 5 mg jednom dnevno i onda na 10 mg jednom dnevno.

Maksimalna preporučena doza nebigolola je 10 mg jednom dnevno.

Uvođenje terapije kao i svako povećanje doze, treba nadgledati iskusan ljekar u periodu od najmanje dva sata, da bi se osiguralo da klinički status ostane stabilan (posebno krvni pritisak, srčani ritam, poremećaji srčane provodljivosti, znakovi pogoršanja zatajenja srca).

Pojavu neželjenih dejstava treba spriječiti kod svih pacijenata koji su tretirani sa maksimalnom preporučenom dozom. Po potrebi, postignuta doza se može postepeno smanjiti i ponovo uvesti kada se za to stvore uslovi.

Tokom faze titracije, u slučaju pogoršanja zatajenja srca ili netolerancije lijeka, preporučuje se da se prvo smanji doza nebigolola ili odmah prekine njegova primjena, ako je to neophodno (u slučaju teške hipotenzije, pogoršanja zatajenja srca sa akutnim plućnim edemom, kardiogenog šoka, simptomatične bradikardije ili AV-bloka).

Liječenje stabilnog hroničnog zatajenja srca nebigololom je najčešće dugotrajno.

Ne preporučuje se nagli prekid terapije nebigololom jer može dovesti do privremenog pogoršanja zatajenja srca. Ako je prekid terapije neophodan, doza se treba postupno smanjivati na pola u razmaku od sedmicu dana.

#### *Pacijenti sa insuficijencijom bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom jer se povećanje do maksimalne doze podešava individualno. Nema iskustva kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (kreatinin u serumu  $\geq 250 \mu\text{mol/L}$ ). Stoga se upotreba nebigolola kod ovih pacijenata ne preporučuje.

#### *Pacijenti sa insuficijencijom jetre*

Podaci za pacijente sa insuficijencijom jetre su ograničeni. Stoga je upotreba Nebileta kod ovih pacijenata kontraindicirana.

#### *Stariji*

Nije potrebno prilagođavati dozu jer se povećanje do maksimalne doze koja se toleriše podešava individualno.

#### *Pedijatrijska populacija*

Efikasnost i sigurnost Nebileta kod djece i adolescenata ispod 18 godina starosti nije utvrđena. Stoga se ne preporučuje upotreba ovog lijeka kod djece i adolescenata. Nema dostupnih podataka.

#### **Način primjene**

Oralna upotreba.

Tablete se mogu uzimati uz jelo.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci koje su navedene u poglavlju 6.1.
- Insuficijencija jetre ili oštećena funkcija jetre.

- Akutno zatajenje srca, kardiogeni šok ili epizode dekompenzacije zatajenja srca koje zahtijevaju intravenoznu inotropnu terapiju.

Uz to, kao i ostali beta-blokatori, Nebilet je kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

- sindrom bolesnog sinusa, uključujući sino-atrijski blok
- srčani blok drugog i trećeg stepena (bez pejsmejкера)
- bronhospazam i bronhijalna astma u anamnezi
- neliječeni feohromocitom
- metabolička acidoza
- bradikardija (< 60 otkucaja u minuti prije uvođenja terapije)
- hipotenzija (sistolički krvni pritisak < 90 mmHg)
- teške smetnje u perifernoj cirkulaciji.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Vidjeti i poglavlje 4.8 Neželjena dejstva.

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

##### *Anestezija*

Produženje beta blokade smanjuje rizik od aritmija tokom indukcije i intubacije. Ako se prekine beta blokada tokom pripreme za operaciju, primjena beta-adrenergičkog antagonista se treba prekinuti barem 24 sata prije.

Oprez je potreban sa određenim anestetecima koji uzrokuju depresiju miokarda. Intravenskom primjenom atropina pacijent se može zaštititi od reakcija vagusa.

##### *Kardiovaskularne bolesti*

Beta-adrenergički antagonisti se općenito ne bi trebali koristiti kod pacijenata sa neliječenim kongestivnim zatajenjem srca (CHF) ukoliko se ne stabilizuje njihovo stanje.

Kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca, liječenje beta-adrenergičkim antagonistima se treba prekinuti postepeno, tj. u periodu od 1-2 sedmice. Po potrebi treba započeti supstitucijsku terapiju u isto vrijeme, da bi se spriječilo pogoršanje angine pektoris.

Beta-adrenergički antagonisti mogu izazvati bradikardiju: ako se brzina pulsa spusti ispod 50-55 otkucaja u minuti u stanju mirovanja i/ili ako pacijent primijeti simptome koji upućuju na bradikardiju, onda se doza treba smanjiti.

