

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nebivolol Medreg
5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 5 mg nebivololu (ako nebivolólim-chlorid).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 182,78 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Okrúhle biele konvexné 9 mm tablety s deliacou ryhou v tvare kríža, označené "N 5" na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Chronické srdcové zlyhávajúce

Liečba stabilného mierneho až stredne ťažkého chronického srdcového zlyhávania ako aditívna terapia ku štandardnej terapii u starších pacientov vo veku ≥ 70 rokov.

Nebivolol Medreg je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Hypertenzia

Dospelí

Dávka je jedna tableta (5 mg) denne, uprednostňuje sa užívanie lieku každý deň v rovnakom čase.

Po 1 – 2 týždňoch liečby je už evidentné zníženie krvného tlaku. Niekedy sa optimálny účinok dosiahne až po 4 týždňoch.

Kombinácia s inými antihypertenzívami

Betablokátory sa môžu používať samostatne alebo súbežne s inými antihypertenzívami. Doteraz sa synergický antihypertenzívny účinok pozoroval iba pri kombinácii lieku Nebivolol Medreg s hydrochlórtiazidom v dávke 12,5 – 25 mg.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U týchto pacientov sa odporúča začínať liečbu s dávkou 2,5 mg denne, ak je to potrebné, dávka sa môže zvýšiť na 5 mg denne.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Informácie o používaní nebivololu u pacientov s insuficienciou pečene alebo poruchou funkcie pečene sú obmedzené. Preto je Nebivolol Medreg u týchto pacientov kontraindikovaný.

Staršie osoby

Odporúčaná počiatočná dávka u pacientov starších ako 65 rokov je 2,5 mg denne. V prípade potreby sa môže zvýšiť na 5 mg denne. Pacientov starších ako 75 rokov je však nutné starostlivo monitorovať vzhľadom na zatiaľ nedostatočné skúsenosti s používaním nebivololu u tejto vekovej skupiny.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Nebivololu Medreg u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa jeho použitie u detí a dospievajúcich neodporúča.

Chronické srdcové zlyhávanie

Liečba stabilného chronického srdcového zlyhávania sa musí začínať postupným zvyšovaním dávok až po dosiahnutie optimálnej individuálnej udržiavacej dávky lieku.

Liečia sa pacienti, ktorí počas posledných 6 týždňov mali stabilné chronické srdcové zlyhávanie bez akútneho zlyhania. Je vhodné, aby ošetrojúci lekár mal skúsenosti s liečbou chronického srdcového zlyhávania.

U pacientov, ktorí užívajú lieky ovplyvňujúce kardiovaskulárny systém vrátane diuretík a/alebo digoxínu a/alebo ACE inhibítorov a/alebo antagonistov angiotenzínu II, sa má stabilizovať dávkovanie týchto liekov počas posledných 2 týždňov pred začiatkom liečby Nebivololom Medreg.

Počiatočné nastavovanie pacienta na optimálnu dávku lieku sa má urobiť podľa nasledovných krokov s intervalom 1 – 2 týždne na základe tolerancie liečby pacientom:

1,25 mg nebivololu sa má zvýšiť na 2,5 mg nebivololu 1-krát denne, potom 5 mg nebivololu 1-krát denne, následne 10 mg nebivololu 1-krát denne.

Maximálna odporúčaná dávka je 10 mg nebivololu 1-krát denne.

Začiatok liečby a každé zvýšenie dávky má byť pod dohľadom skúseného lekára najmenej počas 2 hodín po podaní lieku s kontrolou stability klinického stavu (najmä tlak krvi, pulz, poruchy vedenia vzruchu, prejavy zhoršenia srdcového zlyhávania).

Používanie maximálnych odporúčaných dávok lieku preventívne bráni vzniku nežiaducich reakcií. Ak je to nutné, dosiahnutá dávka sa môže postupne znižovať a v prípade potreby opätovne nasadiť.

V prípade zhoršenia srdcového zlyhávania alebo intolerancie lieku počas titračnej fázy, odporúča sa najprv redukcia dávky nebivololu alebo okamžité zastavenie podávania (v prípade ťažkej hypotenzie, zhoršenia srdcovej insuficiencie s akútnym edémom pľúc, kardiogénneho šoku, symptomatickej bradykardie alebo átrioventrikulárneho (AV) bloku).

Terapia stabilného chronického srdcového zlyhávania nebivololom je vo všeobecnosti dlhodobá.

