

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nebivolol Teva 5 mg

tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 5 mg nebivololu, čo zodpovedá 5,45 mg nebivolólium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 192,4 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Okrúhle, biele, konvexné, 9 mm tablety s krížovou deliacou ryhou na jednej strane tablety, označené „N 5“ na druhej strane tablety.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké polovice a štvrtiny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Chronické srdcové zlyhávanie (CHSZ)

Liečba stabilného mierneho a stredne ťažkého chronického srdcového zlyhávania ako doplnková liečba k štandardnej liečbe u starších pacientov vo veku ≥ 70 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Hypertenzia

Dospelí

Zvyčajná dávka je 1 tableta (5 mg) denne, najlepšie v rovnakom čase každý deň.

Účinok na zníženie krvného tlaku sa prejaví po 1 – 2 týždňoch liečby, 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 dodatočný antihypertenzný účinok pozoroval iba pri kombinácii nebivololu s hydrochlórtiazidom v dávke 12,5 – 25 mg.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s renálnou insuficienciou 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 Teva 5 mg u týchto pacientov kontraindikovaný.

Starší ľudia

Odporúčaná počiatočná dávka u pacientov starších ako 65 rokov je 2,5 mg denne. V prípade potreby sa môže zvýšiť na 5 mg denne. Avšak vzhľadom na obmedzené skúsenosti u pacientov starších ako 75 rokov je potrebná opatrnosť a títo pacienti musia byť starostlivo monitorovaní.

Chronické srdcové zlyhávanie (CHSZ)

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

Pacienti majú mať počas posledných 6 týždňov stabilné CHSZ bez akútneho zlyhania. Odporúča sa, aby ošetrojúci lekár mal skúsenosti s liečbou CHSZ.

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

Počiatočná titrácia 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 na 5 mg nebivololu 1-krát denne, následne na 10 mg nebivololu 1-krát denne.

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

Začiatok liečby a každé zvýšenie dávky sa má uskutočniť pod dohľadom skúseného lekára počas najmenej 2 hodín po podaní lieku z dôvodu kontroly stability klinického stavu (najmä pokiaľ ide o tlak krvi, pulz, poruchy vedenia vzruchu, prejavy zhoršenia srdcového zlyhávania).

Výskyt nežiaducich účinkov môže zabrániť tomu, aby sa všetci pacienti liečili maximálnou odporúčanou dávkou. Ak je to nutné, dosiahnutá dávka sa môže tiež postupne znižovať a v prípade potreby opätovne podávať.

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

Liečba CHSZ nebivololom je vo všeobecnosti dlhodobá.

Neodporúča sa okamžité prerušenie liečby nebivololom, pretože to môže viesť k prechodnému zhoršeniu CHSZ. Ak je prerušenie liečby nevyhnutné, dávka sa má postupne znižovať v týždenných intervaloch vždy na polovicu.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pri miernej až stredne ťažkej poruche funkcie obličiek nie je nutná úprava dávky, pretože maximálna tolerovaná dávka u pacienta sa nastavuje 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 Teva 5 mg u týchto pacientov kontraindikované.

Starší ľudia

U starších ľudí sa nevyžaduje úprava dávky, pretože nastavenie maximálnej tolerovanej dávky sa robí individuálne.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť nebivololu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa použitie u detí a dospievajúcich neodporúča.

Spôsob podávania

Perorálne podanie.

Tableta sa má prehltnúť a zapíť dostatočným množstvom tekutiny (napríklad jeden pohár vody).

Tablety sa môžu užívať s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Insuficiencia pečene alebo porucha funkcie pečene.
- Akútne srdcové zlyhávanie, kardiogénny šok alebo epizódy dekompenzácie srdcového zlyhávania vyžadujúce intravenóznú inotropnú liečbu.