Beta-adrenergički antagonisti se trebaju koristiti s oprezom:

- kod pacijenata sa poremećajima u perifernoj cirkulaciji (Raynaudova bolest ili sindrom, intermitentna klaudikacija), pošto može doći do pogoršanja ovih poremećaja;
- kod pacijenata sa srčanim blokom prvog stepena zbog negativnog efekta beta-blokatora na vrijeme provodljivosti;
- kod pacijenata sa Prinzmetalovom anginom zbog neliječene vazokonstrukcije koronarne arterije s posredovanjem alfareceptora: beta-adrenergički antagonisti mogu povećati broj i trajanje napada angine.
- Generalno se ne preporučuje kombinacija neivolola sa antagonistima kanala kalcijuma tipa verapamila i dilitiazema, sa klasom I antiaritmijskih lijekova i sa antihipertenzivnim lijekovima koji djeluju centralno. Za detalje, vidjeti poglavlje 4.5.

##### *Metabolički / endokrinološki poremećaji*

Nebilet ne utiče na nivo glukoze kod dijabetičara. Međutim, potreban je oprez kod dijabetičara pošto neivolol može prikriti određene simptome hipoglikemije (tahikardija, palpitacije).

Beta-adrenergički blokatori mogu prikriti simptome tahikardije u slučaju hipertireoidizma. Nagli prekid terapije može pojačati simptome.

##### *Respiratorni poremećaji*

Kod pacijenata sa hroničnim opstruktivnim plućnim poremećajima, beta-adrenergički antagonisti se trebaju koristiti s oprezom pošto se može pogoršati protok zraka.

##### *Ostalo*

Pacijenti sa psorijazom u anamnezi trebaju uzimati beta-adrenergične antagoniste samo nakon pažljivog razmatranja.

Beta-adrenergički antagonisti mogu povećati osjetljivost na alergene i težinu anafilaktičkih reakcija.

Uvođenje terapije nebivololom za liječenje hroničnog zatajenja srca zahtijeva redovne kontrole. Za detalje o doziranju i načinu primjene, vidjeti poglavlje 4.2. Terapija se ne smije naglo prekinuti osim ako nije jasno indicirano. Za detaljnije informacije, vidjeti poglavlje 4.2.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom "Lapp laktoze" ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

#### 4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

##### Farmakodinamičke interakcije

Sljedeće interakcije se odnose općenito na beta-adrenergičke antagoniste.

##### Kombinacije koje se ne preporučuju:

*Antiaritmiци klase I (kinidin, hidrokinidin, cibenzolin, flekainid, disopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon):* njihov efekat na vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja može biti potenciran i njihov negativni inotropni efekat može biti povećan (vidjeti poglavlje 4.4).

*Antagonisti kalcijevih kanala tipa verapamila/diltiazema:* negativan uticaj na kontraktilnost i atrio-ventrikularnu provodljivost. Intravenski verapamil dat pacijenatima koji se liječe beta-blokatorima može dovesti do teške hipotenzije i atrio-ventrikularnog bloka (vidjeti poglavlje 4.4).

*Centralno djelujući antihipertenzivi (klonidin, guanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin):* istovremena upotreba centralno djelujućih antihipertenziva može pogoršati zatajenje srca jer slabi centralni simpatički tonus (smanjenje srčane frekvencije i udarnog volumena srca te vazodilatacije) (vidjeti poglavlje 4.4). Nagli prekid terapije, posebno ako je urađen prije prestanka primanja beta-blokatora povećava rizik od povratne hipertenzije.

##### Kombinacije koje se trebaju koristiti sa oprezom

*Antiaritmiци klase III (amiodaron):* uticaj na vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja može biti pojačan.

*Anestetici - isparljivi halogenirani:* istovremena primjena beta-adrenergičkih antagonista i anestetika može smanjiti refleksnu tahikardiju i povećati rizik od hipotenzije (vidjeti poglavlje 4.4). Opšte pravilo je da se izbjegava nagli prekid terapije beta-blokatorima. Anestezijolog treba biti informisan ako pacijent prima Nebilet.

*Inzulin i oralni antidijabetici:* iako nebivolol ne utiče na nivo glukoze, istovremena primjena može prikriti određene simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardija).

*Baklofen (lijek protiv grčeva), amifostin (antineoplastički dodatak):* istovremena primjena sa antihipertenzivima može povećati pad krvnog pritiska, stoga doziranje antihipertenzivne terapije treba biti usklađeno.