Neodporúča sa okamžité prerušenie liečby nebivololom, pretože to môže viesť k tranzitórnemu zhoršeniu srdcového zlyhávania. Ak je prerušenie liečby nevyhnutné, dávka lieku sa musí znižovať postupne delením na polovicu týždenne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pri ľahkej až stredne ťažkej poruche funkcie obličiek nie je nutná úprava dávky ak bola maximálna tolerovaná dávka u pacienta nastavená individuálne. Nie sú skúsenosti s liečbou pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou (sérový kreatinín $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Preto sa u týchto pacientov liečba nebivololom neodporúča.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Skúsenosti s liečbou pacientov s insuficienciou pečene sú obmedzené, preto je použitie Nebivololu Medreg u týchto pacientov kontraindikované.

Staršie osoby

U starších osôb sa nevyžaduje úprava dávky lieku, keďže nastavenie maximálnej tolerovanej dávky sa robí individuálne.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Nebivololu Medreg u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje, preto sa podávanie nebivololu u detí a dospievajúcich neodporúča.

Spôsob podávania

Perorálne podanie.

Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Insuficiencia pečene.
- Akútne srdcové zlyhanie, kardiogénny šok alebo dekompenzácia pri srdcovom zlyhaní vyžadujúca intravenóznú inotropnú terapiu.

Tak, ako pre ostatné betablokátory aj pre Nebivolol Medreg platí, že je kontraindikovaný v prípade:

- syndrómu sínusového uzla vrátane sinoatriálnej blokády
- druhého a tretieho stupňa srdcovej blokády (bez kardiostimulátora)
- bronchospazmu a bronchiálnej astmy v anamnéze,
- neliečeného feochromocytómu
- metabolickej acidózy
- bradykardie (pulz menej ako 60 úderov za minútu pred začiatkom terapie)
- hypotenzie (systolický krvný tlak < 90 mmHg)
- ťažkej periférnej cirkulačnej poruchy.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pozri tiež 4.8 Nežiaduce účinky.

Nasledujúce upozornenia platia pre skupinu blokátorov β -adrenergných receptorov všeobecne.

Anestézia

Pokračovanie betablokády znižuje riziko arytmií počas uvedenia do anestézie a intubovania. Ak sa betablokáda preruší počas prípravy na chirurgický zákrok musí sa podávanie betablokátorov prerušiť aspoň 24 hodín vopred.

Opatrnosť je nutná pri podávaní anestetík, ktoré spôsobujú depresiu myokardu. Intravenózne podanie atropínu môže ochrániť pacienta pred reakciami vyvolanými *nervus vagus*.

Kardiovaskulárne ochorenia

Pacientom s neliečeným kongestívnym srdcovým zlyhávaním (CHF – *congestive heart failure*) sa až do stabilizácie ich zdravotného stavu nemajú podávať betablokátory.

Prerušenie liečby betablokátormi u pacientov s ischemickým ochorením srdca sa má urobiť postupne, v priebehu 1 – 2 týždňov. Ak je to potrebné, má sa začať s náhradnou terapiou v rovnakom čase, aby sa predišlo exacerbácii anginy pectoris.

Betablokátory môžu indukovať bradykardiu: ak pulzová rýchlosť klesne pod 50 – 55 úderov za minútu v pokoji a /alebo pacient pociťuje symptómy bradykardie, dávku je potrebné znížiť.

Betablokátory sa majú používať s opatnosťou u pacientov s nasledujúcimi diagnózami:

- periférne cirkulačné poruchy (Raynaudova choroba alebo syndróm, intermitentné klaudikácie) môže dôjsť k zhoršeniu ochorenia,
- prvý stupeň srdcovej blokády vzhľadom na negatívny vplyv betablokátorov na prevodový čas,
- Prinzmetalova angína – vzhľadom na alfareceptormi navodenú vazokonstrikciu koronárnych artérií môžu betablokátory zvýšiť frekvenciu a predĺžiť trvanie atakov angíny.

Kombinácia nebivololu s blokátormi kalciových kanálov typu verapamilu, diltiazemu, s antiarytmikami I. triedy, s centrálnymi pôsobiacimi antihypertenzívami sa neodporúča, pozri časť 4.5.

