

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nebivolol Krka 5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 141,84 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Tablety sú biele až takmer biele, okrúhle, bikonvexné, neobalené tablety s vyrazeným „5“ na jednej strane a krížovou deliacou ryhou na druhej strane. Priemer: 9 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Chronické zlyhávanie srdca

Liečba stabilného mierneho a stredne závažného chronického zlyhávania srdca (CHZS) v kombinácii so štandardnou liečbou u starších pacientov vo veku nad 70 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Hypertenzia

Dospelí

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

Účinok na zníženie krvného tlaku je pozorovateľný po 1 až 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 zvýšený antihypertenzný účinok pozoroval iba pri kombinácii nebivololu s hydrochlórtiazidom v dávke 12,5 – 25 mg.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s renálnou insuficienciou sa odporúča začínať liečbu dávkou 2,5 mg denne. V prípade potreby sa dávka môže zvýšiť na 5 mg denne.

Porucha funkcie pečene

Údaje u pacientov s insuficienciou pečene alebo poruchou funkcie pečene sú obmedzené. Preto je užívanie nebivololu u týchto pacientov kontraindikované (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Odporúčaná začiatková dávka u pacientov starších ako 65 rokov je 2,5 mg denne. V prípade potreby sa denná dávka sa môže zvýšiť na 5 mg. Vzhľadom na obmedzené skúsenosti u pacientov starších ako 75 rokov je nutné postupovať opatrne a títo pacienti musia byť dôkladne sledovaní.

Pediatrická populácia

Neboli vykonané žiadne štúdie u detí a dospievajúcich. Preto sa použitie lieku u detí a dospievajúcich neodporúča.

Chronické zlyhávanie srdca (CHZS)

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

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

Pacienti užíajúci lieky ovplyvňujúce kardiovaskulárny systém vrátane diuretík a/alebo digoxínu a/alebo inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) a/alebo antagonistov angiotenzínu II, majú mať ustálené dávkovanie týchto liekov počas posledných 2 týždňov pred začatím liečby nebivololom.

Nastavenie pacienta na optimálnu dávku lieku na začiatku liečby sa má vykonať podľa nasledovných krokov v intervale 1 – 2 týždňov na základe tolerancie liečby pacientom: 1,25 mg nebivololu, ďalej sa má zvýšiť na 2,5 mg nebivololu jedenkrát denne, potom na 5 mg nebivololu jedenkrát denne a následne na 10 mg nebivololu jedenkrát denne.

Maximálna odporúčaná dávka je 10 mg nebivololu (2 tablety) jedenkrát denne.

Začatie 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, srdcový rytmus, poruchy vedenia vzruchu, prejavy zhoršenia zlyhávania srdca).

Výskyt nežiaducich účinkov môže zabrániť dosiahnutiu maximálnych odporúčaných dávok. V prípade potreby sa dosiahnutá dávka môže znižovať, a to tiež postupne až na prijateľnú dávku.

V prípade zhoršenia zlyhávania srdca alebo intolerancie lieku počas titračnej fázy sa odporúča najprv redukcia dávky nebivololu alebo ak je to nevyhnutné, okamžité ukončenie podávania (v prípade závažnej hypotenzie, zhoršenia zlyhávania srdca s akútnym edémom pľúc, kardiogénneho šoku, symptomatickej bradykardie alebo atriioventrikulárnej (AV) blokády).

Liečba stabilného chronického zlyhávania srdca nebivololom je vo všeobecnosti dlhodobá.

Neodporúča sa náhle prerušenie liečby nebivololom, pretože to môže viesť k prechodnému zhoršeniu zlyhávania srdca. Ak je prerušenie nutné, dávka sa má postupne znižovať rozdelením na polovicu v týždňových intervaloch.

