

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

**CORRIGO**  
**5 mg**  
**tableta**  
*nebivolol*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Svaka tableta sadrži 5 mg nebivolola u obliku nebivolol hidroklorida kao aktivnu supstancu.

Lista pomoćnih supstanci navedena je u poglavlju 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete. Bijele, uniformne, okrugle, sa diobenom crtom na jednoj strani. Tableta se može podijeliti na dva jednaka dijela.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Hipertenzija (liječenje esencijalne hipertenzije)
- Hronično zatajenje srca (liječenje stabilnog, blagog ili umjereno teškog hroničnog zatajenja srca u kombinaciji sa standardnom terapijom u bolesnika sa 70 ili više godina)

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Hipertenzija

###### *Odrasli*

Uobičajena doza je jedna tableta (5 mg) na dan. Tabletu je potrebno uzeti svaki dan u približno isto vrijeme. Tableta se može uzeti uz obrok.

Učinak na snižavanje krvnog pritiska postiže se nakon 1-2 sedmice liječenja. Ponekad se željeni učinak postiže tek nakon 4 sedmice.

###### *Kombinacije s drugim antihipertenzivima*

Beta-blokatori se mogu koristiti sami ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivima. Dosada je dodatni antihipertenzivni učinak uočen samo pri kombinaciji nebivolola s hidroklorotiazidom u dozi od 12,5-25 mg.

###### *Bolesnici s poremećajem rada bubrega*

Kod bolesnika s poremećajem rada bubrega liječenje se preporuča započeti s 2,5 mg nebivolola na dan. Ukoliko je potrebno, dnevna doza nebivolola se može povećati na 5 mg.

###### *Bolesnici s poremećajem rada jetre*

Podaci o primjeni nebivolola kod bolesnika s insuficijencijom jetre ili poremećajem rada jetre nisu dostatni. Stoga je u tih bolesnika primjena nebivolola kontraindicirana.

###### *Starije osobe*

U bolesnika starijih od 65 godina preporučena dnevna doza nebivolola je 2,5 mg. Ukoliko je potrebno, dnevna doza se može povećati na 5 mg.

Nema dovoljno iskustva s primjenom nebivolola kod bolesnika starijih od 75 godina. Stoga je u tih bolesnika potreban nadzor tokom primjene.

###### *Pedijatrijska populacija*

Nema iskustava s primjenom nebivolola u djece i adolescenata. Stoga se njegova primjena u toj dobnoj skupini ne preporuča.

#### Hronično zatajenje srca

Liječenje stabilnog hroničnog zatajenja srca treba započeti s postupnim povećanjem doze sve dok se ne postigne optimalna individualna doza održavanja.

Hronično zatajenje srca treba biti stabilno, bez epizoda akutnog zatajenja u proteklih 6 sedmica. U liječenju bolesnika treba sudjelovati lekar s iskustvom u liječenju hroničnog zatajenja srca.

U bolesnika koji uzimaju i druge kardiovaskularne lijekove, uključujući diuretike, digoksin, ACE-inhibitore i/ili blokatore angiotenzin II receptora, doziranje tih lijekova mora biti stabilizirano tokom zadnja 2 sedmice prije uvođenja terapije nebivololom.

Početno postupno povećanje doze mora biti u intervalima od 1-2 sedmice, prema sljedećoj šemi i ovisno o podnošljivosti terapije za bolesnika: 1,25 mg nebivolola s povećanjem na 2,5 mg nebivolola jedanput na dan, zatim 5 mg jedanput na dan do konačne doze od 10 mg jedanput na dan.

Najveća preporučena doza nebivolola je 10 mg jedanput na dan.

Uvođenje terapije i svako povećanje doze mora biti provedeno pod nadzorom iskusnog ljekara tokom najmanje 2 sata kako bi se osiguralo stabilno kliničko stanje (osobito krvni pritisak, frekvencija rada srca, te praćenje eventualnih smetnji provođenja i znakova slabljenja funkcije srca).

Pojava neželjenih učinaka u nekih bolesnika ograničava primjenu najveće preporučene doze. Ukoliko je potrebno, može se postignutu dozu nebivolola postepeno smanjivati te po potrebi ponovno uvoditi.