Metabolické a endokrinné poruchy

Nebivolol Medreg neovplyvňuje hladinu glukózy u diabetických pacientov. U týchto pacientov treba však určitú opatnosť, lebo nebivolol môže maskovať niektoré symptómy hypoglykémie (tachykardia, palpitácie). Betablokátory môžu maskovať symptómy tachykardie aj u hypertyreózy. Náhle prerušenie liečby môže tieto symptómy zintenzívniť. 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).

Poruchy dýchacej sústavy

Opatnosť je nutná pri užívaní betablokátorov u pacientov s chronickými obštrukčnými poruchami pľúc, pretože tieto lieky môžu zhoršiť konstrikciu dýchacích ciest.

Iné ochorenia

Pacientom, ktorí majú v anamnéze psoriázu, sa majú betablokátory podávať len po starostlivom zvážení.

Betablokátory môžu zvýšiť citlivosť na alergény a zhoršiť závažnosť anafylaktických reakcií.

Začiatok terapie chronického srdcového zlyhávania nebivololom vyžaduje pravidelné monitorovanie pacienta. Dávkovanie a spôsob podávania je uvedený v časti 4.2. Prerušenie terapie nemá byť náhle bez jasnej indikácie. Ďalšie informácie sú uvedené v časti 4.2.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie:

Nasledujúce interakcie sa vo všeobecnosti týkajú β -adrenergných antagonistov.

Neodporúčané kombinácie:

Antiarytmiká triedy I (chinidín, hydrochinidín, cibenzolín, flekainid, dizopyramid, lidokaín, 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 kontraktility a atrioventrikulárnej vodivosti. Intravenózne podávanie verapamilu u pacientov liečených β -blokátormi môže viesť k ťažkej hypotenzii a atrioventrikulárnej blokáde (pozri časť 4.4).

Centrálnymi účinkujúcimi antihypertenzívami (klonidín, guanfacín, moxonidín, metyldopa, rilmenidín): súbežné užívanie centrálnymi účinkujúcimi antihypertenzívami môže zhoršiť zlyhávanie srdca prostredníctvom zoslabenia centrálného sympatického tonusu (spomalenie srdcového rytmu a zníženie

výdaja 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 β -adrenergných antagonistov a anestetík môže zosilňovať reflexnú tachykardiu a zvyšovať riziko hypotenzie (pozri časť 4.4). Vo všeobecnosti platí, že sa treba vyhýbať náhlému vysadeniu betablokátorov. Ak pacient užíva Nebivolol Medreg, je potrebné informovať anesteziológa.

Inzulín a perorálne antidiabetiká: aj keď nebivolol neovplyvňuje hladinu glukózy, súbežné užívanie môže maskovať niektoré symptómy hypoglykémie (palpitácie, tachykardia). Súbežné používanie betablokátorov so sulfonylureou by mohlo zvýšiť riziko závažnej hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Baklofén (spazmolytikum), amifostín (antineoplastický adjuvans): súbežné používanie s antihypertenzívmi pravdepodobne zvýši pokles krvného tlaku, preto sa má dávkovanie antihypertenzív adekvátne upraviť.

Kombinácie na zváženie:

Digitalisové glykozidy: súbežné užívanie môže zvyšovať atrioventrikulárnu dobu vodivosti. Klinické štúdie s nebivololom nepreukázali žiadny klinický dôkaz interakcie. Nebivolol 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 zlyhávaním srdca sa nedá vylúčiť zvýšené riziko ďalšieho zhoršenia činnosti ventrikulárnej pumpy.

Antipsychotiká, antidepresíva (tricyklické látky, barbituráty a fenotiazíny): 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 β -adrenergných antagonistov. β -adrenergné látky môžu viesť k neobmedzenej alfa-adrenergnej aktivite sympatikomimetík s alfa- aj β -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 udalostí.