Porucha funkcie obličiek

Pri miernej až stredne závažnej renálnej insuficiencii nie je nutná úprava dávky, ak bola dávka individuálne titrovaná na maximálnu tolerovanú dávku. Nie sú skúsenosti s liečbou pacientov so závažnou renálnou insuficienciou (sérový kreatinín $\geq 250 \mu\text{mol/l}$), preto sa u týchto pacientov liečba nebivololom neodporúča.

Porucha funkcie pečene

Skúsenosti s liečbou pacientov s insuficienciou pečene sú obmedzené. Preto je použitie nebivololu u týchto pacientov kontraindikované.

Starší pacienti

U starších ľudí sa nevyžaduje úprava dávky lieku, pretože dávka sa má individuálne titrovať na maximálnu tolerovanú dávku.

Pediatrická populácia

Neboli vykonané žiadne štúdie u detí a dospelých. Preto sa jeho použitie u detí a dospelých neodporúča.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

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 zlyhanie srdca, kardiogénny šok alebo epizódy dekompenzácie pri zlyhavaní srdca vyžadujúce intravenóznú inotropnú liečbu.

Tak ako ostatné betablokátory aj nebivolol je kontraindikovaný v prípade:

- syndrómu chorého sínusu vrátane sinoatriálnej blokády.
- AV blokády druhého a tretieho stupňa (bez kardiostimulátora).
- bronchospazmu a bronchiálnej astmy v anamnéze.
- neliečeného feochromocytómu.
- metabolickej acidózy.
- bradykardie (pulz < 60 úderov za minútu pred začatím liečby).
- hypotenzie (systolický krvný tlak $< 90 \text{ mm Hg}$).
- závažnej poruchy periférneho krvného obehu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pozri tiež časť 4.8.

Nasledujúce upozornenia platia pre skupinu betablokátorov všeobecne.

Anestézia

Pokračovanie blokády beta-receptorov znižuje riziko arytmií počas uvedenia do anestézie a intubácie. Ak sa preruší blokáda beta-receptorov počas prípravy na chirurgický zákrok, musí sa prerušiť podávanie betablokátora aspoň 24 hodín vopred.

Opatrnosť je nutná pri podávaní anestetík, ktoré tlmia činnosť myokardu. Pacienta možno chrániť pred vágovými reakciami intravenóznym podávaním atropínu.

Kardiovaskulárne ochorenia

Pacientom s neliečeným chronickým zlyhávaním srdca (CHZS) sa až do stabilizácie ich zdravotného stavu nemajú vo všeobecnosti podávať β -adrenergické antagonisty.

Prerušenie liečby β -adrenergickými antagonistami u pacientov s ischemickou chorobou srdca sa má vykonať postupne v priebehu 1 – 2 týždňov. Ak je to potrebné, má sa začať s náhradnou liečbou v rovnakom čase, aby sa predišlo exacerbácii angíny pectoris.

β -adrenergické antagonisty môžu indukovať bradykardiu: ak rýchlosť srdcového tepu klesne pod 50 – 55 úderov za minútu v pokoji a/alebo pacient pociťuje príznaky bradykardie, dávku je potrebné znížiť.

β -adrenergické antagonisty sa majú používať s opatrnosťou u:

- pacientov s periférnymi cirkulačnými poruchami (Raynaudova choroba alebo syndróm, intermitentné klaudikácie), keďže môže dôjsť k zhoršeniu týchto ochorení;
- pacientov s prvým stupňom srdcovej blokády vzhľadom na negatívny účinok betablokátorov na čas vedenia vzruchu,
- u pacientov s Prinzmetalovou angínou vzhľadom na vazokonstrikciu koronárnych artérií navodenú neblokovanými alfa-receptormi: betablokátor môžu zvýšiť frekvenciu a predĺžiť trvanie anginózných záchvatov.

Kombinácia nebivololu s blokátormi vápnikových kanálov typu verapamilu a diltiazemu, s antiarytmikami I. triedy a centrálne pôsobiacimi antihypertenzívami sa neodporúča; pozri časť 4.5.

