

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nebitrix 5 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 5,45 mg nebivololium-chloridu zodpovedajúceho 5 mg nebivololu.

Pomocná látka so známym účinkom: 145,0 mg monohydrátu laktózy v každej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Okrúhle biele bikonvexné neobalené tablety, na jednej strane s vyrytými písmenami „N“ a „L“ po oboch stranách deliacej ryhy a na druhej strane hladké.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké polovice.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Chronické zlyhanie srdca (*Chronic heart failure, CHF*)

Liečba stabilného mierne až stredne závažného chronického zlyhania srdca ako doplnok štandardnej liečby u starších pacientov vo veku >70 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Hypertenzia

Dospelí

Dávka je 5 mg (jedna tableta) denne, najlepšie v rovnakom čase dňa.

Účinok na zníženie krvného tlaku je evidentný po 1 až 2 týždňoch liečby. Niekedy sa optimálny účinok dosiahne až po 4 týždňoch.

Kombinácia s inými antihypertenzívami

Betablokátory sa môžu užívať samostatne alebo súčasne s inými antihypertenzívami. Doteraz sa zvýšený antihypertenzný účinok pozoroval iba pri kombinácii nebivololu s 12,5 až 25 mg hydrochlorotiazidu.

Pacienti s renálnou insuficienciou

U pacientov s renálnou insuficienciou je odporúčaná počiatočná dávka 2,5 mg denne. V prípade potreby sa denná dávka môže zvýšiť na 5 mg.

Pacienti s hepatickou insuficienciou

Údaje u pacientov s hepatickou insuficienciou alebo funkčným poškodením pečene sú obmedzené. Preto je užívanie Nebitrixiu 5 mg u týchto pacientov kontraindikované.

Starší ľudia

U pacientov starších ako 65 rokov je odporúčaná počiatočná dávka 2,5 mg denne. V prípade potreby sa denná dávka môže zvýšiť na 5 mg. Avšak s ohľadom na obmedzené skúsenosti u pacientov starších ako 75 rokov je nutné postupovať opatrne a títo pacienti sa musia dôkladne sledovať.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť tabliet Nebitrixiu 5 mg sa u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nestanovila. Nie sú dostupné žiadne údaje. Preto sa jeho použitie u detí a dospievajúcich neodporúča.

Chronické zlyhanie srdca (CHF)

Liečba stabilného chronického zlyhania srdca sa musí začať s postupnou titráciou dávkovania smerom nahor, až kým sa nedosiahne optimálna individuálna udržiavacia dávka.

Pacienti majú mať stabilizované chronické zlyhanie srdca bez akútneho zlyhania počas uplynulých šiestich týždňov. Odporúča sa, aby mal ošetrojúci lekár skúsenosti s liečbou chronického zlyhania srdca.

V prípade pacientov dostávajúcich lieky na liečbu kardiovaskulárneho systému vrátane diuretík a/alebo digoxínu a/alebo ACE inhibítorov a/alebo antagonistov angiotenzínu II sa má dávkovanie týchto liekov stabilizovať počas dvoch týždňov pred začatím liečby Nebitrixom 5 mg.

Počiatočná titrácia smerom nahor sa má vykonávať podľa nasledujúcich krokov v 1- až 2-týždenných intervaloch podľa znášanlivosti pacientov:

Dávka 1,25 mg nebivololu, ktorá sa zvýši na 2,5 mg nebivololu jedenkrát denne, potom na 5 mg jedenkrát denne a potom na 10 mg jedenkrát denne. Maximálna odporúčaná dávka je 10 mg nebivololu jedenkrát denne.

Začatie liečby a každé zvýšenie dávky sa má vykonávať pod dohľadom skúseného lekára počas intervalu aspoň 2 hodín, aby sa zaručilo, že klinický stav (najmä s ohľadom na krvný tlak, srdcový rytmus, poruchy vodivosti, príznaky zhoršenia zlyhania srdca) zostane stabilný.