Súbežné podávanie cimetidínu zvyšovalo hladinu nebivololu v plazme bezo zmeny klinického účinku. Súbežné podávanie ranitidínu neovplyvňovalo farmakokinetické vlastnosti nebivololu. Pokiaľ sa Nebivolol Medreg 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 bezo 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 β -adrenoceptorové blokátory znižujú prienik cez placentu, čo sa spája so spomalením rastu, vnútromaternicovým úmrtím, potratom alebo predčasným pôrodom. U plodu a novonarodeného dojčťa sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napríklad hypoglykémia a bradykardia). Ak je potrebná liečba s β -adrenoceptorovými blokátormi, uprednostňujú sa β_1 -selektívne adrenoceptorové blokátory. Nebivolol sa nemá užívať počas gravidity, ak to nie je úplne nevyhnutné. Ak sa liečba s nebivololom zväží ako potrebná, má sa monitorovať uteroplacentárny prietok krvi a rast plodu. V prípade negatívnych účinkov na graviditu alebo plod sa má zvážiť alternatívna liečba. Novonarodené 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 však známe, či sa toto liečivo vylučuje aj do ľudského materského mlieka. Väčšina betablokátorov, najmä lipofilné liečivá ako nebivolol a jeho aktívne metabolity, prechádza do materského mlieka v rôznom množstve. Riziko pre novorodencov/dojčtá nemožno vylúčiť. Matky užívajúce nebivolol preto nemajú dojčiť.

Fertilita

Nebivolol nemal žiadny vplyv na fertilitu potkanov s výnimkou dávok niekoľkokrát vyšších ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí, kedy sa pozorovali nežiaduce účinky na reprodukčné orgány samíc a samcov potkanov a myší. Účinok nebivololu na ľudskú plodnosť 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. Farmakodynamickými štúdiami sa potvrdilo, že Nebivolol Medreg neovplyvňuje psychomotorické funkcie. Počas vedenia vozidiel alebo obsluhy strojov treba vziať do úvahy možnosť vzniku závratu a únavy.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce udalosti sú uvedené samostatne pri liečbe hypertenzie a pri liečbe chronického srdcového zlyhávania vzhľadom na odlišnú podstatu obidvoch ochorení.

Hypertenzia

Zaznamenané nežiaduce reakcie majú väčšinou miernu alebo stredne silnú intenzitu. Uvedené sú v tabuľke podľa tried orgánových systémov a frekvencie.

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)	Neznáme
Poruchy imunitného systému				angioneurotický edém, hypersenzitivita
Psychické poruchy		nočné mory, depresia		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat, parastézia		synkopa	
Poruchy oka		porucha zraku		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		bradykardia, srdcové zlyhanie, spomalené		

		AV vedenie /AV – blok		
Poruchy ciev		hypotenzia, intermitentná klaudikácia (zvýšenie)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	bronchospazmus		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	obstipácia, nauzea, hnačka	dyspepsia, flatulencia, 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	únava, edém			

Nasledovné nežiaduce účinky sú známe z používania niektorých blokátorov β -adrenergných receptorov: halucinácie, psychózy, zmätenosť, chladné/cyanotické končatiny, Raynaudov fenomén, sucho v očiach, okulo-mukokutánna toxicita praktololového typu.

Chronické srdcové zlyhávanie

Údaje o nežiaducich reakciách u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním pochádzajú z placebom kontrolovanej klinickej štúdie zahŕňajúcej 1067 pacientov užívajúcich nebivolol a 1061 pacientov v placebovej skupine. V tejto štúdii celkom 449 pacientov s nebivololom (42,1 %) udávalo minimálne možnú príčinnú súvislosť nežiaducej reakcie v porovnaní s 334 pacientami (31,5 %) v placebovej skupine. Najčastejšie nežiaduce reakcie u pacientov s nebivololom boli bradykardia a závraty, vyskytli sa u cca 11 % pacientov. Odpovedajúca frekvencia výskytu u placebovej skupiny bola cca 2 % a 7 %.

Nasledujúce prípady boli hlásené ako nežiaduce reakcie (s minimálne možným vzťahom k lieku) a sú považované za špecificky relevantné k terapii chronického srdcového zlyhávania:

- Zhoršenie srdcového zlyhávania nastalo u 5,8 % pacientov s nebivololom v porovnaní s 5,2 % pacientov s placebom.
- Posturálna hypotenzia bola hlásená u 2,1 % pacientov s nebivololom a u 1,0 % pacientov s placebom.
- Lieková intolerancia sa vyskytla u 1,6 % pacientov s nebivololom a u 0,8 % pacientov v skupine s placebom.
- 1. stupeň átrio-ventrikulárneho bloku nastal u 1,4 % pacientov s nebivololom a u 0,9 % pacientov s placebom.
- Edém dolných končatín sa vyskytol u 1,0 % pacientov s nebivololom a 0,2 % pacientov s placebom.

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 Nebivololom Medreg.

Symptómy

Symptómami predávkovania betablokátormi sú bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus a akútna srdcová insuficiencia.