U slučaju pogoršanja zatajenja srca ili nepodnošenja nebivolola tokom perioda prilagođavanja doze lijeka, najprije se preporučuje smanjiti dozu nebivolola ili odmah prekinuti liječenje ukoliko je to potrebno (u slučaju teške hipotenzije, pogoršanja zatajenja srca s akutnim edemom pluća, kardiogenog šoka, simptomatske bradikardije ili AV-bloka).

U pravilu se liječenje stabilnog hroničnog zatajenja srca nebivololom provodi dugotrajno. Ne preporučuje se nagli prekid liječenja nebivololom zbog mogućnosti prolaznog pogoršanja zatajenja srca. Ukoliko je potrebno prekinuti liječenje, doza nebivolola se treba postepeno smanjivati na polovicu doze svakih sedam dana.

Tablete se mogu uzimati uz obrok.

#### *Bolesnici s poremećajem rada bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagom do umjereno teškom insuficijencijom bubrega jer je povećanje do najviše doze koja se tolerira individualno prilagođeno. Obzirom na nedostatan iskustvo s oboljelima od teške insuficijencije bubrega (kreatinin serumu  $\geq 250 \mu\text{mol/l}$ ), primjena nebivolola se u tih bolesnika ne preporuča.

#### *Bolesnici s poremećajem rada jetre*

Podaci o primjeni nebivolola kod bolesnika s poremećajem rada jetre nisu dostatni. Stoga je primjena nebivolola u tih bolesnika kontraindicirana.

#### *Starije osobe*

Obzirom da je postupno povećanje do najviše doze koju bolesnik podnosi individualno prilagođeno, nije potrebno posebno prilagođavanje doze u starijih osoba.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nisu provedena klinička ispitivanja s primjenom nebivolola u djece i adolescenata, stoga se njegova primjena u toj dobnoj skupini ne preporučuje.

### **4.3. Kontraindikacije**

Nebivolol se ne smije primjenjivati kod:

- preosjetljivosti na nebivolol ili neki od pomoćnih sastojaka lijeka
- insuficijencije jetre ili poremećaja rada jetre
- trudnoće i dojenja
- akutnog zatajenja srca, kardiogenog šoka ili epizoda dekompenzacije zatajenja srca koje zahtijevaju intravensku inotropnu terapiju.

Nebivolol je, kao i drugi beta-blokatori, također kontraindiciran u sljedećim stanjima:

- sindrom bolesnog sinusa, uključujući sinus-atrijski blok,
- AV-blok drugog i trećeg stepena (bez elektrostimulatora srca),
- bronhospazam ili bronhalna astma u anamnezi,
- neliječeni feohromocitom,
- metabolička acidoza,

- bradikardija s <60 otkucaja u minuti prije početka liječenja,
- hipotenzija (sistolički krvni pritisak <90 mmHg),
- teški oblik poremećaja periferne cirkulacije.

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

Sljedeća upozorenja i mjere opreza odnose se općenito na blokatore beta-adrenergičkih receptora.

##### *Anestezija*

Nastavak liječenja s beta-blokatorima smanjuje rizik od aritmija tokom uvođenja u anesteziju i intubacije. Ukoliko se tokom priprema za hirurški zahvat prekida betablokada, to je potrebno učiniti najmanje 24 sata prije početka zahvata.

Poseban oprez je potreban kod primjene određenih anestetika koji uzrokuju depresiju miokarda, poput ciklopropana, etera ili trikloretilena. Bolesnika je moguće zaštititi od vagalnih reakcija intravenoznom primjenom atropina.

##### *Kardiovaskularne bolesti*

Uopšteno, beta-blokatori se ne smiju primjenjivati kod bolesnika s neliječenim kongestivnim zatajenjem srca, osim ako njihovo stanje nije stabilizirano.

Kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca, liječenje s beta-blokatorima treba postepeno prekinuti, odnosno tokom 1-2 sedmice. Ukoliko je potrebno, treba istovremeno započeti sa zamjenskom terapijom kako bi se spriječilo pogoršanje angine pektoris.

Beta-blokatori mogu uzrokovati bradikardiju. Ukoliko frekvencija srca u mirovanju padne ispod 50-55 otkucaja u minuti i/ili bolesnik ima simptome koji ukazuju na bradikardiju, dozu lijeka je potrebno smanjiti.