Metabolické/endokrinné poruchy

Nebivolol neovplyvňuje hladinu glukózy u pacientov s diabetom. U týchto pacientov je však potrebné postupovať opatrne, lebo nebivolol môže maskovať niektoré príznaky hypoglykémie (tachykardia, palpitácie).

Betablokátor môžu maskovať príznaky tachykardie aj pri hypertyreóze. Náhle prerušenie liečby môže tieto príznaky 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 s anamnézou psoriázy sa betablokátor môžu podávať len po starostlivom zvážení.

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

Začatie liečby chronického zlyhávania srdca nebivololom vyžaduje pravidelné monitorovanie pacienta. Dávkovanie a spôsob podávania pozri v časti 4.2.

Prerušenie liečby nesmie nastať náhle bez jednoznačnej indikácie. Ďalšie informácie, pozri časť 4.2.

Nebivolol Krka obsahuje laktózu a sodík

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 jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie:

Nasledujúce interakcie sú vo všeobecnosti rovnaké pre všetky betablokátor.

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

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

Antagonisty vápnikových kanálov typu verapamil/diltiazem: negatívny účinok na kontraktilitu a átrioventrikulárne vedenie. Intravenózne podanie verapamilu pacientom liečeným betablokátormi môže viesť k prehĺbeniu hypotenzie a átrioventrikulárnej blokády (pozri časť 4.4.).

Centrálne pôsobiace antihypertenzíva (klonidín, guanfacín, moxonidín, metyldopa, rilmenidín): súbežné používanie centrálne pôsobiacich antihypertenzív môže zhoršiť zlyhávanie srdca znížením centrálného sympatického tonusu (spomalenie srdcového rytmu a srdcového výdaja, vazodilatácia) (pozri časť 4.4.). Náhle ukončenie liečby, najmä po prerušení podávania betablokátorov, môže zvýšiť riziko „rebound“ hypertenzie.

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť

Antiarytmiká III. triedy (amiodarón): môžu zosilniť účinok na čas átrioventrikulárneho vedenia.

Anestetiká - inhalačné halogénové deriváty: súbežné používanie betablokátorov a anestetík môže oslabiť reflexnú tachykardiu a zvýšiť riziko hypotenzie (pozri časť 4.4.). Všeobecne je nutné vyhnúť sa náhlemu ukončeniu liečby betablokátorom. Anestéziológ musí byť informovaný, že pacient užíva nebivolol.

Inzulín a perorálne antidiabetiká: hoci nebivolol neovplyvňuje hladinu glukózy, súbežné užívanie môže maskovať niektoré príznaky hypoglykémie (palpitácie, tachykardia).

Baklofén (centrálne pôsobiace myorelaxans), amifostín (antineoplastická doplnková liečba): súbežné používanie s antihypertenzívami pravdepodobne zosilňuje pokles krvného tlaku, preto sa má dávkovanie antihypertenzív primerane upraviť.

Kombinácie, ktoré sa majú zvážiť

Náprstníkové glykozidy: súbežné užívanie môže predĺžiť čas átrioventrikulárneho vedenia. V klinických skúšaní s nebivololom sa nedokázal klinický význam tejto interakcie. Nebivolol neovplyvňuje kinetiku digoxínu.

Antagonisty vápnika dihydropyridínového typu (amlodipín, felodipín, lacidipín, nifedipín, nikardipín, nimodipín, nitrendipín): súbežné užívanie môže zvýšiť riziko hypotenzie a nie je vylúčené riziko ďalšieho zhoršenia funkcie ventrikulárnej pumpy u pacientov so zlyhávaním srdca.

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

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

Sympatomimetiká: súbežné používanie môže narušovať účinok betablokátorov. β -adrenergiká môžu viesť k α -adrenergickému pôsobeniu sympatomimetík s α - aj β -adrenergickou aktivitou (riziko hypertenzie, závažná bradykardia a blokáda srdca).