Liečba

Ak dôjde k predávkovaniu alebo k reakcii z precitlivenosti, pacienta je nutné dôsledne sledovať a umiestniť na jednotke intenzívnej starostlivosti. Má sa kontrolovať glykémia. Absorpciu akýchkoľvek zvyškov liečiva v gastrointestinálnom trakte sa dá zabrániť výplachom žalúdka a aplikáciou aktívneho uhlia a laxatíva. Môže byť potrebné umelé dýchanie. Bradykardia alebo závažné reakcie vágového nervu sa majú liečiť podaním atropínu alebo metylatropínu. Pri hypotenzii a šoku je nutné podávať plazmu alebo jej náhrady, keď je to potrebné aj katecholamíny. β -blokujúci účinok sa môže zrušiť pomalým intravenóznym podaním izoprenalínium-chloridu s počiatočnou dávkou 5 $\mu\text{g}/\text{min}$, alebo dobutamínu s dávkou 2,5 $\mu\text{g}/\text{min}$, pokiaľ sa nedosiahne požadovaný účinok. V prípade nedostatočného účinku sa môže izoprenalín kombinovať s dopamínom. Pokiaľ sa ani takto nedosiahne požadovaný efekt, môže sa uvažovať o intravenóznom podaní glukagónu 50 – 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Ak je to nutné, injekcia sa môže opakovať v priebehu jednej hodiny, pokiaľ je to potrebné, môže nasledovať i.v. infúzia 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ glukagónu. V mimoriadnych prípadoch rezistentnej bradykardie je vhodné použiť kardiostimulátor.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívny betablokátor, ATC kód: C07AB12

Nebivolol je racemát dvoch enantiomérov, SRRR-nebivololu (alebo D-nebivolol) a RSSS-nebivololu (alebo L-nebivolol) s dvoma farmakologickými aktivitami:

- Kompetitívny a selektívny betareceptorový antagonizmus: účinok je pripisovaný SRRR-enantioméru (D-enantiómér).
- Mierne vazodilatačné vlastnosti, ktoré sú pravdepodobne dôsledkom interakcie s metabolickou cestou L-arginín /oxid dusíka.

Jednorazové aj opakované podanie nebivololu znižujú srdcovú frekvenciu a tlak krvi v pokoji aj pri záťaži u normotenzných aj hypertenzných pacientov. Antihypertenzívny účinok sa udržiava dlhodobou liečbou.

Nebivolol v terapeutickej dávke neblokuje α -adrenergické receptory.

Počas akútnej a chronickej liečby nebivololom sa u hypertenzných pacientov znižuje systémová vaskulárna rezistencia. Napriek zníženiu srdcovej frekvencie zníženie srdcového výkonu v pokoji a pri záťaži môže byť limitované kvôli zvýšeniu tepového objemu. Klinický význam týchto hemodynamických rozdielov v porovnaní s inými blokátormi betareceptorov nie je úplne objasnený. U pacientov s hypertenziou nebivolol zvyšuje NO-mediovanú vaskulárnu odpoveď na acetylcholín, ktorá je redukovaná u pacientov s endoteliálnou dysfunkciou.

V placebom kontrolovanej štúdii chorobnosti a úmrtnosti na 2128 pacientoch vo veku ≥ 70 rokov (stredný vek 75,2 rokov), so stabilným chronickým srdcovým zlyhaním s alebo bez poškodenej ľavej komorovej ejekčnej frakcie (LVEF) (priemerná LVEF = $36 \pm 12,3$ %, s nasledujúcou distribúciou:

LVEF < 35 % u 56 % pacientov, LVEF medzi 35 % až 45 % u 25 % pacientov, LVEF >45 % u 19 % pacientov). Štúdia trvala v priemere 20 mesiacov, nebivolol ako štandardná terapia signifikantne predĺžil dobu do výskytu smrti alebo hospitalizácie pre kardiovaskulárne príčiny (primárny cieľ v hodnotení účinnosti) s relatívnou redukciou rizika o 14 % (absolútna redukcia: 4,2 %). Táto redukcia rizika nastala po 6 mesiacoch liečby pri všetkých dobách terapie (stredná doba liečby: 18 mesiacov). Účinok nebivololu bol nezávislý od veku, pohlavia, ľavej srdcovej ejekčnej frakcie pacientov v štúdiu.