Beta-blokatori se trebaju primjenjivati s oprezom u:

- bolesnika s poremećajima periferne cirkulacije (Raynaudova bolest ili sindrom, intermitentne klaudikacije), zbog mogućeg pogoršanja tegoba
- bolesnika s AV-blokom prvog stepena, zbog negativnog učinka beta-blokatora na vrijeme provođenja
- bolesnika s Prinzmetalovom anginom pektoris; zbog vazokonstrukcije koronarnih arterija posredovane alfa-receptorima. Beta- blokatori mogu povećati učestalost i vrijeme trajanja anginalnih napadaja.

Uopšteno, ne preporučuje se kombinacija nebivolola s antagonistima kalcija verapamilskog i diltiazemskog tipa kao niti s antiaritmicima I. skupine te antihipertenzivima koji djeluju centralno. Za dodatne informacije vidi poglavlje 4.5.

##### *Metabolički/ endokrinološki poremećaji*

Nebivolol ne utiče na razinu glukoze kod dijabetičara. Međutim, kod dijabetičara je ipak potreban oprez jer nebivolol može prikriti određene simptome hipoglikemije (tahikardija, palpitacije).

Beta-blokatori mogu prikriti simptome tahikardije u bolesnika s hipertireoidizmom. Nagli prekid liječenja može pojačati simptome.

##### *Bolesti respiratornog sistema*

U bolesnika s hroničnom opstruktivnom bolesti pluća beta-blokatore je potrebno primjenjivati s oprezom, zbog mogućeg pogoršanja suženja dišnih puteva.

##### *Drugi poremećaji*

Bolesnici s psorijazom u anamnezi smiju uzimati beta-blokatore samo nakon pažljive procjene. Beta-blokatori mogu povećati osjetljivost bolesnika na alergene i težinu anafilaktičke reakcije. Početak liječenja hroničnog zatajenja srca nebivololom zahtjeva redovno praćenje bolesnika. Za doziranje i način primjene vidite poglavlje 4.2.

Liječenje nebivololom se ne smije naglo prekinuti, osim u slučajevima kada je to jasno indicirano. Za dodatne informacije vidi poglavlje 4.2.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp-laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

##### Farmakodinamičke interakcije

Sljedeće interakcije odnose se općenito na beta-blokatore.

##### Kombinacije koje se ne preporučuju:

*Antiaritmiци I. grupe (kinidin, hidrokiniđin, cibenzolin, flekainid, disopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon):* moguće produženje vremena atrio-ventrikularnog provođenja i povećanje negativnog inotropnog učinka (vidi poglavlje 4.4).

*Kalcijski antagonisti verapamilskog/diltiazemskog tipa:* negativan uticaj na kontraktilnost i atrio-ventrikularnu provodljivost. Intravenska primjena verapamila može dovesti do teške hipotenzije i atrio-ventrikularnog bloka (vidi poglavlje 4.4).

*Antihipertenzivi koji djeluju centralno (klonidin, guanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin):* moguće pogoršanje zatajenja srca uslijed smanjenja centralnog simpatičkog tonusa (smanjenje frekvencije srca i minutnog volumena, vazodilatacija) (vidi poglavlje 4.4). Nagli prekid terapije antihipertenzivima koji djeluju centralno, naročito prije prethodnog prekida terapije beta-blokatorima, može povećati rizik od pojave povratne (*rebound*) hipertenzije.

##### Kombinacije koje zahtijevaju oprez pri primjeni:

*Antiaritmiци III. grupe (npr. amiodaron):* moguće produženje vremena atrioventrikularnog provođenja.

*Anestetiци- hlapljivi halogenirani:* oslabljena refleksna tahikardija i povećan rizik od hipotenzije (vidi poglavlje 4.4). Uopšteno vrijedi pravilo da se izbjegava nagli prekid terapije beta-blokatorima. Potrebno je obavijestiti anesteziologa o primjeni nebulolola.

*Inzulin i drugi oralni antidiabetici:* iako nebulolol ne utiče na razinu glukoze u plazmi, istovremena blokada beta-adrenergičkih receptora može prikriti simptome hipoglikemije.

