

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nebivolol Teva 5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 5 mg nebivololu, což odpovídá 5,45 mg nebivolol-hydrochloridu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 192,4 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Kulaté, bílé, konvexní tablety o průměru 9 mm s čtvrticí rýhou na jedné straně a vyraženým „N 5“ na druhé straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné poloviny a čtvrtiny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

Léčba esenciální hypertenze.

Chronické srdeční selhání

Léčba stabilizovaného lehkého a středně těžkého chronického srdečního selhání v kombinaci se standardní terapií u starších pacientů ≥ 70 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Hypertenze

Dospělí

Dospělí užívají jednu tabletu (5 mg) denně, nejlépe vždy ve stejnou denní dobu.

Účinek na snížení krevního tlaku se projeví po 1–2 týdnech léčby. Někdy se optimální účinek dostaví až po 4 týdnech.

Kombinace s jinými antihypertenzivy

Beta-blokátory se mohou podávat samostatně nebo současně s jinými antihypertenzivy. Aditivní antihypertenzní účinek byl dosud pozorován jen při současném podávání nebivololu a hydrochlorothiazidu v dávce 12,5 – 25 mg.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je doporučená počáteční dávka 2,5 mg denně. Je-li to nutné, lze denní dávku zvýšit na 5 mg.

Pacienti s poruchou funkce jater

Údaje o pacientech s poruchou funkce jater jsou omezené. Proto je podávání přípravku Nebivolol Teva těmto pacientům kontraindikováno.

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let je doporučená počáteční dávka 2,5 mg denně. Je-li to nutné, lze denní dávku zvýšit na 5 mg. S ohledem na omezené zkušenosti s léčbou pacientů starších 75 let je však třeba postupovat opatrně a tyto pacienty pečlivě sledovat.

Chronické srdeční selhání

Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání musí být zahájena postupným zvyšováním dávkování, dokud není dosaženo optimální individuální udržovací dávky.

Pacienti mají mít stabilizované chronické srdeční selhání bez akutních atak během posledních šesti týdnů. Doporučuje se, aby ošetřující lékař měl zkušenosti s léčbou chronického srdečního selhání.

U pacientů, kteří dostávají kardiiovaskulární farmakoterapii včetně diuretik a/nebo digoxinu a/nebo inhibitorů ACE a/nebo antagonistů angiotenzinu II, má být dávkování těchto léčiv stabilizováno během posledních 2 týdnů před zahájením léčby nebivololem.

Počáteční titrace má být provedena podle následujících kroků v 1–2týdenních intervalech, na základě snášenlivosti pacienta:

1,25 mg nebivololu zvýšit na 2,5 mg nebivololu jednou denně, poté na 5 mg jednou denně a následně na 10 mg jednou denně. Maximální doporučená dávka je 10 mg nebivololu jednou denně.

Zahájení léčby a každé zvýšení dávky má být prováděno pod dohledem zkušeného lékaře po dobu alespoň dvou hodin, aby se zajistilo, že klinický stav pacienta (zejména pokud jde o krevní tlak, srdeční frekvenci, poruchy vedení, známky zhoršení srdečního selhání) zůstal stabilizovaný.

Výskyt nežádoucích účinků může zabránit tomu, aby všichni pacienti byli léčeni maximální doporučenou dávkou. V případě potřeby může být dosažená dávka také postupně snižována a podle potřeby znovu podávána.

Během titrační fáze se v případě zhoršení srdečního selhání nebo intolerance doporučuje nejdříve snížit dávku nebivololu, případně jej v případě potřeby ihned vysadit (při závažné hypotenzi, zhoršení srdečního selhání s akutním plicním edémem, kardiogenním šoku, symptomatické bradykardií nebo AV bloku).

Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání nebivololem je obvykle dlouhodobá.

Léčbu nebivololem se nedoporučuje ukončovat náhle, protože to může vést k přechodnému zhoršení srdečního selhání. Je-li nutné přerušení léčby, dávka má být postupně snižována v týdenních intervalech vždy na polovinu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U lehké až středně těžké poruchy funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky, protože titrace na maximální tolerovanou dávku se nastavuje individuálně. O použití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (kreatinin v séru $\geq 250 \mu\text{mol/l}$) nejsou žádné zkušenosti. Proto se použití nebivololu těmto pacientům nedoporučuje.