##### Kombinacije koje se trebaju razmotriti

*Glikozidi digitalisa:* istovremena primjena može povećati vrijeme atrio-ventrikularne provodljivosti. Klinička ispitivanja sa nebivololom nisu pokazala nikakve kliničke dokaze o interakciji. Nebivolol ne utiče na kinetiku digoksina.

*Antagonisti kalcijuma tipa dihidropiridina (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin):* istovremena primjena može povećati rizik od hipotenzije, a rizik od daljnjeg pogoršanja funkcije ventrikularne pumpe kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom se ne može isključiti.

*Antipsihotici, antidepresivi (triciklički, barbiturati i fenotiazini):* istovremena upotreba može pojačati hipotenzivni efekat beta-blokatora (aditivni efekat).

*Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL):* nema uticaja na učinak snižavanja krvnog pritiska nebivololom.

*Simpatomimetici*: istovremena primjena može poništiti efekat beta-adrenergičkih antagonista. Beta-adrenergički agensi mogu dovesti do nesmetanog alfa-adrenergičkog djelovanja simpatomimetika i sa alfa- i sa beta-adrenergičkim efektima (rizik od hipertenzije, teške bradikardije i srčanog bloka).

#### Farmakokinetičke interakcije:

Pošto metabolizam nebivolola uključuje izoenzim CYP2D6, istovremena upotreba inhibitora ovog enzima, posebno paroksetina, fluoksetina, tioridazina i kinidina može dovesti do povećanja koncentracije nebivolola u plazmi povezanog sa pojačanim rizikom od izražene bradikardije i neželjenih dejstava.

Istovremena primjena cimetidina povećava nivoe nebivolola u plazmi, bez promjene kliničkog efekta. Istovremena primjena ranitidina nije uticala na farmakokinetiku nebivolola. Ako se Nebilet uzima uz obrok, a antacid između obroka, oba lijeka se mogu istovremeno propisati.

Kombinovanje nebivolola sa nikardipinom neznatno povećava koncentracije oba lijeka u plazmi bez promjene kliničkog efekta. Istovremena upotreba sa alkoholom, furosemidom ili hidrohlorotiazidom nije uticala na farmakokinetiku nebivolola. Nebivolol ne utiče na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### *Trudnoća*

Nebivolol ima farmakološke efekte koji mogu štetno uticati na trudnoću i/ili fetus/novorodenče. Uopšteno, blokatori beta-adrenoreceptora smanjuju perfuziju placente, što je povezano sa zastojom u razvoju, intrauterinom smrću, abortusom ili prijevremenim trudovima. Može doći do neželjenih dejstava (npr. hipoglikemija i bradikardija) kod fetusa i novorođenčeta. Ako je terapija blokatorima beta-adrenoreceptora neophodna, preferiraju se beta<sub>1</sub>-selektivni blokatori adrenoreceptora.

Nebivolol se ne treba koristiti tokom trudnoće osim ako nije izrazito neophodan. U slučaju da jeste, trebaju se kontrolisati uteroplacentni protok krvi i rast fetusa. U slučaju neželjenih dejstava na trudnoću ili fetus, treba se uvesti alternativna terapija. Novorođenče se mora temeljito nadzirati. Generalno se očekuje pojava simptoma hipoglikemije i bradikardije u prva 3 dana.

### *Dojenje*

Studije na životinjama su pokazale da se nebivolol izlučuje u majčino mlijeko, ali nije poznato da li se ovaj lijek izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi. Većina beta-blokatora, posebno lipofilnih spojeva poput nebivolola i njegovih aktivnih metabolita, prolaze u majčino mlijeko, premda u promjenljivoj mjeri. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Stoga, majke koje uzimaju nebivolol ne smiju dojiti.

### *Plodnost*

Nebivolol nije uticao na plodnost štakora, osim u dozama koje su nekoliko puta veće od najviše preporučene doze za ljude, kada su uočena neželjena dejstva na muške i ženske reproduktivne organe u štakora i miševa. Učinak nebivolola na plodnost kod ljudi nije poznat.

## 4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nema studija o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Farmakodinamička ispitivanja su pokazala da Nebilet 5 mg ne utiče na psihomotornu funkciju. Prilikom upravljanja vozilima ili rada na mašinama treba uzeti u obzir da povremeno može doći do vrtoglavice i zamora.

## 4.8 Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su navedena posebno za hipertenziju i hronično zatajenje srca zbog razlike u osnovnim bolestima.