Výskyt nežiaducich udalostí môže zabrániť všetkým pacientom v liečbe s maximálnou odporúčanou dávkou. V prípade potreby sa môže dosiahnutá dávka aj postupne znižovať a podľa vhodnosti znova nasadiť.

Počas fázy titrácie, v prípade zhoršenia zlyhania srdca alebo neznášanlivosti sa odporúča najprv znížiť dávku nebivololu alebo v prípade potreby okamžite ukončiť jeho podávanie (v prípade závažnej hypotenzie, zhoršenia zlyhania srdca s akútnym pľúcnym edémom, kardiogénneho šoku, symptomatickej bradykardie alebo AV blokády).

Liečba stabilného chronického zlyhania srdca s nebivololom je vo všeobecnosti dlhodobá.

Liečbu s nebivololom sa neodporúča ukončiť náhle, pretože to môže viesť k prechodnému zhoršeniu zlyhania srdca. Ak je potrebné ukončiť liečbu, dávka sa má postupne znižovať o polovicu každý týždeň.

Pacienti s renálnou insuficienciou

V prípade miernej až stredne ťažkej renálnej insuficiencie nie je potrebná žiadna úprava dávky, pretože titrácia smerom nahor na maximálnu tolerovanú dávku sa upraví individuálne. Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s liečbou u pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou (sérový kreatinín ≥ 250 $\mu\text{mol/l}$). Preto sa používanie nebivololu u týchto pacientov neodporúča.

Pacienti s hepatickou insuficienciou

Údaje o liečbe pacientov s hepatickou insuficienciou sú obmedzené. Preto je užívanie Nebitrixi 5 mg u týchto pacientov kontraindikované.

Starší ľudia

Nie je potrebná žiadna úprava dávky, pretože titrácia smerom nahor na maximálnu tolerovanú dávku sa upraví individuálne.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť tabliet Nebitrixi 5 mg sa u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nestanovila. Preto sa jeho použitie u detí a dospievajúcich neodporúča. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa môžu užívať s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pečeňová insuficiencia alebo porucha funkcie pečene.
- Akútne zlyhanie srdca, kardiogénny šok alebo prípady dekompenzácie zlyhania srdca vyžadujúce i. v. inotropnú liečbu.

Okrem toho, tak ako pre ostatné beta-blokátory aj pre nebivolol platí, že je kontraindikovaný v nasledujúcich prípadoch:

- Syndróm chorého sínusového uzla vrátane sinoatriálnej blokády.
- AV blokáda druhého a tretieho stupňa (bez kardiostimulátora).
- Priedušková astma alebo chronické obštrukčné ochorenie pľúc v anamnéze.
- Neliečený feochromocytóm.
- Metabolická acidóza.
- Bradykardia (srdcový rytmus < 60 úderov za minútu pred začatím liečby).
- Hypotenzia (systolický krvný tlak < 90 mmHg).
- Závažné poruchy periférneho krvného obehu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pozri tiež časť 4.8 Nežiaduce účinky.

Nasledujúce upozornenia a preventívne opatrenia platia všeobecne pre beta-adrenergné antagonisty.

Anestézia

Pokračovanie betablokády znižuje riziko vzniku arytmií počas indukcie a intubácie. Ak sa betablokáda preruší počas prípravy na chirurgický zákrok, beta-adrenergné antagonisty sa majú vysadiť aspoň 24 hodín predtým.

Opatrnosť je potrebná pri niektorých anestetikách, ktoré spôsobujú útlm činnosti myokardu. Pacient sa

môže chrániť proti vagovým reakciám intravenóznym podávaním atropínu.

Kardiovaskulárne

Vo všeobecnosti platí, že beta-adrenergne antagonisty sa nemajú používať u pacientov s neliečeným kongestívnym zlyhaním srdca (CHF), pokiaľ ich stav nebol stabilizovaný.