Pacienti s poruchou funkce jater

Údaje o pacientech s poruchou funkce jater jsou omezené. Proto je podávání přípravku Nebivolol Teva u těchto pacientů kontraindikováno.

Starší pacienti

Úprava dávky není nutná, protože titrace na maximální tolerovanou dávku se nastavuje individuálně.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost nebivololu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Proto se použití u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se zapíjejí dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Tablety mohou být užívány s jídlem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Jaterní nedostatečnost nebo porucha funkce jater,
- Akutní srdeční selhání, kardiogenní šok nebo epizody dekompenzace srdečního selhání vyžadující i.v. inotropní terapii.

Kromě toho, stejně jako u jiných beta blokátorů, je přípravek Nebivolol Teva kontraindikován v případě:

- sick sinus syndrom, včetně sinoatriálního bloku,
- srdečního bloku druhého a třetího stupně (bez kardiostimulátoru),
- bronchospasmu a bronchiálního astmatu v anamnéze,
- neléčeného feochromocytomu,
- metabolické acidózy,
- bradykardie (srdeční frekvence < 60 tepů/min před zahájením léčby),
- hypotenze (systolický krevní tlak < 90 mmHg),
- závažné poruchy periferního oběhu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Viz také bod 4.8 Nežádoucí účinky.

Následující varování a upozornění platí obecně pro blokátory beta-adrenergních receptorů.

Anestezie

Přetrvávající beta-blokáda snižuje riziko arytmií během indukce a intubace. Pokud je beta-blokáda přerušena při přípravě na operaci, beta-adrenergní antagonistu má být vysazen nejméně 24 hodin předem.

Opatrnosti je třeba u některých anestetik, která způsobují útlum myokardu. Pacient může být chráněn proti vagovému reakcím intravenózním podáním atropinu.

Kardiovaskulární poruchy

Obecně platí, že beta-adrenergní antagonisté nemají být podávány pacientům s neléčeným městnavým srdečním selháním, pokud jejich stav není stabilizován.

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční má být léčba beta-adrenergními antagonisty vysazována postupně, tj. během 1–2 týdnů. V případě potřeby má být současně zahájena substituční léčba, aby se zabránilo exacerbaci anginy pectoris.

Beta-adrenergní antagonisté mohou vyvolat bradykardii: pokud tepová frekvence klesne pod 50–55 tepů/min v klidu a/nebo pacient pociťuje příznaky, které naznačují bradykardii, je třeba dávku snížit.

Beta-adrenergní antagonisté mají být používány opatrně:

- u pacientů s poruchami periferního oběhového systému (Raynaudova choroba nebo syndrom, intermitentní klaudikace), protože může dojít ke zhoršení těchto poruch;
- u pacientů se srdeční bloádou prvního stupně kvůli negativnímu působení beta-blokátorů na dobu vedení;
- u pacientů s Prinzmetalovou anginou pectoris v důsledku bezodporové vazokonstrikce koronárních arterií zprostředkované alfareceptory: beta-adrenergní antagonisté mohou zvyšovat počet a trvání anginózních záchvatů.

Kombinace nebivololu s blokátory kalciových kanálů typu verapamil a diltiazem, antiarytmiky I. třídy a centrálně působícími antihypertenzivy se obecně nedoporučuje, podrobnosti viz bod 4.5.

Metabolické/endokrinní poruchy

Nebivolol neovlivňuje hladiny glukózy u diabetických pacientů. U diabetických pacientů je však zapotřebí postupovat opatrně, protože nebivolol může maskovat určité příznaky hypoglykemie (tachykardie, palpitace). Beta-blokátory by při současném užívání se sulfonylureou mohly dále zvýšit riziko závažné hypoglykemie. Pacientům s diabetem je třeba doporučit pečlivé sledování glykémie (viz bod 4.5).

Beta-adrenergní blokátory mohou maskovat tachykardické příznaky u hypertyreózy. Náhlé vysazení může příznaky zesílit.

Respirační poruchy

U pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí se beta-adrenergní antagonisté mají používat opatrně, jelikož by mohlo dojít k zesílení konstrikce dýchacích cest.

Jiné obtíže

Pacienti s psoriázou v anamnéze mají užívat beta-adrenergní antagonisty pouze po pečlivém zvážení. Beta-adrenergní antagonisté mohou zvyšovat citlivost na alergenů a závažnost anafylaktických reakcí. Zahájení léčby chronického srdečního selhání nebivolem vyžaduje pravidelné sledování. Dávkování a způsob podání jsou uvedeny v bodě 4.2. Ukončení léčby nemá být náhlé, pokud to není jasně indikováno. Další informace viz bod 4.2.