### Hipertenzija

Prijavljena neželjena dejstva koja su u većini slučajeva bila blagog do umjerenog intenziteta, su navedena u tabeli ispod, klasificirana po klasi organskog sistema i poredana su prema učestalosti:

| KLASA ORGANSKOG SISTEMA | Često (≥1/100 do < 1/10) | Manje često (≥1 / 1.000 do ≤ 1 / 100) | Veoma rijetko (≤ 1 / 10.000) | Nije poznato |
|-------------------------|--------------------------|---------------------------------------|------------------------------|--------------|
|-------------------------|--------------------------|---------------------------------------|------------------------------|--------------|

|   |                                      |   |                                |                                      |
|---|--------------------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------------|
| Poremećaj imunog sistema                            |                                      |   |                                | angioneurotski edem, preosjetljivost |
| Psihijatrijski poremećaji                           |                                      | noćne depresija   | more,                          |                                      |
| Poremećaji nervnog sistema                          | glavobolja, vrtoglavica, parestezija |   |                                | sinkopa                              |
| Poremećaji vida                                     |                                      | oštećen vid   |                                |                                      |
| Poremećaji srca                                     |                                      | bradikardija, zatajenje srca, usporena AV-provodljivost/AV-blok |                                |                                      |
| Vaskularni poremećaji                               |                                      | hipotenzija, (pojačana) intermitentna klaudikacija              |                                |                                      |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | dispneja                             | bronhospazam  |                                |                                      |
| Gastrointestinalni poremećaji                       | zatvor, mučnina, dijareja            | dispepsija, nadutost, povraćanje                                |                                |                                      |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                   |                                      | pruritus, osip  | eritemski pogoršanje psorijaze | urtikarija                           |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i grudi           |                                      | impotencija   |                                |                                      |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene       | umor, edem                           |   |                                |                                      |

Sljedeća neželjena dejstva su takođe prijavljena prilikom upotrebe nekih beta - adrenergičkih antagonista: halucinacije, psihoze, konfuzija, hladni/cijanotični ekstremiteti, Raynaudov fenomen, suhe oči i muko-kutano-okularna toksičnost kakvu tipično izaziva praktolol.

#### Hronično zatajenje srca

Dostupni su podaci o neželjenim dejstvima kod pacijenata sa hroničnim zatajenjem srca iz jedne placebo kontrolisane kliničke studije u kojoj je učestvovalo 1067 pacijenata koji su primali nebivolol i 1061 pacijent koji je primao placebo. Ukupno 449 nebivolol pacijenata (42,1%) su prijavili najmanje moguću uzročnu vezu sa neželjenim dejstvima u poređenju sa 334 placebo pacijenta (31,5%). Najčešće prijavljena neželjena dejstva kod pacijenata koji su primali nebivolol su bila bradikardija i vrtoglavica kod oko 11% pacijenata. Učestalost istih kod placebo pacijenata je bila oko 2 odnosno 7%.

Sljedeće pojave su prijavljene kao neželjena dejstva (sa najmanje mogućom uzročnom vezom sa lijekom) koja se smatraju posebno relevantnim u liječenju hroničnog zatajenja srca:

- pogoršanje zatajenja srca se javilo kod 5,8% nebivolol pacijenata u poređenju sa 5,2% placebo pacijenata.
- posturalna hipotenzija kod 2,1% nebivolol pacijenata u poređenju sa 1,0% placebo pacijenata.
- netolerancija na lijek je prijavljena kod 1,6% nebivolol pacijenata u poređenju sa 0,8% placebo pacijenata.
- atrio-ventrikularni blok prvog stepena je prijavljen kod 1,4% nebivolol pacijenata u poređenju sa 0,9% placebo pacijenata.
- edem donjih ekstremiteta je prijavljen kod 1,0% nebivolol pacijenata u poređenju sa 0,2% placebo pacijenata.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

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

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

#### **4.9 Predoziranje**

Nisu dostupni podaci o predoziranju sa Nebiletom.