##### Kombinacije koje je potrebno prethodno razmotriti:

*Glikozidi digitalisa:* produženje vremena atrijsko-ventrikularnog provođenja. Tokom kliničkih ispitivanja s nebulololom, interakcije nisu klinički dokazane. Nebulolol nema uticaj na kinetiku digoksina.

*Kalcijski antagonisti dihidropiridinskog tipa (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin):* povećan rizik od hipotenzije. Ne može se isključiti povećanje rizika od daljnjeg pogoršanja rada ventrikularne pumpe u bolesnika sa zatajenjem srca.

*Antipsihotici, antidepresivi (triciklički antidepresivi, barbiturati i fenotiazini):* dodatno povećan učinak beta-blokatora na snižavanje krvnog pritiska.

*Nesteroidni antiinflamacijski lijekovi (NSAIL):* bez učinka na smanjenje krvnog pritiska tokom primjene nebulolola.

*Simpatikomimetici:* moguće sprečavanje učinka beta-blokatora. Beta-blokatori mogu dovesti do nesmetane alfa-adrenergičke aktivnosti simpatikomimetika s dvojakim alfa- i beta-adrenergičkim učinkom (prisutan rizik od hipertenzije, teške bradikardije i srčanog bloka).

##### Farmakokinetičke interakcije:

U metabolizmu nebulolola sudjeluje izoenzim CYP2D6. Istovremena primjena s tvarima koje inhibiraju taj izoenzim (osobito primjena paroksetina, fluoksetina, tioridazina i kinidina) može povisiti razinu nebulolola u plazmi što je povezano s povećanim rizikom od teške bradikardije i nuspojava.

Istovremena primjena cimetidina povećala je razinu nebulolola u plazmi bez uticaja na njegov učinak. Istovremena primjena ranitidina nije uticala na farmakokinetiku nebulolola. Antacid i nebulolol je moguće primjenjivati istovremeno uz uslov da se nebulolol uzima uz obrok, a antacid između obroka.

Kod kombinirane primjene nebulolola i nikardipina povećala se razina oba lijeka u plazmi, bez promjene kliničkog učinka. Istovremena primjena alkohola, furosemida ili hidrohlorotiazida nije uticala na farmakokinetiku nebulolola. Nebulolol ne utiče na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina.

#### 4.6. Trudnoća i dojenje

##### *Trudnoća*

Nema dovoljno podataka o primjeni nebulolola u trudnoći na temelju kojih bi se mogla procijeniti njegova moguća škodljivost. Rezultati istraživanja na životinjama nisu ukazali na štetne učinke, osim onih koji se zasnivaju na farmakološkim svojstvima lijeka. Betablokatori smanjuju perfuziju posteljice što može dovesti do intrauterine smrti fetusa, pobačaja ili prijevremenog poroda. Povrh toga, u fetusa i novorođenčeta mogu se javiti neželjeni učinci poput hipoglikemije i bradikardije. Prisutan je povećan rizik od srčanih i plućnih komplikacija kod novorođenčadi u

poslijeporodajnom razdoblju. Stoga se nebivolol ne smije primjenjivati u trudnoć ako to nije izrazito neophodni. Ako je liječenje nebivololom neophodno, treba kontrolisati uteroplacentarni protok krvi i rast fetusa. U slučaju štetnog učinka na trudnoću ili fetus treba razmotriti druge mogućnosti liječenja. Novorođenče treba pažljivo pratiti. Simptomi hipoglikemije i bradikardije se uopšteno očekuju tokom prva tri dana.

#### Dojenje

Većina beta-blokatora, a naročito lipofilni spojevi poput nebivolola i njegovih aktivnih metabolita, izlučuju se u majčino mlijeko, iako u različitoj mjeri. Nije poznato izlučuje li se nebivolol u humano majčino mlijeko, stoga se nebivolol ne smije primjenjivati tokom dojenja. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se nebivolol izlučuje u majčino mlijeko.

#### 4.7. Sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nije provedeno ispitivanje o uticaju nebivolola na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama. Farmakodinamička ispitivanja su pokazala da nebivolol ne utiče na psihomotoričke funkcije. Treba znati da se tokom upravljanja vozilima i strojevima ponekad mogu javiti omaglica i slabost.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Zbog razlika u osnovama bolesti, nuspojave su navedene posebno za hipertenziju i za hronično zatajenje srca.