Přípravek Nebivolol Teva obsahuje laktózu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Nebivolol Teva obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Následující interakce platí pro beta-adrenergních antagonisty obecně.

Kombinace, které se nedoporučují:

Antiarytmika I. třídy (chinidin, hydrochinidin, cibenzolin, flekainid, disopyramid, lidokain, mexiletin, propafenon): účinek na dobu atrioventrikulárního vedení může být zesílen a negativně inotropní účinek zvýšen (viz bod 4.4).

Antagonisté kalciových kanálů typu verapamil/diltiazem: negativní vliv na kontraktilitu a atrioventrikulární vedení. Intravenózní podání verapamilu pacientům léčeným beta-blokátory může vést k závažné hypotenzi a atrioventrikulární bloádě (viz bod 4.4).

Centrálně působící antihypertenziva (klonidin, guanfacin, moxonidin, methyldopa, rilmenidin): současné podávání centrálně působících antihypertenziv může zhoršit srdeční selhání snížením centrálního sympatického tonu (snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje, vazodilatace) (viz bod 4.4). Náhlé vysazení, zvláště pokud předchází vysazení beta-blokátorů, může zvýšit riziko „rebound hypertenze“.

Kombinace, které vyžadují opatrnost:

Antiarytmika III. třídy (amiodaron): účinek na dobu atrioventrikulárního vedení může být potencován.

Anestetika – těkavá halogenovaná: současné užívání beta-adrenergických antagonistů a anestetik může tlumit reflexní tachykardii a zvyšovat riziko hypotenze (viz bod 4.4). Obecně je nutné se vyvarovat náhlého vysazení léčby beta-blokátory. Anesteziolog má být informován o tom, že pacient užívá nebivolol.

Inzulín a perorální antidiabetika: přestože nebivolol neovlivňuje hladinu glukózy, současné užívání může maskovat některé příznaky hypoglykémie (palpitace, tachykardie). Současné užívání beta-blokátorů se sulfonylureou může zvýšit riziko závažné hypoglykémie (viz bod 4.4).

Baklofen (spasmolytikum), amifostin (doplněk protinádorové léčby): současné užívání s antihypertenzivy pravděpodobně zvýší pokles krevního tlaku, proto je třeba odpovídajícím způsobem upravit dávkování antihypertenziv.

Kombinace, které je třeba zvážit:

Digitalisové glykosidy: současné užívání může prodlužovat dobu atrioventrikulárního vedení. Klinické studie s nebivolem neprokázaly žádné klinické známky interakce. Nebivolol neovlivňuje kinetiku digoxinu.

Antagonisté vápníku dihydropyridinového typu (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): současné podávání může zvyšovat riziko hypotenze a zvýšení rizika dalšího zhoršení funkce ventrikulární pumpy u pacientů se srdečním selháním nelze vyloučit.

Antipsychotika, antidepresiva (tricyklická, barbituráty a fenothiaziny): současné podávání může zvyšovat hypotenzní účinek beta-blokátorů (aditivní efekt).

Nesteroidní antirevmatika (NSAID): nemají žádný vliv na hypotenzní působení nebivololu.

Sympatomimetika: současné podávání může působit proti účinku beta-adrenergických antagonistů. Beta-adrenergní agens mohou vést k neoponovatelné alfa-adrenergní aktivitě sympatomimetik s alfa- i beta-adrenergním účinkem (riziko hypertenze, závažné bradykardie a srdečního bloku).

Farmakokinetické interakce:

Protože metabolismus nebivololu zahrnuje i izoenzym CYP2D6, může současné podávání s látkami inhibujícími tento enzym, zejména paroxetinem, fluoxetinem, thioridazinem a chinidinem, vést k zvýšené plazmatické hladině nebivololu spojené se zvýšeným rizikem nadměrné bradykardie a nežádoucích účinků. Současné podávání cimetidinu zvýšilo plazmatické hladiny nebivololu, aniž by se změnil klinický účinek. Současné podávání ranitidinu neovlivnilo farmakokinetiku nebivololu. Za předpokladu, že se přípravek Nebivolol Teva užívá s jídlem a mezi jednotlivými jídly se užívá antacidum, mohou být tyto dvě léčby předepsány současně.