##### *Simptomi*

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

##### *Liječenje*

U slučaju predoziranja ili preosjetljivosti, pacijent se treba stalno nadzirati i liječiti u odjelu intenzivne njege. Trebaju se kontrolisati nivoi glukoze u krvi. Apsorpcija bilo kakvih ostataka lijeka, koji su još uvijek prisutni u gastrointestinalnom traktu se može spriječiti ispiranjem želuca i primjenom aktivnog ugljena i laksativa. Može biti potrebno i umjetno disanje. Bradikardija ili ekstenzivne reakcije vagusa se trebaju liječiti primjenom atropina ili metilatropina. Hipotenzija i šok se trebaju liječiti plazmom/zamjenama plazme i, ako je potrebno, kateholaminima. Efekat beta-blokiranja može se spriječiti sporom intravenskom primjenom izoprenalin hidrohlorida, počevši sa dozom od oko 5 µg/minuti, ili dobutamina, počevši sa dozom od 2,5 µg/minuti, sve dok se ne postigne traženi efekat. U upornim slučajevima izoprenalin se može kombinovati sa dopaminom. Ako ni ovo ne proizvede željeni efekat, može se uzeti u razmatranje intravenska primjena glukagona u dozi od 50-100 µg/kg i.v. Ako je potrebno, injekcija se treba ponoviti u roku od sat vremena, iza čega slijedi, ako je to potrebno, i.v. infuzija glukagona od 70 µg/kg/h. U ekstremnim slučajevima bradikardije rezistentne na liječenje, može se ugraditi pejsmejker.

## **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapeutska grupa: Beta-blokator, selektivni.

ATC kod: C07AB12

Nebivolol je racemat dva enantiomera, SRRR-nebivolola (ili d-nebivolola) i RSSS-nebivolola (ili l-nebivolola). Kombinuje dvije farmakološke aktivnosti:

- nebivolol je kompetitivan i selektivan antagonist beta-receptora: ovaj efekat se pripisuje SRRR-enantiomeru (d-enantiomeru)
- ima osobine blage vazodilatacije, vjerovatno usljed interakcije sa putem L-arginin/dušikovog oksida.

Pojedinačne i ponovljene doze nebivolola smanjuju broj otkucaja srca u minuti i krvni pritisak u stanju mirovanja i tokom tjelesne aktivnosti, i u ispitanika sa normalnim krvnim pritiskom i hipertenzivnih pacijenata. Antihipertenzivni efekat se održava tokom hroničnog liječenja.

Pri terapijskim dozama, nebivolol nema alfa-adrenergičkog antagonizma.

Tokom akutnog i hroničnog liječenja nebivololom u hipertenzivnih pacijenata smanjena je sistemska vaskularna rezistencija. Uprkos smanjenju broja otkucaja srca u minuti, smanjenjenju minutnog volumena tokom mirovanja i tjelesne aktivnosti može biti ograničeno

zbog porasta u udarnom volumenu. Klinička relevantnost ovih hemodinamičkih razlika u poređenju sa drugim antagonistima beta<sub>1</sub> receptora nije u potpunosti utvrđena.

Kod hipertenzivnih pacijenata, nebivolol povećava NO-posredovani vaskularni odgovor na acetilholin (ACh) koji je smanjen kod pacijenata sa endotelijalnom disfunkcijom.

U mortalitet-morbiditet, placebo kontrolisanoj studiji koja je uključivala 2128 pacijenata ≥ 70 godina (srednja starosna dob 75,2) sa stabilnim hroničnim zatajenjem srca, sa ili bez pogoršane frakcije izbačaja lijevog ventrikula (srednja vrijednost LVEF-a: 36±12,3% sa sljedećom distribucijom: LVEF manja od 35% kod 56% pacijenata, LVEF između 35% i 45% kod 25% pacijenata i LVEF veća od 45% kod 19% pacijenata) koji su bili praćeni u prosjeku od 20 mjeseci, nebivolol, uz standardnu terapiju, je značajno produžio vrijeme do smrtnog ishoda ili hospitalizacije radi kardiovaskularnih razloga (primarna krajnja tačka kod efikasnosti) sa relativnim smanjenjem rizika od 14% (apsolutno smanjenje: 4,2%). Ovo smanjenje rizika se razvilo nakon 6 mjeseci terapije i ostalo je isto tokom cijele terapije (medijan trajanje: 18 mjeseci). Efekat nebivolola nije zavisio od starosne dobi, spola ili lijeve ventrikularne ejskione frakcije kod populacije na kojoj je vršena studija. Koristi na mortalitet svih uzroka nisu dosegli statistički značaj u poređenju sa placebom (apsolutno smanjenje: 2,3%).

Primijećeno je smanjenje procenta iznenadne smrti kod pacijenata koji su primali nebivolol (4,1% naspram 6,6%, relativno smanjenje od 38%).

In vitro i in vivo eksperimenti na životinjama su pokazali da nebivolol nema intrinzičnu simpatomimetičku aktivnost.