#### Hipertenzija

Prijavljene nuspojave, koje su uglavnom blage do srednje teške, navedene su u sljedećoj tablici po organskim sistemima i učestalosti:

ORGANSKI SISTEM	Često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	Manje često ( $\geq 1/1000$ i $\leq 1/100$ )	Vrlo rijetko ( $\leq 1/10000$ )	Nepoznata učestalost
Poremećaji imunološkog sistema				angioneurotski edem, preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji		noćne more, depresija		
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, omaglica, parestezije		sinkopa	
Poremećaji oka		smetnje vida		
Srčani poremećaji		bradikardija, zatajenje srca, usporeno A V- provođenje / AV-blok		
Poremećaji krvotoka		Hipotenzija (pojačana) Intermitenstna klaudikacija klaudikacija		
Reproduktivni sistem i dojke		impotencija		
Respiratorni sistem, prsište	dispneja	bronhospazam		
Poremećaji	konstipacija,	dispepsija,		

probavnog sistema	mučnina, proljev	flatulencija, povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		svrbež, eritematozni osip	pogoršanje psorijaze	urtikarija
Opšti poremećaji	umor, edemi			

Sljedeće su nuspojave takođe bile prijavljene kod primjene nekih beta-blokatora: halucinacije, psihoze, konfuzija, hladni/cijanotični ekstremiteti, Raynaudov fenomen, suhe oči i okulo-mukokutana toksičnost praktololskog tipa.

#### Hronično zatajenje srca

Podaci o nuspojavama vezanim uz kronično zatajenje srca rezultat su jednog placebo kontrolisanog kliničkog ispitivanja koje je obuhvatalo 1067 bolesnika na terapiji nebivololom i 1061 bolesnika na placebo. U tom je ispitivanju nuspojave, za koje barem postoji mogućnost da su uzročno povezane s primjenom lijeka ili placebo, prijavilo 449 bolesnika na nebivololu (42,1%) te 334 bolesnika na placebo (31,5%). Najčešće prijavljene nuspojave kod bolesnika koji su uzimali nebivolol bile su bradikardija i omaglica, a svaka od njih se pojavila u približno 11 % bolesnika. S druge strane, kod bolesnika koji su uzimali placebo bradikardija je zabilježena u približno 2% bolesnika, a omaglica u približno 7% bolesnika.

Zabilježene učestalosti nuspojave za koje barem postoji mogućnost da su povezane s lijekom te se smatraju posebno značajnima kod liječenja hroničnog zatajenja srca su sljedeće:

pogoršanje zatajenja srca zabilježeno je kod 5,8% bolesnika koji su dobivali nebivolol te kod 5,2 % bolesnika koji su dobivali placebo posturalna hipotenzija je zabilježena kod 2,1 % bolesnika liječenih nebivololom te kod 1% bolesnika tretiranih placebo nepodnošenje lijeka se pojavilo kod 1,6% bolesnika koji su dobivali nebivolol te kod 0,8% bolesnika koji su dobivali placebo atrio-ventrikularni blok I. stepena se pojavio kod 1,4% bolesnika liječenih nebivololom te u 0,9% bolesnika tretiranih placebo edemi nogu su zabilježeni kod 1% bolesnika koji su uzimali nebivolol, te kod 0,2% bolesnika koji su uzimali placebo.

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

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

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

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

#### **4.9. Predoziranje**

Nema podataka o predoziranju nebivololom.

#### *Simptomi predoziranja beta-blokatorima*

Simptomi predoziranja beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutno zatajenje srca.