Tak, ako pre ostatné betablokátory, aj pre Nebivolol Teva 5 mg platí, že je kontraindikovaný v prípade:

- syndrómu chorého sínusu 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 liečby),
- hypotenzie (systolický krvný tlak $< 90 \text{ mm Hg}$),
- ťažkej periférnej cirkulačnej poruchy.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pozri tiež 4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce upozornenia a opatrenia platia pre skupinu blokátorov beta-adrenergných receptorov všeobecne.

Anestézia

Pokračovanie beta blokády znižuje riziko arytmií počas uvedenia do anestézie a intubovania. Ak sa beta blokáda preruší počas prípravy na chirurgický zákrok, podávanie betablokátora sa má 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 zlyhávaním srdca 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 liečbou 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 naznačujúce bradykardiu, dávku je potrebné znížiť.

Beta-adrenergné antagonisty sa majú používať s opatrnosťou:

- u pacientov s periférnymi cirkulačnými poruchami (Raynaudova choroba alebo syndróm, intermitentné klaudikácie), keďže môže dôjsť k zhoršeniu ochorenia,
- u pacientov s prvým stupňom srdcovej blokády vzhľadom na negatívny vplyv betablokátorov na čas vedenia vzruchu,
- u pacientov s Prinzmetalovou angínou vzhľadom na alfa-receptormi navodenú vazokonstrikciu koronárnych artérií môžu betablokátory zvýšiť frekvenciu a predĺžiť trvanie atakov angíny.

Kombinácia nebivololu s blokátormi kalciových kanálov typu verapamilu a diltiazemu, s antiarytmikami I. triedy, s centrálné pôsobiacimi antihypertenzívami sa vo všeobecnosti neodporúča, podrobnejšie informácie pozri časť 4.5.

Metabolické a endokrinné poruchy

Nebivolol neovplyvňuje hladinu glukózy u diabetických pacientov. Avšak u týchto pacientov je potrebná určitá opatrnosť, lebo 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-adrenergné antagonisty môžu maskovať symptómy tachykardie pri hypertyreóze. Náhle prerušenie liečby môže tieto symptómy zintenzívniť.

Poruchy dýchacej sústavy

Opatrnosť 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 beta-adrenergné antagonisty podávať len po starostlivom zvážení.

Beta-adrenergné antagonisty môžu zvýšiť citlivosť na alergény a zhoršiť závažnosť anafylaktických reakcií.

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

Nebivolol Teva 5 mg obsahuje laktózu

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

Nebivolol Teva 5 mg obsahuje sodík

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 vzťahujú na beta-adrenergné antagonisty vo všeobecnosti.

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú:

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

Antagonisty kalciových kanálov typu verapamil/diltiazem: negatívny vplyv na kontraktilitu a atrioventrikulárne vedenie. Intravenózne podanie verapamilu pacientom liečeným betablokátorom môže viesť k výraznej hypotenzii a atrioventrikulárnej blokáde (pozri časť 4.4).

Centrálne pôsobiace antihypertenzíva (klonidín, guanfacín, moxonidín, metyldopa, rilmenidín): súbežné použitie centrálne pôsobiacich antihypertenzív môže zhoršiť srdcové zlyhávanie znížením centrálného sympatického tonusu (zníženie pulzu a srdcového výdaja, vazodilatácia), (pozri časť 4.4). Náhle vysadenie, najmä ak predchádza prerušeniu podávania betablokátorov, môže zvýšiť riziko „rebound“ hypertenzie.

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť:

Antiarytmiká III. triedy (amiodarón): môžu potenciovať účinok na dobu atrioventrikulárneho vedenia.

Anestetiká - prchavé halogenované: súbežné používanie beta-adrenergných antagonistov a anestetík môže oslabiť reflexnú tachykardiu a zvýšiť riziko hypotenzie (pozri časť 4.4). Všeobecne platí potreba vyhýbať sa náhlemu vysadeniu betablokátorov. Anestéziológ má byť informovaný, že pacient užíva nebivolol.