U pacientov s koronárnym ochorením srdca sa má liečba s beta-adrenergným antagonistom vysadzovať postupne, t. j. počas 1 až 2 týždňov. V prípade potreby sa má začať v rovnakom čase substitučná liečba, aby sa zabránilo obnoveniu anginy pectoris.

Beta-adrenergne antagonistické látky môžu vyvolávať bradykardiu: ak rýchlosť pulzu v pokoji poklesne pod 50 až 55 úderov/minútu a/alebo ak sa u pacienta vyskytnú symptómy naznačujúce vznik bradykardie, dávkovanie sa má znížiť.

Beta-adrenergne antagonisty sa majú používať opatrne:

- u pacientov s poruchami periférneho krvného obehu (Raynaudove ochorenie alebo Raynaudov syndróm, opakované krívanie), pretože sa môže vyskytnúť zhoršenie týchto porúch,
- u pacientov so srdcovou blokádou prvého stupňa z dôvodu negatívneho účinku betablokátorov na dobu vodivosti,
- u pacientov s Prinzmetalovou angínou z dôvodu neliečenej vazokonstrikcie koronárnej tepny sprostredkovanej alfareceptormi: beta-adrenergne antagonisty môžu zvyšovať počet a trvanie angínových epizód.

Kombinácia nebivololu s antagonistami vápnikového kanála verapamilového a diltiazemového typu s antiarytmikami triedy I a s centrálné účinkujúcimi antihypertenzívami sa vo všeobecnosti neodporúča. Pre podrobnosti pozri časť 4.5.

Metabolické/endokrinologické

Nebivolol neovplyvňuje hladinu glukózy u diabetických pacientov. U diabetických pacientov sa má však postupovať opatrne, pretože nebivolol môže maskovať niektoré symptómy hypoglykémie (tachykardia, palpitácie). Beta-blokátory by mohli ďalej zvýšiť riziko závažnej hypoglykémie, ak sa používajú súbežne so sulfonylureou. Diabetickým pacientom je potrebné odporučiť, aby si starostlivo sledovali hladinu glukózy v krvi. (pozri časť 4.5).

Beta-adrenergne blokátory môžu maskovať tachykardické symptómy v prípade hypertyreózy. Náhle vysadenie môže zosilniť symptómy.

Respiračné

U pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc sa beta-adrenergne antagonisty majú používať opatrne, pretože sa môže zhoršiť zúženie dýchacích ciest.

Ďalšie

Pacienti so psoriázou v anamnéze majú užívať beta-adrenergne antagonisty iba po dôkladnom zvážení.

Beta-adrenergne antagonisty môžu zvyšovať citlivosť na alergény a závažnosť anafylaktických reakcií.

Začatie liečby chronického zlyhania srdca s nebivololom vyžaduje pravidelné sledovanie. Dávkovanie a spôsob podávania, pozri časť 4.2. Ukončenie liečby sa nemá vykonávať náhle, pokiaľ nie je jednoznačne indikované. Ďalšie informácie, pozrite časť 4.2.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, Lappovou laktázovou deficienciou alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Nasledujúce interakcie sa vo všeobecnosti týkajú beta-adrenergných antagonistov.

Neodporúčané kombinácie:

Antiarytmiká triedy I (chinidín, hydrochinidín, cibenzolín, flekainid, dizopyramid, lidokain, mexiletín, propafenón): účinok na atrioventrikulárnu dobu vodivosti môže byť zosilnený a negatívny inotropný účinok môže byť zvýšený (pozri časť 4.4).

Antagonisty vápnikového kanála verapamilového/diltiazemového typu: negatívne ovplyvnenie kontraktácie a atrioventrikulárnej vodivosti. Intravenózne podávanie verapamilu u pacientov liečených β -blokátormi môže viesť k ťažkej hypotenzii a atrioventrikulárnej blokáde (pozri časť 4.4).

