

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Nebilet 5 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 5 mg nebivololu (ako nebivololiumchlorid): 2,5 mg SRRR-nebivololu (D-nebivolol) a 2,5 mg RSSS-nebivololu (L-nebivolol)

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 141,75 mg monohydrátu laktózy (pozri časti 4.4 a 6.1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta  
Biele okrúhle tablety s krížovou deliacou ryhou.  
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Hypertenzia

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

##### Chronické srdcové zlyhávanie

Liečba stabilného mierneho a stredne ťažkého chronického srdcového zlyhávania (CHSZ) ako aditívna terapia ku štandardnej terapii u starších pacientov vo veku  $\geq 70$  rokov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Hypertenzia

###### *Dospelí*

Zvyčajná dávka je 1 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*

Betablokátoary sa môžu používať samostatne alebo súběžne s inými antihypertenzívami. Doteraz sa synergický antihypertenzívny účinok pozoroval iba pri kombinácii lieku Nebilet 5 mg 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 Nebilet 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. 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 Nebiletu u detí a dospelých mladších ako 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa jeho použitie u detí a dospelých neodporúča.

#### Chronické srdcové zlyhávanie (CHSZ)

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 CHSZ bez akútneho zlyhania. Je vhodné, aby ošetrojúci lekár mal skúsenosti s liečbou CHSZ.

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.

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 átrio-ventrikulárneho (AV) bloku).

Terapia CHSZ je vo všeobecnosti dlhodobá.

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

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Pri miernej 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 u týchto pacientov kontraindikované.

#### *Starší ľudia*

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

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Nebiletu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola doteraz stanovená. 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.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Insuficiencia pečene alebo porucha funkcie pečene
- Akútne srdcové zlyhávanie, kardiogénny šok alebo dekompenzácia pri srdcovom zlyhávaní vyžadujúca intravenóznou inotropnú terapiu.

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

- syndrómu sínusového uzla vrátane sino-atriálnej 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  $< 90 \text{ mm Hg}$ ),
- ťažkej periférnej cirkulačnej poruchy.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pozri tiež 4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce upozornenia 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 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 zlyhávaním srdca (CHF) 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 angíny 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 opatrnosťou 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 alfa-receptormi 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*

Nebilet neovplyvňuje hladinu glukózy u diabetických pacientov. Avšak u týchto pacientov treba určitú opatrnosť, lebo Nebilet môže maskovať niektoré symptómy hypoglykémie (tachykardia, palpitácie).

Betablokátory môžu maskovať symptómy tachykardie aj u hypertyreózy. 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 konstrikcii dýchacích ciest.

#### *Iné ochorenia*

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

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

Začiatok terapie chronického srdcového zlyhávania 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.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Farmakodynamické interakcie

Nasledujúce interakcie sú rovnaké u všetkých betablokátorov.

### Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú:

*Antiarytmiká I. triedy (chinidín, hydrochinidín, cibenzolín, flekainid, dizopyramid, lidokaín, mexiletín, propafenón):* potencujú účinok na átrio-ventrikulárny prevodový čas a negatívny inotropný efekt (pozri časť 4.4.)

*Blokátormi kalciových kanálov typu verapamilu, diltiazemu* negatívne ovplyvňujú kontraktilitu a átrio-ventrikulárny prevod. Intravenózne podanie verapamilu pacientom liečeným betablokátormi môže prehĺbiť hypotenziu a átrio-ventrikulárny blok (pozri časť 4.4.).

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

#### Kombinácie vyžadujúce opatrnosť:

*Antiarytmiká III. triedy (amiodarón):* môžu potencovať účinok na dobu átrio-ventrikulárneho prevodu.

*Anestetiká - prchavé halogenáty:* súbežné používanie betablokátorov a anestetík môže oslabiť reflexnú tachykardiu a zvýšiť riziko hypotenzie (pozri časť 4.4). Všeobecne platí potreba vyhýbať sa náhlemu vysadeniu terapie betablokátorom. Anesteziológa je nutné informovať, že pacient užíva Nebilet.

*Inzulín a perorálne antidiabetiká:* napriek tomu, že nebivolol neovplyvňuje hladinu glukózy, môže maskovať niektoré symptómy hypoglykémie (palpitácia, tachykardia).

Baklofén (antispastikum), amifostín (antineoplastická prídavná liečba): súbežné používanie s antihypertenzívami pravdepodobne zvyšuje pokles krvného tlaku, preto sa má dávkovanie antihypertenzív primerane upraviť.