Inzulín a perorálne antidiabetiká: napriek tomu, že nebivolol neovplyvňuje hladinu glukózy, 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 (antineoplastická prídavná liečba): súbežné používanie s antihypertenzívami pravdepodobne zvyšuje riziko poklesu krvného tlaku, preto sa má dávkovanie antihypertenzív primerane upraviť.

Kombinácie, ktoré sa majú zvážiť:

Srdcové glykozidy: súbežné použitie môže predĺžiť dobu atrioventrikulárneho vedenia. V klinických štúdiách s nebivololom sa nedokázal klinický význam tejto interakcie. Nebivolol neovplyvňuje kinetiku digoxínu.

Blokátory kalciových kanálov dihydropyridínového typu (amlodipín, felodipín, lacidipín, nifedipín, nikardipín, nimodipín, nitrendipín): súbežné používanie môže zvýšiť riziko hypotenzie a riziko ďalšieho zhoršenia funkcie ventrikulárnej pumpy u pacientov so srdcovým zlyhávaním nie je možné vylúčiť.

Antipsychotiká, antidepresíva (tricyklické, barbituráty, fenotiazíny): súbežné používanie môže zvýšiť hypotenzný účinok betablokátorov (aditívny efekt).

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

Sympatomimetiká: súbežné užívanie môže pôsobiť proti účinku beta-adrenergných antagonistov. Beta-adrenergné antagonisty môžu vyvolať neobmedzenú alfa-adrenergnú aktivitu sympatomimetika s alfa aj beta-adrenergnými účinkami (riziko hypertenzie, ťažká bradykardia, blokáda srdca).

Farmakokinetické interakcie

Vzhľadom na to, že nebivolol je metabolizovaný CYP2D6 izoenzýmom, súbežné podanie látok inhibujúcich tento enzým, najmä paroxetínu, fluoxetínu, tioridazínu a chinidínu, môže zvýšiť plazmatické hladiny nebivololu so zvýšeným rizikom excesívnej bradykardie a nežiaducich účinkov. Súbežné podanie s cimetidínom zvyšuje hladinu nebivololu v plazme bez ovplyvnenia klinického účinku. Súbežné podanie ranitidínu neovplyvňuje farmakokinetiku nebivololu. Súbežné užívanie s antacidami je možné za predpokladu, že Nebivolol Teva 5 mg sa užíva s jedlom a antacidum medzi jedlami.

Kombinácia nebivololu a nikardipínu mierne zvyšuje plazmatické hladiny obidvoch liečiv bez zmeny klinického účinku. Súbežné konzumovanie alkoholu, furosemidu alebo hydrochlórtiazidu neovplyvňuje farmakokinetiku nebivololu. Nebivolol neovplyvňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku warfarínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nebivolol má farmakologické účinky, ktoré môžu mať škodlivé účinky na graviditu a/alebo plod/novorodenca. Vo všeobecnosti blokátory beta-adrenoreceptorov znižujú perfúziu placenty, čo je spojené s retardáciou rastu, intrauterinnou smrťou, potratom alebo predčasným pôrodom. U plodu a novorodenca sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia a bradykardia). Ak je potrebná liečba blokátormi beta-adrenoreceptorov, uprednostňujú sa beta₁ - selektívne blokátory adrenoreceptorov. Nebivolol sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné. Ak sa liečba nebivololom považuje za nevyhnutnú, má sa monitorovať uteroplacentárny prietok krvi a rast plodu. V prípade škodlivých účinkov na graviditu alebo plod sa má zvážiť alternatívna liečba. Novorodenec musí byť starostlivo sledovaný. Príznaky hypoglykémie a bradykardie sa vo všeobecnosti očakávajú počas prvých 3 dní.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách preukázali, že nebivoloľ sa vylučuje do materského mlieka. Nie je známe, či sa toto liečivo vylučuje do ľudského mlieka. Väčšina betablokátorov, najmä lipofilné liečivá ako nebivoloľ a jeho aktívne metabolity, prechádza do materského mlieka v rôznom množstve. Preto sa dojčenie počas užívania nebivololu neodporúča.