Centrálne účinkujúce antihypertenzíva (klonidín, guanfacín, moxonidín, metyldopa, rilmenidín): súbežné užívanie centrálne účinkujúcich antihypertenzív môže zhoršiť zlyhanie srdca prostredníctvom zoslabenia centrálného sympatického tonusu (spomalenie srdcového rytmu a zníženie výstupu srdca, vazodilatácia) (pozri časť 4.4). Náhle ukončenie liečby, najmä pred vysadením betablokátorov, môže zvyšovať riziko reakčnej hypertenzie.

Kombinácie, ktoré sa majú používať opatrne:

Antiarytmiká triedy III (amiodarón): účinok na atrioventrikulárnu dobu vodivosti môže byť zosilnený.

Anestetiká – éterické halogenizované: súbežné užívanie beta-adrenergných antagonistov a anestetík môže zoslabovať reflexnú tachykardiu a zvyšovať riziko hypotenzie (pozri časť 4.4). Vo všeobecnosti platí, že sa treba vyhýbať náhlemu vysadeniu betablokátorov. Ak pacient užíva Nebitrix 5 mg, treba informovať anesteziológa.

Inzulín a perorálne antidiabetiká: nebololol neovplyvňuje hladinu glukózy. U diabetických pacientov je však potrebné postupovať opatrne, pretože môže maskovať niektoré symptómy hypoglykémie (palpitácie, tachykardia). Súbežné používanie betablokátorov so sulfonylureou by mohlo zvýšiť riziko závažnej hypoglykémie. (pozri časť 4.4).

Baklofen (antispazmodikum), amifostín (antineoplastický adjuvans): súbežné používanie s antihypertenzívami pravdepodobne zvýši pokles krvného tlaku, preto sa má dávkovanie antihypertenzív adekvátne upraviť.

Meflochín (antimalarikum): Súbežné podávanie s β -adrenergnými blokátormi môže teoreticky prispievať k predĺženiu intervalu QTc.

Kombinácie na zváženie:

Digoxín: súbežné užívanie môže zvyšovať atrioventrikulárnu dobu vodivosti. Klinické štúdie s nebolololom nepreukázali žiadny klinický dôkaz interakcie. Nebololol neovplyvňuje kinetické vlastnosti digoxínu.

Antagonisty vápnika dihydropyridínového typu (amlodipín, felodipín, lacidipín, nifedipín, nikardipín, nimodipín, nitrendipín): súbežné užívanie môže zvyšovať riziko hypotenzie a u pacientov so zlyhaním srdca sa nedá vylúčiť zvýšené riziko ďalšieho zhoršenia činnosti ventrikulárnej pumpy.

Antipsychotiká, antidepresíva a sedatíva (tricyklické látky, barbituráty a fenotiazíny), organické nitráty ako aj iné antihypertenzíva: súbežné užívanie môže zlepšovať hypotenzný účinok betablokátorov (aditívny účinok).

Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID): žiadny účinok na hypotenzný účinok nebivololu.

Sympatikomimetiká: súbežné užívanie môže neutralizovať účinok beta-adrenergných antagonistov. Beta-adrenergné látky môžu viesť k neobmedzenej alfa-adrenergnej aktivite sympatikomimetík s alfa- aj beta-adrenergnými účinkami (riziko hypertenzie, závažná bradykardia a srdcová blokáda).

Farmakokinetické interakcie

Keďže metabolizmus nebivololu zahŕňa izoenzým CYP2D6, súbežné podávanie s látkami inhibujúcimi tento enzým, najmä paroxetínom, fluoxetínom, tioridazínom a chinidínom môže viesť k zvýšenej hladine nebivololu v plazme spojenej so zvýšeným rizikom nadmernej bradykardie a nežiaducich účinkov.