#### Kombinácie, ktoré sa majú zvažiť:

*Srdcové glykozidy:* súbežné použitie môže predĺžiť átrio-ventrikulárny prevodový čas. 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 nie je vylúčené riziko ďalšej deteriorácie funkcie ventrikulárnej pumpy u pacientov so srdcovým zlyhávaním.

*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:* pôsobia proti účinku betablokátorov. Betablokátory môžu vyvolať alfa-adrenergnú aktivitu sympatomimetika s alfa aj beta adrenergným efektom (riziko hypertenzie, ťažká bradykardia, blokáda srdca).

#### Farmakokinetické interakcie

Vzhľadom na to, že nebivolol je metabolizovaný CYP2D6 izoenzýmom, súčasné 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 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*

Nedostatok informácií o používaní lieku Nebilet v gravidite u ľudí neumožňuje vymedziť jeho potenciálne riziká. Štúdie na zvieratách neindikovali žiadne iné škodlivé účinky ako sú tie, ktoré vyplývajú z farmakologických vlastností liečiva. Betablokátory znižujú placentárnu perfúziu, čo môže mať za následok odumretie plodu, nedokonalý vývoj plodu alebo predčasný pôrod. Navyše nežiaduce účinky (hypoglykémia a bradykardia) sa môžu prejaviť aj u plodu a novorodenca. Okrem toho je zvýšené riziko srdcových a pľúcnych komplikácií u novorodenca v postnatálnom vývoji. Na základe uvedených údajov sa neodporúča Nebilet aplikovať v gravidite.

##### *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/dojčatá 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

Vplyv lieku Nebilet na schopnosť viesť vozidlá nebol predmetom štúdií. Farmakodynamickými štúdiami sa potvrdilo, že Nebilet neovplyvňuje psychomotorické funkcie. Počas vedenia vozidiel alebo obsluhy strojov treba vziať do úvahy možnosť vzniku závratov a únavy.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky 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 $\leq 1/100$ )	Veľmi zriedkavé ( $\leq 1/10\ 000$ )	Neznáme
Poruchy imunitného systému				angioneurotický edém, hypersenzitivita
Psychické poruchy		nočné mory, depresia		
Poruchy nervového	bolesť hlavy,		synkopa	

systému	závraty, parestézia			
Poruchy oka		poruchy 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, erytematózne sčervenanie	zhoršenie psoriázy	urtikária
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		impotencia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava, edémy			

Nasledovné nežiaduce účinky sú známe z používania niektorých blokátorov beta-adrenergných receptorov: halucinácie, psychózy, zmätenosť, chladné/cyanotické končatiny, Raynaudov fenomén, sucho v očiach, 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 nebivolol a 1061 pacientov v placebovej skupine. V tejto štúdií 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 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 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 liekom Nebilet.

##### *Symptómy*

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

##### *Liečba*

Ak dôjde k predávkovaniu alebo k reakcii typu 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 aplikáciou aktívneho uhlia a laxatív. Niekedy môže byť potrebné riadené dýchanie. Bradykardia alebo rozsiahla reakcia nervus vagus sa potlačia podávaním atropínu alebo metylatropínu. Pri hypotenzii a šoku je nutné podávať plazmu alebo jej náhrady, keď je to potrebné aj katecholamíny.  $\beta$ -blokujúci účinok sa môže zrušiť pomalým intravenóznym podaním hydrochloridu izoprenalínu s počiatočnou dávkou 5  $\mu$ g /min, alebo dobutamínu s dávkou 2,5  $\mu$ g /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  $\mu$ g/kg. Ak je to nutné, parenterálna terapia sa môže opakovať v priebehu jednej hodiny, pokiaľ je to potrebné, môže nasledovať i.v. infúzia 70  $\mu$ g/kg/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 beta-receptorový antagonizmus: účinok je pripisovaný SRRR-enantioméru (d-enantiomér)
- 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 alfa-adrenergé 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 beta-receptorov 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 štúdií chorobnosti a úmrtnosti na 2128 pacientoch vo veku  $\geq 70$  rokov (stredný vek 75,2 rokov), so stabilným CHSZ 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 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 membrány stabilizujúci účinok.

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

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 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.

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.

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.

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 aplikácii 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 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**

polysorbát 80 (E433)  
hypromelóza (E464)  
monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
sodná soľ kroskarmelózy (E468)  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)  
magnezium stearát (E572)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri teplote 15 °C až 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Tablety sú balené v PVC/Al blistroch.  
Veľkosť balenia: 7, 14, 28, 30, 50 a 100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlín  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

58/0038/99-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 10. máj 1999

Dátum posledného predĺženia registrácia: 9. október 2006

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2021