4.7 Ovpľyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Farmakodynamické štúdie preukázali, že nebivoloľ neovpľvňuje psychomotorické funkcie. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty a únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

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

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 $\leq 1/100$)	Veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\,000$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému				angioneurotický edém, hypersenzitivita
Psychické poruchy		nočné mory, depresia		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závraty, parestézia		synkopa	
Poruchy oka		poruchy zraku		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		bradykardia, srdcové zlyhanie, spomalené AV vedenie /AV – blokáda		
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			

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli tiež hlásené u niektorých beta-adrenergných antagonistov: halucinácie, psychózy, zmätenosť, studené/cyanotické končatiny, Raynaudov fenomén, suché oči a okulo-mukokutánná toxicita praktolového typu.

Chronické srdcové zlyhávanie

Údaje o nežiaducich reakciách u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním pochádzajú z placebom kontrolovanej klinickej štúdie zahŕňajúcej 1067 pacientov užívajúcich nebivololol a 1061 pacientov v placebovej skupine. V tejto štúdii celkovo 449 pacientov s nebivololom (42,1 %) hlásilo nežiaduce reakcie s prinajmenej možnou príčinnou súvislosťou v porovnaní s 334 pacientmi (31,5 %) v placebovej skupine. Najčastejšie nežiaduce reakcie u pacientov s nebivololom boli bradykardia a závraty, vyskytli sa u približne 11% pacientov. Odpovedajúca frekvencia v placebovej skupine bola približne 2 % a 7 %, v uvedenom poradí.

Nasledujúce prípady boli hlásené ako nežiaduce reakcie (s minimálne možnou súvislosťou s liekom) a sú považované za špecificky relevantné pri liečbe CHSZ:

- 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 s placebom.
- 1. stupeň atrioventrikulárnej blokády 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.

Symptómy

Symptómy 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. Odporúča sa kontrola glykémie. Absorpcii akýchkoľvek zvyškov liečiva v gastrointestinálnom trakte sa dá zabrániť výplachom žalúdka a podaním aktívneho uhlia a laxatív. Niekedy môže byť potrebné umelé dýchanie. Bradykardia alebo rozsiahla reakcia nervus vagus sa majú liečiť podávaním atropínu alebo metylatropínu. Pri hypotenzii a šoku je nutné podávať plazmu alebo jej náhrady a ak je to potrebné, katecholamíny. Beta-blokujúci účinok sa môže zrušiť pomalým intravenóznym podaním izoprenalínium-chloridu s počiatočnou dávkou približne 5 µg /min alebo dobutamínu s počiatočnou dávkou 2,5 µg /min, pokiaľ sa nedosiahne požadovaný účinok. V refraktérnych prípadoch sa môže izoprenalín kombinovať s dopamínom. Pokiaľ sa ani takto nedosiahne požadovaný efekt, môže sa uvažovať o intravenóznom podaní glukagónu 50 – 100 µg /kg. Ak je to nutné, injekcia sa má opakovať v priebehu jednej hodiny, po ktorej ak je to potrebné, má nasledovať i.v. infúzia 70 µg /kg/h glukagónu. V mimoriadnych prípadoch rezistentnej bradykardie je vhodné použiť kardiostimulátor.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne betablokátory

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 antagonist beta-receptorov: účinok je pripisovaný SRRR enantioméru (D-enantiómér)
- mierne vazodilatačné vlastnosti, ktoré sú pravdepodobne dôsledkom interakcie s metabolickou cestou L-arginín /oxidu dusnatého.

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

Nebivolol v terapeutickej dávke neblokuje alfa-adrenergické receptory.