In vitro i in vivo eksperimenti na životinjama su pokazali da pri farmakološkim dozama nebivolol ne stabilizira membranu.

Kod zdravih dobrovoljaca, nebivolol nema značajnog efekta na maksimalnu sposobnost ili izdržljivost pri tjelesnoj aktivnosti.

Dostupnost pretkliničkih i kliničkih dokaza u hipertenzivnih bolesnika nije pokazao da nebivolol ima štetan učinak na erektilnu funkciju.

## 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Oba enantiomera nebivolola se brzo apsorbiraju nakon oralne primjene. Hrana ne utiče na apsorpciju nebivolola. Nebivolol se može uzimati uz obroke ili bez obroka.

Nebivolol se opsežno metabolizira, djelimično u aktivne hidroksi-metabolite. Nebivolol se metabolizira putem aliciklične i aromatske hidroksilacije, N-dealkilacije i glukuronidacije; pored toga, formiraju se glukuronidi hidroksi-metabolita. Metabolizam nebivolola aromatskom hidroksilacijom podliježe genetski oksidacijskom polimorfizmu ovisnom o CYP2D6. Oralna bioraspoloživost nebivolola prosječno iznosi 12% kod osoba sa brzim metabolizmom i praktično je potpuna kod osoba sa sporim metabolizmom. U stanju dinamičke ravnoteže i pri istom nivou doze, najviša plazmatska koncentracija nepromijenjenog nebivolola je oko 23 puta veća kod osoba sa slabim metabolizmom nego kod osoba sa brzim metabolizmom. Kad se uzmu u obzir nepromijenjeni lijek plus aktivni metaboliti, razlika u najvišim plazmatskim koncentracijama je za 1,3 do 1,4 veća. Zbog varijacija u brzinama metabolizma, doza Nebileta se uvijek treba prilagoditi individualnim potrebama pacijenta; dakle, osobama sa slabim metabolizmom su potrebne niže doze.

Kod osoba sa brzim metabolizmom, eliminacijski poluživoti enantiomera nebivolola prosječno iznose 10 sati. Kod osoba sa sporim metabolizmom, oni su 3-5 puta duži. Kod osoba sa brzim metabolizmom, nivoi RSSS-enantiomera u plazmi su neznatno veći nego za SRRR-enantiomer. Kod osoba sa sporim metabolizmom, ova razlika je veća. Kod osoba sa brzim metabolizmom, eliminacijski poluživoti hidroksimetabolita oba enantiomera prosječno iznose 24 sata, i otprilike su dva puta duži kod osoba sa sporim metabolizmom.

Dinamička ravnoteža nebivolola u plazmi kod većine ispitanika (osobe sa brzim metabolizmom) se postiže u roku od 24 sata za nebivolol i u roku od nekoliko dana za hidroksi-metabolite.

Koncentracije u plazmi su proporcionalne dozi i iznose između 1 i 30 mg. Starosna dob ne utiče na farmakokinetiku nebivolola.

U plazmi se oba enantiomera nebivolola pretežno vežu za albumin.

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

Sedmicu dana nakon primjene, 38% doze se izlučuje urinom i 48% fecesom. Urinarno izlučivanje nepromijenjenog lijeka manje je od 0,5% doze.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci pokazuju da nema posebnog rizika za ljude na osnovu konvencionalnih studija o genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti i karcinogenog potencijala. Neželjena dejstva na reproduktivnu funkciju zabilježena su samo pri visokim dozama, koje su bile nekoliko puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude (vidjeti poglavlje 4.6).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

Polisorbat 80 (E433)  
Hipromeloza (E464)  
Laktoza monohidrat,  
Kukuruzni škrob,  
Kroskarmeloza natrijum (E468),  
Mikrokristalna celuloza (E460),  
Bezvodni koloidalni silicij (E511),  
Magnezijum stearat (E572)

### **6.2 Inkompatibilnost**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok trajanja**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja**

Tablete su pakovane u PVC/Al blistere.  
Pakovanja od 28 tableta (2 blistera sa po 14 tableta).

### **6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## **7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Njemačka

### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet):**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Njemačka

Menarini Von Heyden GmbH  
Leipziger Strasse 7 - 13  
01097 Dresden  
Njemačka

### **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Berlin-Chemie/Menarini BH d.o.o  
Hasana Brkića 2/II  
71000 Sarajevo  
Bosna i Hercegovina

## **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Nebilet, tablete, 28 x 5 mg: 04-07.3-2-2534/20 od 11.11.2020.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA  
25.12.2023