Kombinace nebivololu s nikardipinem mírně zvýšila plazmatické hladiny obou léčiv, aniž by se změnil klinický účinek. Současné podávání alkoholu, furosemidu nebo hydrochlorothiazidu nemá vliv na farmakokinetiku nebivololu. Nebivolol neovlivňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku warfarinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nebivolol má farmakologické účinky, které mohou mít negativní vliv na těhotenství a/nebo plod/novorozence. Obecně platí, že blokátory beta-adrenoreceptorů snižují perfuzi placenty, což bývá spojené s retardací růstu,

intrauterinním úmrtím, potratem nebo předčasným porodem. Nežádoucí účinky (např. hypoglykemie a bradykardie) se mohou vyskytnout u plodu i u novorozence. Je-li léčba blokátory beta-adrenoreceptorů nutná, jsou vhodnější beta₁-selektivní blokátory adrenoreceptorů.

Nebivolol nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Pokud je léčba nebivololem považována za nezbytnou, je třeba monitorovat uteroplacentální průtok krve a růst plodu. V případě škodlivých účinků na těhotenství nebo plod je třeba zvážit alternativní terapii. Novorozenec musí být pečlivě sledován. Příznaky hypoglykemie a bradykardie lze obvykle očekávat během prvních 3 dnů.

Kojení

Studie na zvířatech prokázaly, že nebivolol je vylučován do mateřského mléka. Není známo, zda se tento lék vylučuje do lidského mateřského mléka. Většina beta-blokátorů, zejména lipofilních sloučenin, jako je nebivolol a jeho aktivní metabolity, prostupuje do mateřského mléka, i když v různé míře. Proto se kojení během podávání nebivololu nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Farmakodynamické studie prokázaly, že nebivolol neovlivňuje psychomotorické funkce. Při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se při užívání mohou příležitostně objevit závratě a únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny pro hypertenzi a pro chronické srdeční selhání odděleně kvůli rozdílům v základních onemocněních.

Hypertenze:

Hlášené nežádoucí účinky, které jsou ve většině případů mírné až střední intenzity, jsou uvedeny v tabulce níže, klasifikovány podle tříd orgánových systémů a seřazeny podle frekvence:

Třídy orgánových systémů	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až ≤1/100)	Velmi vzácné (≤1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému				angioneurotický edém, hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy		noční můry, deprese		
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, závrať, parestézie		synkopa	
Poruchy oka		zhoršení zraku		
Srdeční poruchy		bradykardie, srdeční selhání, zpomalené AV vedení/AV blok		
Cévní poruchy		hypotenze, (zesílení) intermitentní klaudikace		
Respirační, hrudní a mediastinální	dušnost	bronchospasmus		

poruchy				
Gastrointestinální poruchy	zácpa, nauzea, průjem	dyspepsie, flatulence, zvracení		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus, erytematózní vyrážka	zhoršení psoriázy	kopřivka
Poruchy reprodukčního systému a prsu		impotence		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava, edém			

U některých beta-adrenergických antagonistů byly také hlášeny následující nežádoucí účinky: halucinace, psychózy, zmatenost, chlad/cyanóza končetin, Raynaudův fenomén, suchost očí a okulomukokutánní toxicita praktického typu.

Chronické srdeční selhání

Údaje o nežádoucích účincích u pacientů s chronickým srdečním selháním jsou dostupné z jedné placebem kontrolované klinické studie zahrnující 1067 pacientů užívajících nebivolol a 1061 pacientů užívajících placebo. V této studii hlásilo celkem 449 pacientů užívajících nebivolol (42,1 %) nežádoucí účinky s přinejmenším možnou kauzální souvislostí ve srovnání s 334 pacienty užívajícími placebo (31,5 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů užívajících nebivolol byly bradykardie a závrat', oba tyto nežádoucí účinky se vyskytovaly přibližně u 11 % pacientů. Odpovídající frekvence mezi pacienty s placebem byly přibližně 2 % a 7 %, v tomto pořadí.