Počas akútnej a chronickej liečby nebivololom sa u hypertenzných pacientov znižuje systémová vaskulárna rezistencia. Napriek poklesu srdcovej frekvencie môže byť zníženie srdcového výdaja v pokoji a pri záťaži limitované kvôli zvýšeniu tepového objemu. Klinický význam týchto hemodynamických rozdielov v porovnaní s inými blokátormi beta-receptorov nie je úplne objasnený.

U pacientov s hypertenziou nebivolol zvyšuje NO-mediovanú vaskulárnu odpoveď na acetylcholín, ktorá je redukovaná u pacientov s dysfunkciou endotelu.

V placebom kontrolovanej štúdii mortality/morbidity s 2128 pacientmi vo veku ≥ 70 rokov (priemerný vek 75,2 rokov), so stabilným CHSZ s alebo bez poškodenej ľavej komorovej ejekčnej frakcie (*Left Ventricular Ejection Fraction*, 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) trvajúcej v priemere 20 mesiacov, nebivolol ako štandardná liečba signifikantne predĺžil dobu do úmrtia alebo hospitalizácie z kardiovaskulárnych príčin (primárny cieľový ukazovateľ účinnosti) s relatívnou redukciou rizika o 14 % (absolútna redukcia: 4,2 %). Táto redukcia rizika nastala po 6 mesiacoch liečby a pretrvávala po celú dobu liečby (priemerná doba

liečby: 18 mesiacov). Účinok nebivololu bol nezávislý od veku, pohlavia alebo ejekčnej frakcie ľavej komory populácie v štúdií.

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 a vo farmakologických dávkach nemá účinok stabilizujúci membrány.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Nebivolol sa vo veľkom rozsahu metabolizuje, čiastočne na aktívne hydroxylované metabolity.

Nebivolol sa metabolizuje alicyklickou a aromatickou hydroxyláciou, N-dealkyláciou a glukuronidáciou, okrem toho sa tvoria glukuronidy hydroxylovaných metabolitov.

Metabolizmus nebivololu aromatickou hydroxyláciou podlieha genetickému oxidatívne polymorfizmu závislého na CYP2D6. Biologická dostupnosť nebivololu po perorálnom podaní je v priemere 12 % u osôb s rýchlym metabolizmom a prakticky úplná u pomaly metabolizujúcich osôb. V rovnovážnom stave sú pri rovnakej dávke maximálne plazmatické koncentrácie nezmeneného nebivololu asi 23-krát vyššie u pomalých metabolizérov ako u rýchlych metabolizérov. Pri spočítaní nezmenenej účinnej látky a aktívneho metabolitu, rozdiel v maximálnej plazmatickej koncentrácii je 1,3 až 1,4 násobný. Vzhľadom na variabilitu rýchlosti metabolizmu sa má dávka nebivololu vždy stanoviť podľa individuálnych potrieb pacienta; u pacientov s pomalým metabolizmom môžu byť potrebné nižšie dávky.

U rýchlych metabolizérov je eliminačný polčas enantiomérov nebivololu v priemere 10 hodín, u pomalých metabolizérov 3 – 5 krát dlhší. Plazmatické koncentrácie RSSS-enantioméru sú o niečo vyššie ako SRRR-enantioméru u rýchlych metabolizérov, u osôb s pomalým metabolizmom je tento rozdiel väčší. Eliminačný polčas hydroxylovaných metabolitov oboch enantiomérov je v priemere 24 hodín u rýchlych metabolizérov a dvojnásobne dlhší je u pomaly metabolizérov.

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

Koncentrácia v plazme je priamo úmerná dávke v rozmedzí 1 až 30 mg. Farmakokinetiku nebivololu neovplyvňuje vek.

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

koloidný, bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý
sodná soľ kroskarmelózy
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: 10, 14, 28, 30 alebo 90 tabliet
Al/PVC/PE/PVDC perforovaný blister s jednotlivými dávkami: 90x1 tableta

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0198/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. mája 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026