#### *Liječenje*

Ukoliko dođe do predoziranja ili preosjetljivosti, bolesnika je potrebno držati pod strogom kontrolom te ga liječiti u jedinici intenzivne njege. Potrebno je kontrolirati razinu glukoze u krvi. Adsorpciju bilo kakvih ostataka lijeka u probavnom sistemu moguće je spriječiti lavažom želuca te primjenom aktivnog ugljena i laksativa. Može biti potrebno i umjetno disanje. Bradikardija ili izrazite vagalne reakcije trebaju se liječiti atropinom ili metilatropinom. Hipotenzija i šok se trebaju liječiti s plazmom/nadomjescima plazme i, ako je potrebno, katekolaminima. Beta-blokirajući učinak

može se suzbiti sporom intravenskom primjenom izoprenalin-hidrohlorida u početnoj dozi od približno 5 µg/min ili dobutaminom u početnoj dozi od 2,5 µg/min, sve dok se ne postigne očekivani učinak. U refraktornim je slučajevima moguće kombinirati izoprenalin s dopaminom. Ukoliko se niti time ne postigne željeni učinak, dolazi u obzir intravenska primjena glukagona 50-100 µg/kg. Ako je potrebno, davanje injekcije treba ponoviti unutar jednog sata te po potrebi nastaviti intravenskom infuzijom glukagona 70 µg/kg/h. U iznimnim slučajevima bradikardije koja je otporna na terapiju, moguće je ugraditi elektrostimulator srca.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska grupa: selektivni blokator beta-adrenergičkih receptora

ATC: C07AB12

Nebivolol je racemička smjesa dva enantiomera, SRRR-nebivolola (ili d-nebivolola) i RSSS-nebivolola (ili l-nebivolola). Ima dvojaki farmakološki učinak: kompetativan je i selektivan antagonist beta-receptora; taj se učinak pripisuje SRRR - enantiomeru (d-enantiomeru) preko interakcije s L-arginin/dušik-oksidovim putem ostvaruje svoj blagi vazodilatacijski učinak.

Pojedinačne i višekratne doze nebivolola smanjuju frekvenciju rada srca i krvni pritisak u mirovanju i tokom tjelesne aktivnosti i u normotenzivnih i u hipertenzivnih bolesnika. Antihipertenzivni učinak se zadržava tokom hronične terapije.

Nebivolol u terapijskim dozama ne djeluje kao antagonist alfa-adrenergičkih receptora.

Tokom akutnog i hroničnog liječenja hipertoničara s nebivololom smanjuje se sistemski vaskularni otpor. Uprkos smanjenju frekvencije rada srca, smanjenje minutnog volumena u mirovanju i pri tjelesnoj aktivnosti može biti ograničeno zbog povećanja udarnog volumena. Klinički značaj ove hemodinamičke specifičnosti nebivolola u odnosu na druge lijekove iz njegove skupine nije još u potpunosti utvrđen.

U hipertoničara nebivolol povećava NO-posredovani vaskularni odgovor na acetil-kolin koji je smanjen kod bolesnika s endotelnom disfunkcijom.

Provedeno je placebo-kontrolirano kliničko ispitivanje na 2128 bolesnika u dobi  $\geq 70$  godina (srednja dob 75,2 g.) sa stabilnim hroničnim zatajenjem srca sa ili bez smanjenja ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (srednja vrijednost L VEF  $36 \pm 12,3\%$  sa sljedećom distribucijom: L VEF ispod 35% kod 56% bolesnika, L VEF između 35% i 45% kod 25% bolesnika te L VEF iznad 45% kod 19% bolesnika). Bolesnici su bili praćeni prosječno 20 mjeseci. Nebivolol dodan standardnoj terapiji značajno je produžio vrijeme do nastupa smrti ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih uzroka (primarni cilj procjene učinkovitosti) sa smanjenjem relativnog rizika za 14% (apsolutno smanjenje 4,2%). Zabilježeno smanjenje rizika se pojavilo nakon 6 mjeseci liječenja te se zadržalo za čitavo vrijeme liječenja (prosječno trajanje 18 mj.). Učinak nebivolola nije bio ovisan o dobi, spolu ili ejekcijskoj frakciji lijevog ventrikula bolesnika uključenih u ispitivanje. Korist nebivolola vezana uz smrtnosti od svih uzroka nije dosegla statistički značaj u odnosu na placebo (apsolutno smanjenje 2,3%).

Kod bolesnika liječenih nebivololom bilo je opaženo smanjenje slučajeva iznenadne smrti (4,1% : 6,6% ; relativno smanjenje za 38%).

*In vitro* i *in vivo* ispitivanja na životinjama su pokazala da nebivolol nema intrinzičku simatikomimetičku aktivnost.