Následující výskyty byly hlášeny pro nežádoucí účinky (s přinejmenším možnou souvislostí s lékem), které jsou považovány za specificky příslušné k léčbě chronického srdečního selhání:

- zhoršení srdečního selhání se vyskytlo u 5,8 % pacientů léčených nebivololem ve srovnání s 5,2 % pacientů užívajících placebo;
- posturální hypotenze byla hlášena u 2,1 % pacientů užívajících nebivolol ve srovnání s 1,0 % pacientů užívajících placebo;
- intolerance léku se vyskytla u 1,6 % pacientů užívajících nebivolol ve srovnání s 0,8 % pacientů užívajících placebo
- atrioventrikulární blok prvního stupně se vyskytl u 1,4 % pacientů užívajících nebivolol ve srovnání s 0,9 % pacientů užívajících placebo
- edém dolních končetin byl hlášen u 1,0 % pacientů užívajících nebivolol ve srovnání s 0,2 % pacientů užívajících placebo

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné údaje o předávkování nebivololem.

Symptomy

Symptomy předávkování beta-blokátory jsou: bradykardie, hypotenze, bronchospasmus a akutní srdeční nedostatečnost.

Léčba

V případě předávkování nebo hypersenzitivity má být pacient pod pečlivým dohledem a má být léčen na jednotce intenzivní péče. Má mu být zkontrolována hladina glukózy v krvi. Absorpce případných reziduí léku, která mohou být ještě přítomna v gastrointestinálním traktu, lze zabránit výplachem žaludku a podáním živočišného uhlí a laxativ. Může být nutné i umělé dýchání. Bradykardie nebo silné vagové reakce mají být léčeny podáním atropinu nebo methylatropinu. Hypotenze a šok mají být léčeny podáním plazmy/náhražek plazmy a, je-li to nutné, také katecholaminy. Beta-blokujícímu účinku lze čelit pomalým intravenózním podáváním isoprenalin-hydrochloridu, počínaje dávkou přibližně 5 µg/min, nebo dobutaminu, počínaje dávkou 2,5 µg/min, dokud není dosaženo žádoucího účinku. V refrakterních případech lze isoprenalin kombinovat s dopaminem. Pokud ani toto nepřinese požadovaný účinek, je třeba zvážit intravenózní podání glukagonu 50–100 µg/kg i.v. Je-li to nutné, injekce se má opakovat do jedné hodiny, po které má v případě potřeby následovat i.v. infuze glukagonu 70 µg/kg/h. V extrémních případech bradykardie rezistentní na léčbu může být zaveden kardiostimulátor.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: beta-blokátory, selektivní. ATC kód: C07AB12

Nebivolol je racemát dvou enantiomerů, SRRR-nebivololu (neboli D-nebivololu) a RSSS-nebivololu (neboli L-nebivololu). Kombinuje dvě farmakologické aktivity:

- Je to kompetitivní a selektivní antagonist beta receptoru: tento účinek je připisován SRRR-enantiomeru (D-enantiomeru).
- Má mírné vasodilatační vlastnosti díky interakci s dráhou L-argininu/oxidu dusnatého.

Jednorázové i opakované podání nebivololu snižuje srdeční frekvenci a krevní tlak v klidu i při zátěži, a to jak u pacientů s normálním krevním tlakem, tak u pacientů s hypertenzí. Antihypertenzní účinek je zachován i při chronické léčbě.

V terapeutických dávkách nebivolol postrádá alfa-adrenergní antagonismus.

Při akutní a chronické léčbě nebivololem u pacientů s hypertenzí dochází ke snížení systémové vaskulární rezistence. Navzdory snížení srdeční frekvence může být snížení srdečního výdeje během klidu a cvičení omezeno v důsledku zvýšení tepového objemu. Klinický význam těchto hemodynamických rozdílů ve srovnání s jinými antagonisty beta₁ receptoru nebyl plně stanoven.

U pacientů s hypertenzí zvyšuje nebivolol vaskulární odpověď zprostředkovanou NO na acetylcholin (ACh), která je snížena u pacientů s endoteliální dysfunkcí.