Farmakokinetické interakcie:

Keďže nebivolol je metabolizovaný izoenzýmom CYP2D6, súbežné podávanie liečiv inhibujúcich tento enzým, najmä paroxetínu, fluoxetínu, tioridazínu a chinidínu môže viesť k zvýšeniu koncentrácií nebivololu v plazme spojených so zvýšeným rizikom nadmernej bradykardie a nežiaducich účinkov.

Súbežné podávanie s cimetidínom zvyšuje plazmatické koncentrácie nebivololu bez zmeny klinického účinku. Súbežné podávanie s ranitidínom neovplyvňuje farmakokinetiku nebivololu. Súbežné užívanie s antacidami je možné za predpokladu, že nebivolol sa užíva s jedlom a antacidum medzi jedlami.

Kombinácia nebivololu a nikardipínu mierne zvyšuje plazmatické koncentrácie oboch liečiv bez zmeny klinického účinku. Súbežné podávanie 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. Betablokátory vo všeobecnosti znižujú perfúziu placenty, čo sa spája s retardáciou rastu, vnútromaternicovou smrťou, potratom alebo predčasným pôrodom. U plodu a novorodenca sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia a bradykardia). Ak je nutná liečba betablokátormi, uprednostňujú sa beta₁-selektívne blokátory adrenoceptorov.

Nebivolol sa nesmie užívať počas tehotenstva, ak 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 tehotenstvo alebo na plod sa má zvážiť alternatívna liečba. Novorodenec musí byť dôkladne sledovaný. Príznaky hypoglykémie a bradykardie sa zvyčajne očakávajú počas prvých 3 dní.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách ukázali, že nebivolol sa vylučoval 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, prechádzajú do materského mlieka v rôznom množstve. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Preto matky užívajúce nebivolol nemajú dojčiť.

Fertilita

Nebivolol nemal žiadny vplyv na fertilitu potkanov s výnimkou dávok niekoľkonásobne vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí, kedy boli pozorované nežiaduce účinky na reprodukčné orgány samíc a samcov potkanov a myši. 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. Farmakodynamické štúdie potvrdili, že nebivolol neovplyvňuje psychomotorické funkcie. Počas vedenia vozidiel alebo obsluhy strojov treba vziať do úvahy možnosť závratu a únavy.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú uvedené samostatne pre hypertenziu a pre chronické zlyhávanie srdca vzhľadom na odlišnú podstatu obidvoch ochorení.

Hypertenzia

Hlásené nežiaduce účinky, ktoré sú väčšinou miernej alebo strednej intenzity, sú uvedené v tabuľke nižšie podľa tried orgánových systémov a frekvencie:

- veľmi časté ($\geq 1/10$),
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
- menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),
- zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$),
- neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Nasledujúce nežiaduce účinky boli tiež hlásené pri niektorých betablokátoroch: halucinácie, psychózy, zmätenosť, chladné/cyanotické končatiny, Raynaudov fenomén, suché oči a okulomukokutánná toxicita praktololového typu.

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému				angioneurotický edém, hypersenzitivita
Psychické poruchy		nočné mory, depresia		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat, parestézia		synkopa	
Poruchy oka		porucha zraku		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		bradykardia, zlyhávajúce srdce, spomalená AV vodivosť/AV blokáda		
Poruchy ciev		hypotenzia, intermitentná klaudikácia (zhoršenie)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	bronchospazmus		
Poruchy gastro-intestinálneho traktu	zápcha, 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	únavu, edém			

Chronické zlyhávajúce srdca

Údaje o nežiaducich účinkoch u pacientov s CHZS pochádzajú z placebom kontrolovaného klinického skúšania zahŕňajúceho 1 067 pacientov užívajúcich nebivolol a 1 061 pacientov užívajúcich placebo. V tejto štúdii celkom 449 pacientov s nebivololom (42,1 %) udávalo prinajmenšom možnú príčinnú súvislosť nežiaducich reakcií v porovnaní s 334 pacientami (31,5 %) v skupine s placebom. Najčastejšie nežiaduce účinky u pacientov s nebivololom boli bradykardia a závrat, oba sa vyskytli u približne 11 % pacientov. Zodpovedajúce frekvencie v skupine placebo boli približne 2 % a 7 % v uvedenom poradí.