Súbežné podávanie cimetidínu zvyšovalo hladinu nebivololu v plazme bez zmeny klinického účinku. Súbežné podávanie ranitidínu neovplyvňovalo farmakokinetické vlastnosti nebivololu. Pokiaľ sa Nebitrix 5 mg užíva s jedlom a antacidum medzi jedlami, tieto dve liečby sa môžu predpísať súbežne.

Kombinácia nebivololu s nikardipínom mierne zvyšovala hladinu oboch liekov v plazme bez zmeny klinického účinku. Súbežné podávanie alkoholu, furosemidu alebo hydrochlorotiazidu neovplyvňovalo farmakokinetické vlastnosti nebivololu. Nebivolol neovplyvňuje farmakokinetické vlastnosti ani farmakodynamické vlastnosti warfarínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nebivolol má škodlivé farmakologické účinky na graviditu a/alebo plod/novorodenca. Vo všeobecnosti platí, že beta-adrenoceptorové blokátory znižujú prienik cez placentu, čo sa spája so spomalením rastu, vnútromaternicovým úmrtím, potratom alebo predčasným pôrodom U plodu a novorodeného dojčča a sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napríklad hypoglykémia a bradykardia). Ak je potrebná liečba s beta₁-adrenoceptorovými blokátormi, uprednostňujú sa beta₁-selektívne adrenoceptorové blokátory.

Nebitrix 5 mg sa nemá užívať počas gravidity, ak to nie je úplne nevyhnutné. Ak sa liečba s nebivololom zväži ako potrebná, má sa monitorovať uteroplacentálny prietok krvi a rast plodu. V prípade negatívnych účinkov na graviditu alebo plod sa má zvažiť alternatívna liečba. Novorodené dojča sa musí dôkladne sledovať. Symptómy hypoglykémie a bradykardie sa vo všeobecnosti očakávajú počas prvých 3 dní.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách preukázali, že nebivolol sa vylučuje do materského mlieka. Nie je známe, či sa tento liek vylučuje do materského mlieka u ľudí. Väčšina betablokátorov, najmä lipofilné zlúčeniny ako nebivolol a jeho aktívne metabolity, prechádzajú do materského mlieka, aj keď v rôznom rozsahu. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť. Preto matky počas podávania nebivololu nemajú dojčiť.

Fertilita

Nebivolol nemá žiadny účinok na fertilitu, ak sa nepodáva v dávkach niekoľkonásobne vyšších ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí, pri ktorých sa u samíc a samcov potkanov a myši pozorovali nežiaduce účinky na reprodukčných orgánoch. Účinok nebivololu na fertilitu ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Farmakodynamické štúdie preukázali, že nebivolol neovplyvňuje psychomotorickú funkciu. U niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (pozri časť 4.8), ktoré sú väčšinou spôsobené znížením krvného tlaku, ako napríklad závrat alebo mdloba. Ak sa vyskytnú, nevedzte vozidlá a nevykonávajte iné aktivity vyžadujúce bdelosť. Tieto účinky sa pravdepodobnejšie vyskytnú po začatí liečby alebo po

zvýšeníach dávky.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú uvedené samostatne pre hypertenziu a chronické zlyhanie srdca z dôvodu rozdielov v základných ochoreniach.

Hypertenzia

Hlásené nežiaduce reakcie, ktoré majú vo väčšine prípadov miernu až strednú intenzitu, sú zosumarizované v tabuľke nižšie, klasifikované podľa tried orgánových systémov a zoradené podľa frekvencie:

TRIEDA ORGÁNOVÝCH SYSTÉMOV	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému				angioneurotický edém, precitlivosť
Psychiatrické poruchy		nočné mory, depresia		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat, parestézia		synkopa	
Poruchy oka		zhoršenie zraku		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		bradykardia, zlyhanie srdca, spomalená AV vodivosť/AV blokáda		
Poruchy ciev		hypotenzia, intermitentná klaudikácia (zhoršenie)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	bronchospazmus		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	zápcha, nevoľnosť, hnačka	dyspepsia, plynatosť, vracanie		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus, erytematózna vyrážka	zhoršenie psoriázy	urtikária
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		impotencia		

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únavu, edém			
--	-------------	--	--	--

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli tiež hlásené s niektorými beta-adrenergými antagonistami: halucinácie, psychózy, zmätenosť, studené/cyanotické končatiny, Raynaudov fenomén, suché oči a okulo-mukokutánná toxicita praktololového typu. Betablokátory môžu spôsobiť znížené slzenie.