Vplyv na celkovú úmrtnosť nebol štatisticky významný v porovnaní s placebovou skupinou (absolútna redukcia: 2,3 %).

U pacientov liečených nebivololom bolo pozorované zníženie počtu náhlych úmrtí (4,1 % vs 6,6 %, relatívna redukcia: 38 %).

Z pokusov *in vitro* aj *in vivo* na zvieratách vyplynulo, že nebivolol nemá vnútornú sympatomimetickú aktivitu.

V pokusoch *in vitro* aj *in vivo* na zvieratách sa ukázalo, že nebivolol vo farmakologických dávkach nemá stabilizujúci účinok na membránu.

U zdravých dobrovoľníkov nebivolol nemal signifikantný účinok na maximálnu záťaž a výkon.

Dostupné predklinické a klinické údaje u pacientov s hypertenziou nepreukázali, že nebivolol má škodlivý účinok na erektilnú funkciu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa obidva enantioméry nebivololu rýchlo absorbujú. Absorpciu nebivololu neovplyvňuje jedlo, preto sa nebivolol môže podávať súčasne s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Obidva enantioméry nebivololu sa v plazme viažu prednostne na albumín. Na bielkoviny plazmy sa naviaže 98,1 % SRRR-nebivololu a 97,9 % RSSS-nebivololu.

Biotransformácia

Nebivolol sa vo veľkom rozsahu metabolizuje, čiastočne na aktívne hydroxymetabolity. Nebivolol sa metabolizuje alicyklickou a aromatickou hydroxyláciou, N-dealkyláciou a glukuronidáciou, okrem toho sa tvoria glukuronidy hydroxymetabolitov.

Na metabolizme nebivololu aromatickou hydroxyláciou sa podieľa CYP2D6 závislá od genetického oxidatívneho polymorfizmu. Biologická dostupnosť nebivololu po perorálnom podaní je v priemere 12 % u jedincov s rýchlym metabolizmom a prakticky úplná u pomaly metabolizujúcich jedincov. V rovnovážnom stave je plazmatický vrchol koncentrácie až 23-krát vyšší pri nízkej úrovni metabolizmu ako u jedincov s rýchlym metabolizmom pri rovnakej dávke. Pri spočítaní nezmenenej účinnej látky a aktívneho metabolitu, rozdiel v maximálnej plazmatickej koncentrácii je 1,3 až 1,4 násobný. Vzhľadom na zmeny v rýchlosti metabolizmu dávka lieku Nebilet sa má vždy stanoviť individuálne podľa typu pacienta; u pacientov s pomalým metabolizmom môžu byť potrebné nižšie dávky.

Eliminácia

U rýchle metabolizujúcich jedincov je eliminačný polčas enantiomérov nebivololu v priemere 10 hodín, u jedincov s pomalým metabolizmom 3 – 5 krát dlhší. Plazmatická hladina RSSS-enantioméru je o niečo vyššia ako SRRR-enantioméru u rýchle metabolizujúcich jedincov, u jedincov s pomalým metabolizmom je tento rozdiel väčší. Eliminačný polčas hydroxymetabolitov obidvoch enantiomérov je v priemere 24 hodín u rýchlo metabolizujúcich jedincov, dva razy dlhší je u pomaly metabolizujúcich.

Týždeň po aplikácii nebivololu sa 38 % dávky vylúčilo močom a 48 % stolicou. Z celkovej dávky sa močom vylúčilo menej ako 0,5 % nezmeneného nebivololu.

Rovnovážna koncentrácia nebivololu v plazme sa u väčšiny jedincov (s rýchlym metabolizmom) dosiahne do 24 hodín, hydroxymetabolitov za niekoľko dní.

Koncentrácia v plazme je priamo úmerná dávke v rozmedzí 1 až 30 mg.

Farmakokinetiku nebivololu neovplyvňuje vek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe konvenčných štúdií genotoxicity, reprodukčnej a vývojovej toxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nežiaduce účinky na reprodukčnú funkciu boli zaznamenané len pri vysokých dávkach niekoľkonásobne prekračujúcich maximálnu odporúčanú dávku pre ľudí (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý

Stearát horečnatý

Kroskarmelóza, sodná soľ

Makrogol 6000

Monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/PVC/PE/PVdC blister, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 28, 30, 56, 60, 90, 98 a 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Medreg s.r.o.

Na Florenci 2116/15

Nové Město

110 00 Praha 1

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0280/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 06. november 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025