Nasledujúce prípady boli hlásené ako nežiaduce reakcie (s možným vzťahom k liečivu), považované za špecificky relevantné pre liečbu chronického zlyhávajúceho srdca:

- zhoršenie zlyhávajúceho srdca nastalo u 5,8 % pacientov s nebivololom v porovnaní s 5,2 % pacientov v skupine s placebom.
- posturálna hypotenzia bola hlásená u 2,1 % pacientov s nebivololom v porovnaní s 1,0 % pacientov v skupine s placebom.
- intolerancia lieku sa vyskytla u 1,6 % pacientov s nebivololom v porovnaní s 0,8 % pacientov v skupine s placebom.
- 1. stupeň átrioventrikulárnej blokády nastal u 1,4 % pacientov s nebivololom v porovnaní s 0,9 % pacientov v skupine s placebom.
- edém dolných končatín sa vyskytol u 1,0 % pacientov s nebivololom v porovnaní s 0,2 % pacientov v skupine 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.

Príznaky

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

Liečba

V prípade predávkovania alebo precitlivenosti je nutné pacienta dôsledne sledovať a umiestniť na jednotku intenzívnej starostlivosti. Odporúča sa kontrola glykémie. Absorpcii akéhokoľvek zvyšku liečiva z gastrointestinálneho traktu sa dá zabrániť gastrickou lavážou a podaním aktívneho uhlia a laxatív. Niekedy môže byť potrebné riadené dýchanie. Bradykardia alebo rozsiahle vágové reakcie sa potlačia podávaním atropínu alebo metylatropínu. Pri hypotenzii a šoku je nutné podávať plazmu alebo jej náhrady, v prípade potreby aj katecholamíny. β -blokujúci účinok môže byť zrušený pomalým intravenóznym podaním izoprenalínium-chloridu v začiatkovej dávke 5 $\mu\text{g}/\text{min}$, alebo dobutamínu v dávke 2,5 $\mu\text{g}/\text{min}$, kým 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, parenterálna liečba sa môže opakovať v priebehu jednej hodiny, ak je to potrebné, môže nasledovať i.v. infúzia 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ glukagónu. V mimoriadnych prípadoch rezistentnej bradykardie je vhodné zaviesť kardiostimulátor.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne betablokátory

ATC kód: C07AB12

Mechanizmus účinku

Nebivolol je racemát dvoch enantiomérov, S,R,R,R-nebivololu (alebo D-nebivolol) a R,S,S,S-nebivololu (alebo L-nebivolol) s dvoma farmakologickými účinkami:

- kompetitívny a selektívny antagonizmus beta-receptorov: účinok je pripisovaný S,R,R,R-enantioméru (D-enantiomér).
- mierne vazodilatačné vlastnosti, ktoré sú pravdepodobne dôsledkom interakcie s metabolickou dráhou L-arginínu/oxidu dusnatého.

Farmakodynamické účinky

Jednorazové aj opakované dávky nebivololu znižujú srdcovú frekvenciu a tlak krvi v pokoji aj pri záťaži u pacientov s normotenziou aj hypertenziou. Antihypertenzný účinok sa udržiava dlhodobou liečbou. Nebivolol v terapeutickej dávke neantagonizuje alfa-receptory. Počas akútnej a chronickej liečby nebivololom sa u pacientov s hypertenziou znižuje systémová cievna rezistencia. Napriek poklesu srdcovej frekvencie môže byť redukcia minútového srdcového objemu v pokoji aj pri záťaži obmedzená v dôsledku zvýšenia tepového objemu. Klinický význam týchto hemodynamických rozdielov v porovnaní s inými antagonistami beta-receptorov nie je úplne objasnený. U pacientov s hypertenziou nebivolol zvyšuje NO-mediovanú vaskulárnu odpoveď na acetylcholín, ktorá je znížená u pacientov s dysfunkciou endotelu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V placebom kontrolovanej štúdii mortality/morbidity s 2 128 pacientmi vo veku ≥ 70 rokov (priemerný vek 75,2 rokov) so stabilným chronickým zlyhávaním srdca so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory alebo bez nej (priemerná LVEF = $36 \pm 12,3$ %, s nasledujúcou distribúciou: LVEF < 35 % u 56 % pacientov, LVEF = 35 % – 45 % u 25 % pacientov, LVEF > 45 % u 19 % pacientov) trvajúcej v priemere 20 mesiacov, nebivolol podávaný so štandardnou liečbou signifikantne