Chronické zlyhanie srdca

Údaje o nežiaducich reakciách u pacientov s chronickým zlyhaním srdca sú k dispozícii z jednej placebom kontrolovanej klinickej štúdie zahŕňajúcej 1 067 pacientov užívajúcich nebivolol a 1 061 pacientov užívajúcich placebo. V tejto štúdii spolu 449 pacientov užívajúcich nebivolol (42,1 %) hlásilo aspoň pravdepodobne kauzálne súvisiace nežiaduce reakcie v porovnaní s 334 pacientmi užívajúcimi placebo (31,5 %). Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie u pacientov užívajúcich nebivolol boli bradykardia a závrat, pričom obe sa vyskytovali u približne 11 % pacientov. Príslušné frekvencie medzi pacientmi užívajúcimi placebo boli približne 2 % resp. 7 %.

Pre nežiaduce reakcie (aspoň pravdepodobne súvisiace s liekom), ktoré sa považujú za špecificky relevantné v liečbe chronického zlyhania srdca, boli hlásené nasledujúce výskyty:

- Zhoršenie zlyhania srdca sa vyskytovalo u 5,8 % pacientov užívajúcich nebivolol v porovnaní s 5,2 % pacientov užívajúcich placebo.
- Posturálna hypotenzia bola hlásená u 2,1 % pacientov užívajúcich nebivolol v porovnaní s 1,0 % pacientov užívajúcich placebo.
- Intolerancia lieku sa vyskytovala u 1,6 % pacientov užívajúcich nebivolol v porovnaní s 0,8 % pacientov užívajúcich placebo.
- Atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa sa vyskytovala u 1,4 % pacientov užívajúcich nebivolol v porovnaní s 0,9 % pacientov užívajúcich placebo.
- Edém dolných končatín hlásilo 1,0 % pacientov užívajúcich nebivolol v porovnaní s 0,2 % pacientov užívajúcich placebo.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje o predávkovaní s nebivololom.

Symptómy

Symptómy predávkovania betablokátormi: bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus a akútna srdcová insuficiencia.

Liečba

V prípade predávkovania alebo precitlivenosti sa má pacient dôkladne sledovať a liečiť na jednotke intenzívnej starostlivosti. Majú sa kontrolovať hladiny glukózy v krvi. Absorpcii akýchkoľvek zvyškov lieku stále prítomných v gastrointestinálnom trakte je možné zabrániť výplachom žalúdka a podávaním aktívneho uhlia a preháňadla. Môže sa vyžadovať umelé dýchanie. Bradykardia alebo rozsiahle vagálne reakcie sa majú liečiť podávaním atropínu alebo metylatropínu. Hypotenzia a šok sa majú liečiť plazmou/náhradami plazmy a v prípade potreby katecholamínmi. Beta-blokačný účinok je možné potlačiť pomalým intravenóznym podávaním izoprenalínhydrochloridu, najprv v dávke približne 5 µg/minútu,

alebo dobutamínu, najprv v dávke 2,5 µg/minútu, až kým sa nedosiahne potrebný účinok. V ťažko liečiteľných prípadoch sa izoprenalín môže kombinovať s dopamínom. Ak to neprinesie požadovaný účinok, môže sa zväziť intravenózne podávanie glukagónu 50 až 100 µg/kg. V prípade potreby sa má injekčné podanie zopakovať do jednej hodiny a v prípade potreby má nasledovať intravenózna infúzia glukagónu 70 µg/kg/h. V extrémnych prípadoch bradykardie rezistentnej na liečbu sa môže zaviesť kardiostimulátor.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Betablokátory, selektívne. ATC kód: C07AB 12