V placebem kontrolované studii mortality/morbidity, které se zúčastnilo 2128 pacientů ≥ 70 let (medián věku 75,2 let) se stabilizovaným chronickým srdečním selháním s poruchou ejekční frakce levé komory nebo bez ní (průměrná LVEF: 36 ± 12,3 %, s následující distribucí: LVEF méně než 35 % u 56 % pacientů, LVEF mezi 35 % a 45 % u 25 % pacientů a LVEF vyšší než 45 % u 19 % pacientů) po průměrnou dobu 20 měsíců, nebivolol podávaný se standardní terapií signifikantně prodloužil dobu do úmrtí nebo hospitalizace z kardiovaskulárních příčin (primární cílový bod pro účinnost) s relativním snížením rizika o 14 % (absolutní snížení: 4,2 %). Toto snížení rizika se rozvinulo po 6 měsících léčby a udrželo se po celou dobu trvání léčby (medián trvání: 18 měsíců). Účinek nebivololu nebyl závislý na věku, pohlaví nebo ejekční frakci levé komory populace ve studii. Přínos na mortalitu ze všech příčin nedosáhl statistické významnosti ve srovnání s placebem (absolutní snížení: 2,3 %).

U pacientů léčených nebivololem byl pozorován pokles náhlé smrti (4,1 % versus 6,6 %, relativní snížení o 38 %).

V *in vitro* a *in vivo* experimentech na zvířatech bylo prokázáno, že nebivolol nemá žádnou vnitřní sympatomimetickou aktivitu.

V *in vitro* a *in vivo* experimentech na zvířatech bylo prokázáno, že farmakologických dávkách nebivolol nemá žádný membránový stabilizační účinek.

U zdravých dobrovolníků nemá nebivolol žádný významný vliv na maximální zátěžovou kapacitu nebo vytrvalost.

Dostupné preklinické a klinické důkazy u pacientů s hypertenzí neprokázaly, že nebivolol měl škodlivý účinek na erektilní funkci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Oba enantiomery nebivololu jsou po perorálním podání rychle absorbovány. Absorpce nebivololu není ovlivněn příjmem potravy; nebivolol lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Nebivolol je extenzivně metabolizován, částečně i na aktivní hydroxymetabolity. Nebivolol je metabolizován prostřednictvím alicyklické a aromatické hydroxylace, N-dealkylace a glukuronidace; kromě toho vznikají glukuronidy hydroxymetabolitů. Metabolismus nebivololu aromatickou hydroxylací podléhá genetickému oxidativnímu polymorfismu závislému na CYP2D6. Biologická dostupnost nebivololu po perorálním podání je v průměru 12 % u rychlých metabolizátorů a je prakticky úplná u pomalých metabolizátorů. V ustáleném stavu a při stejné hladině dávky je maximální plazmatická koncentrace nezměněného nebivololu asi 23krát vyšší u pomalých metabolizátorů než u rychlých metabolizátorů. Pokud vezmeme v úvahu nezměněné léčivo plus aktivní metabolity, rozdíl v maximálních plazmatických koncentracích je 1,3 až 1,4násobek. Kvůli kolísání rychlosti metabolismu má být dávka nebivololu vždy upravena podle individuálních potřeb pacienta: pomalí metabolizátoři, proto mohou vyžadovat nižší dávky.

U rychlých metabolizátorů jsou poločasy eliminace enantiomerů nebivololu v průměru 10 hodin. U pomalých metabolizátorů jsou 3–5krát delší. U rychlých metabolizátorů jsou plazmatické hladiny RSSS-enantiomeru mírně vyšší než u SRRR-enantiomeru. U pomalých metabolizátorů je tento rozdíl větší. U rychlých metabolizátorů jsou poločasy eliminace hydroxymetabolitů obou enantiomerů v průměru 24 hodin a jsou přibližně dvakrát delší u pomalých metabolizátorů.

Rovnovážných plazmatických hladin je u většiny subjektů (rychlých metabolizátorů) dosaženo během 24 hodin u nebivololu a během několika dnů u hydroxymetabolitů. Plazmatické koncentrace jsou úměrné dávce mezi 1 a 30 mg. Farmakokinetika nebivololu není ovlivněna věkem.

V plazmě jsou oba enantiomery nebivololu vázány převážně na albumin.

Vazba na plazmatické bílkoviny je 98,1 % pro SRRR-nebivolol a 97,9 % pro RSSS-nebivolol.

Týden po podání se 38 % dávky vyloučí močí a 48 % stolicí. Vylučování nezměněného nebivololu močí je méně než 0,5 % dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické údaje získané na základě konvenčních studií genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Sodná sůl kroskarmelózy

Makrogol 6000

Monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PE/PVC/PVDC blistry: 10, 14, 28, 30 a 90 tablet

Al/PE/PVC/PVDC perforované jednodávkové blistry: 90x1 tableta

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

77/112/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

7. 1. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 3. 2025