predĺžil dobu do úmrtia alebo do hospitalizácie z kardiovaskulárnych príčin (primárny cieľový ukazovateľ v hodnotení 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 štúdiu.

Prínos týkajúci sa mortality z akýchkoľvek príčin nebol štatisticky významný v porovnaní so skupinou placebo (absolútna redukcia = 2,3 %). U pacientov liečených nebivololom bol pozorovaný pokles 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 nemá signifikantný vplyv na maximálnu záťaž a výkon.

Dostupné klinické údaje u pacientov s hypertenziou nepreukázali, že by mal nebivolol 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 s jedlom alebo bez jedla.

Biotransformácia

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 CYP2D6-dependentnému genetickému oxidačnému polymorfizmu.

Biologická dostupnosť nebivololu po perorálnom podaní je v priemere 12 % u osôb s rýchlym metabolizmom a prakticky úplná u pomalých metabolizérov. V rovnovážnom stave sú pri rovnakej dávke maximálne plazmatické koncentrácie nezmeneného nebivololu asi 23-krát vyššie u pomalých metabolizérov ako u rýchlych metabolizérov. Ak sa vezmú do úvahy nezmenené liečivo aj aktívne metabolity, rozdiel v maximálnych plazmatických koncentráciách je 1,3- až 1,4-násobný. Vzhľadom na variabilitu rýchlosti metabolizmu sa má dávka nebivololu vždy stanoviť individuálne podľa potreby pacienta; u pacientov s pomalým metabolizmom môžu postačovať nižšie dávky.

Eliminácia

U rýchlych metabolizérov sú eliminačné polčasy enantiomérov nebivololu v priemere 10 hodín. U pomalých metabolizérov sú 3- až 5-krát dlhšie. Plazmatické koncentrácie u rýchlych metabolizérov R,S,S,S-enantioméru sú o niečo vyššie ako koncentrácie S,R,R,R-enantioméru. U pomalých metabolizérov je tento rozdiel väčší. Eliminačné polčasy hydroxylovaných metabolitov oboch enantiomérov sú v priemere 24 hodín a sú dvojnásobne dlhšie u pomalých metabolizérov. Rovnovážne plazmatické koncentrácie nebivololu sa u väčšiny osôb (s rýchlym metabolizmom) dosiahnu do 24 hodín a hydroxylovaných metabolitov o niekoľko dní.

Plazmatické koncentrácie sú úmerné dávke v rozmedzí 1 – 30 mg. Farmakokinetiku nebivololu neovplyvňuje vek.

Obidva enantioméry nebivololu sa v plazme viažu prednostne na albumín.

Väzba na plazmatické bielkoviny je 98,1 % pre S,R,R,R-nebivolol a 97,9 % pre R,S,S,S-nebivolol.

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 štúdií genotoxicity, reprodukčnej a vývinovej 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

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
sodná soľ kroskarmelózy
hydroxylpropylmetylcelulóza
polysorbát 80
mikrokryštalická celulóza
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibilita

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

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu)

Veľkosť balenia: 14, 28, 30, 56, 90 a 100 tabliet v škatuľke.

Blister (PVC/PVDC//Alu)

Veľkosť balenia: 14, 28, 30, 56, 90 a 100 tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0339/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. októbra 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).