Nebivolol je racemát dvoch enantiomérov, SRRR-nebivololu (alebo d-nebivololu) a RSSS-nebivololu (alebo l-nebivololu). Spája dve farmakologické aktivity:

- Je to kompetitívny a selektívny antagonist beta-receptorov: tento účinok sa pripisuje SRRR-enantioméru (d-enantiómér).
- Má mierne vazodilatačné vlastnosti z dôvodu interakcie s dráhou L-arginínu/oxidu dusnatého.

Jedna dávka a opakované dávky nebivololu spomaľujú srdcový rytmus a znižujú krvný tlak v kľude a počas cvičenia, a to u normotenzných aj hypertenzných pacientov. Počas chronickej liečby sa udržiava antihypertenzný účinok.

Pri terapeutických dávkach nevykazuje nebivolol alfa-adrenergný antagonizmus.

Počas akútnej a chronickej liečby nebivololom u hypertenzných pacientov sa znižuje systémová vaskulárna rezistencia. Napriek spomaleniu srdcového rytmu môže byť zníženie výstupu srdca v kľude a počas cvičenia obmedzené z dôvodu zväčšenia systolického objemu. Klinický význam týchto hemodynamických rozdielov v porovnaní s inými antagonistami beta1 receptorov nebol úplne stanovený.

U hypertenzných pacientov nebivolol zvyšuje vaskulárnu odpoveď na acetylcholín (ACh) sprostredkovanú NO, ktorá je znížená u pacientov s endoteliálnou dysfunkciou.

V placebom kontrolovanej štúdií úmrtnosti a chorobnosti vykonávanej u 2 128 pacientov vo veku ≥ 70 rokov (priemerný vek 75,2 rokov) so stabilizovaným chronickým zlyhaním srdca so zhoršenou ejekčnou frakciou ľavej predsieni (LVEF) alebo bez nej (priemerná hodnota LVEF: $36 \pm 12,3$ %, s nasledujúcou distribúciou: LVEF menej ako 35 % u 56 % pacientov, LVEF v rozmedzí 35 % až 45 % u 25 % pacientov a LVEF viac než 45 % u 19 % pacientov) sledovanej počas priemernej doby 20 mesiacov, nebivolol ako doplnok štandardnej liečby výrazne predlžoval čas do výskytu úmrtí alebo hospitalizácií z kardiovaskulárnych dôvodov (primárny cieľ pre účinnosť) s relatívnym znížením rizika o 14 % (absolútne zníženie: 4,2 %). Toto zníženie rizika sa dosiahlo po 6 mesiacoch liečby a udržiavalo sa pre všetky trvania liečby (priemerné trvanie 18 mesiacov). Účinok nebivololu bol nezávislý od veku, pohlavia alebo ejekčnej frakcie ľavej predsieni v populácii štúdie. Výhoda s ohľadom na úmrtnosť zo všetkých dôvodov nedosiahla štatistický význam v porovnaní s placebom (absolútne zníženie: 2,3 %).

U pacientov liečených nebivololom sa pozoroval pokles výskytu náhlych úmrtí (4,1 % verus 6,6 %, relatívne zníženie o 38 %).

In vitro a *in vivo* experimenty na zvieratách preukázali, že Nebivolol nevykazuje žiadnu intrinzičnú sympatikomimetickú aktivitu.

In vitro a *in vivo* experimenty na zvieratách preukázali, že nebivolol nemá pri farmakologických dávkach žiadny účinok na stabilizáciu membrán.

U zdravých dobrovoľníkov nemá nebivolol žiadny významný účinok na maximálnu záťažovú kapacitu ani výdrž.