*In vitro* i *in vivo* ispitivanja na životinjama su pokazala da nebivolol u farmakološkim dozama nema učinak na stabilizaciju membrane.

Nebivolol nema značajni učinak na maksimalnu sposobnost ili izdržljivost pri tjelesnoj aktivnosti u zdravih dobrovoljaca.

Dostupni pretklinički i kliničkim podaci nisu pokazali da nebivolol ima štetan učinak na erektilnu funkciju u hipertoničara.

### 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Oba se enantiomera nebivolola brzo apsorbiraju iz probavnog sistema nakon oralne primjene. Hrana ne utiče na apsorpciju nebivolola. Nebivolol se može uzeti sa ili bez obroka.

Nebivolol se u velikoj mjeri metabolizira, djelimično u aktivne hidroksi-metabolite. Metabolizira se putem alicikličke i aromatske hidroksilacije, N-dealkilacije i glukuronidacije. Povrh toga, nastaju glukuronidi hidroksi-metabolita.

Metabolizam nebivolola putem aromatske hidroksilacije podliježe genetskom oksidacijskom ploimorfizmu ovisnom o CYP2D6. Bioraspoloživost oralno primijenjenog nebivolola iznosi u prosjeku 12% kod brzih metabolizatora, dok je kod sporih metabolizatora gotovo potpuna. U stanju dinamičke ravnoteže i pri istim dozama, vršna plazmatska koncentracija nepromijenjenog nebivolola je približno 23 puta veća u sporih u odnosu na brze metabolizatore. Kada se uzmu u obzir nepromijenjeni lijek zajedno s aktivnim metabolitima, razlika u vršnim plazmatskim koncentracijama je 1,3 do 1,4 puta veća. Zbog razlika u brzinama metabolizma, doziranje nebivolola uvijek treba biti individualno prilagođeno bolesniku. Spori metabolizatori trebaju u pravilu niže doze.

Kod brzih metabolizatora, poluvrijeme eliminacije enantiomera nebivolola iz plazme iznosi približno 10 sati. Kod sporih je metabolizatora to vrijeme 3-5 puta duže. Kod brzih metabolizatora plazmatska je razina RSSS-enantiomera neznatno viša u odnosu na SRRR-enantiomer. Ta je razlika veća kod sporih metabolizatora. Kod brzih je metabolizatora poluvrijeme eliminacije iz plazme hidroksi-metabolita oba enantiomera prosječno 24 sata, dok je kod sporih metabolizatora dvaput duže.

Kod većine osoba (brzi metabolizatori) nebivolol postiže plazmatsku razinu u stanju dinamičke ravnoteže tokom 24 sata, a hidroksi-metaboliti tokom nekoliko dana.

Plazmatske koncentracije su proporcionalne dozama između 1 i 30 mg. Farmakokinetika nebivolola nije ovisna o dobi. Oba su enantiomera u plazmi pretežno vezana za albumin.

98,1% SRRR-nebivolola i 97,9% RSSS-nebivolola vezano je za bjelančevine plazme.

Sedam dana nakon primjene lijeka, 38% doze izlučuje se putem urina, a 48% putem fecesa. U nepromijenjenom obliku putem urina izlučuje se manje od 0,5% doze nebivolola.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Na temelju konvencionalnih pretkliničkih ispitivanja (uključujući genotoksični i karcinogeni potencijal), ukupni pretklinički podaci ne ukazuju na neki posebni rizik primjene nebivolola u ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

- laktoza monohidrat,
- mikrokristalna celuloza,
- kroskarmeloza natrij,
- povidon,
- poloksamer,
- magnezij stearat

### **6.2. Inkopatibilnosti**

Nema poznatih inkopatibilnosti.

### **6.3. Rok trajanja**

Rok trajanja lijeka u priginalnom pakovanju je 3 godine.

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

**CORRIGO** tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!

Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

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

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 5 mg nebivolola u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta)

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

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

### **6.7. Režim izdavanja**



Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. **NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**  
ZADA Pharmaceuticals d.o.o.  
Donji Bistarac, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.
8. **Broj i datum rješenja o dozvoli za stavljanje gotovog lijeka u promet:**  
CORRIGO 30x5 mg tableta: 04-07.3-1-4439/18 od 23.07.2020.