Dostupné predklinické a klinické dôkazy u pacientov s hypertenziou nepreukázali, že by nebivolol mal škodlivý účinok na erektilnú funkciu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Oba enantioméry nebivololu sa po perorálnom podaní rýchlo absorbujú. Absorpciu nebivololu neovplyvňuje jedlo; nebivolol sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Nebivolol sa metabolizuje vo veľkom rozsahu, čiastočne na aktívne hydroxymetabolity. Nebivolol sa metabolizuje prostredníctvom alicyklickej a aromatickej hydroxylácie, N-dealkylácie a glukuronidácie; okrem toho sa vytvárajú glukuronidy hydroxymetabolitov. Metabolizmus nebivololu prostredníctvom aromatickej hydroxylácie podlieha genetickému oxidačnému polymorfizmu závislému od CYP2D6. Perorálna biologická dostupnosť nebivololu dosahuje priemerne 12 % v prípade pacientov s rýchlym metabolizmom a je prakticky úplná u pacientov s pomalým metabolizmom. V ustálenom stave a pri rovnakej dávke je maximálna koncentrácia nezmeneného nebivololu v plazme približne 23-krát vyššia u pacientov s pomalým metabolizmom než u pacientov s rýchlym metabolizmom. Ak zoberieme do úvahy nezmenený liek plus aktívne metabolity, rozdiel maximálnych koncentrácií v plazme je 1,3- až 1,4-násobný. Z dôvodu rôznych rýchlostí metabolizmu sa má dávka Nebitrixi 5 mg vždy upraviť podľa individuálnych požiadaviek pacienta: pacienti s pomalým metabolizmom preto môžu vyžadovať nižšie dávky.

U pacientov s rýchlym metabolizmom dosahujú polčasy vylučovania nebivololu priemerne 10 hodín. U pacientov s pomalým metabolizmom sú 3- až 5-krát dlhšie. U pacientov s rýchlym metabolizmom sú hladiny RSSS-enantioméru v plazme mierne vyššie než v prípade SRRR-enantioméru. U pacientov s pomalým metabolizmom je tento rozdiel väčší. U pacientov s rýchlym metabolizmom dosahujú polčasy vylučovania hydroxymetabolitov oboch enantiomérov priemerne 24 hodín a u pacientov s pomalým metabolizmom sú približne dvakrát tak dlhé.

Hladiny v plazme v ustálenom stave u väčšiny pacientov (pacienti s rýchlym metabolizmom) sa dosahujú do 24 hodín pre nebivolol a do niekoľkých dní pre hydroxymetabolity.

Koncentrácie v plazme sú úmerné dávke v rozmedzí 1 až 30 mg. Farmakokinetické vlastnosti nebivololu neovplyvňuje vek.

V plazme sa oba enantioméry nebivololu viažu najmä na albumín.

Naviazanie na plazmatické proteíny dosahuje hodnotu 98,1 % pre SRRR-nebivolol a 97,9 % pre RSSS-nebivolol.

Jeden týždeň po podaní sa 38 % dávky vylúči v moči a 48 % v stolici. Vylučovanie nezmeneného nebivololu v moči predstavuje menej než 0,5 % dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií genotoxicity, reprodukčnej a vývojovej toxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nežiaduce účinky na reprodukčnú funkciu sa zaznamenali len pri vysokých dávkach, niekoľkonásobne

prekračujúcich odporúčanú dávku u ľudí (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Laktóza, monohydrát
Kukuričný škrob
kroskarmelóza, sodná soľ
Hypromelóza
Celulóza, mikrokryštalická
Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
Stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z PVC/PVdC/Al: veľkosť balenia 14, 28, 30, 50, 90, 98, 100 tabliet.

Blistre z hliníka/hliníka: veľkosť balenia 14, 28, 30, 50, 90, 98, 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0292/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. mája 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. júla 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026