

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

TEVANEK 5 mg

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 5 mg nebivololu, čo zodpovedá 5,45 mg nebivololiumchloridu.

Pomocné látky so známym účinkom: Každá tableta obsahuje 85,96 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele okrúhle bikonvexné tablety s deliacou ryhou na jednej strane, s priemerom približne 9 mm. Tabletú možno rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Chronické zlyhanie srdca (chronic heart failure, CHF)

Liečba stabilného mierneho alebo stredného zlyhania srdca ako doplnková liečba k štandardným terapiám u starších pacientov vo veku 70 rokov a starších.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Hypertenzia

Dospelí

Dávka je jedna tableta (5 mg) denne, pokiaľ možno v rovnakom čase.

Znižovanie krvného tlaku sa objaví po 1-2 týždňoch liečby. Občas sa optimálny účinok dosiahne až po 4 týždňoch.

Kombinácia s inými antihypertenzívami

Betablokátori možno použiť samostatne alebo súbežne s inými antihypertenzívami. Ku dnešnému dňu sa pozoroval dodatočný antihypertenzný účinok len ak sa TEVANEK 5 mg kombinoval s hydrochlorotiazínom 12,5-25 mg.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s obličkovou nedostatočnosťou je odporúčaná začiatková dávka 2,5 mg denne. Ak je to potrebné, dennú dávku možno zvýšiť na 5 mg.

Poškodenie funkcie pečene

Údaje od pacientov s pečeňovou nedostatočnosťou alebo poškodenou funkciou pečene sú obmedzené. Preto je u týchto pacientov použitie TEVANEBU kontraindikované.

Staršie osoby

U pacientov vo veku viac ako 65 rokov je odporúčaná začiatková dávka 2,5 mg denne. Ak je to potrebné, dennú dávku možno zvýšiť na 5 mg. Avšak s ohľadom na obmedzené skúsenosti u pacientov starších ako 75 rokov sa však musí postupovať opatrne a títo pacienti musia byť úzko monitorovaní.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť Tevanebu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje. Preto sa neodporúča na použitie u detí a dospievajúcich.

Chronické zlyhanie srdca (chronic heart failure, CHF)

Liečba stabilného chronického zlyhania srdca musí začať postupnou titráciou dávkovania smerom nahor, kým sa dosiahne optimálne individuálne udržiavanie dávky.

Pacienti majú mať stabilné zlyhanie srdca bez akútneho zlyhania počas posledných šiestich týždňov. Odporúča sa, aby bol ošetrojúci lekár skúsený v oblasti liečby chronického zlyhania srdca.

Pre tých 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 dvoch týždňov pred začiatkom liečby TEVANEBOU.

Začiatková titrácia smerom nahor sa má vykonať podľa nasledujúcich krokov v 1-2 týždňových intervaloch v závislosti od znášateľnosti pacienta: 1,25 mg nebivololu, má vzrásť na 2,5 mg nebivololu jedenkrát denne, potom na 5 mg jedenkrát denne a potom na 10 mg jedenkrát denne. Maximálna odporúčaná dávka je 10 mg nebivololu jedenkrát denne.

Začatie liečby a každé zvýšenie dávky má byť pod dohľadom skúseného lekára po dobu aspoň 2 hodín, aby sa zabezpečil stabilný klinický stav (obzvlášť vzhľadom na krvný tlak, tep, poruchy vedenia prevodu, príznaky zhoršenia srdcového zlyhania).

Výskyt nežiaducich účinkov môže zabrániť všetkým pacientom, aby boli liečení maximálnou odporúčanou dávkou. Ak je to nutné, dosiahnutú dávku možno tiež postupne znížiť a opäť zaviesť podľa potreby.

Počas titračnej fázy sa v prípade zhoršenia zlyhania srdca alebo neznášateľnosti odporúča najprv znížiť dávku nebivololu, alebo ihneď zastaviť jeho podávanie, ak je to potrebné (v prípade závažnej hypotenzie, zhoršenia zlyhania srdca s akútnym pľúcnym edémom, kardiogénneho šoku, symptomatickej bradykardie alebo AV bloku).

Liečba stabilného zlyhania srdca nebivololom je obvyčajne dlhodobá.

Liečbu nebivololom sa neodporúča zastaviť náhle, keďže to môže viesť k prechodnému zhoršeniu zlyhania srdca. Ak je prerušenie nutné, dávka sa má postupne znižovať rozdelením na polovicu v týždňových intervaloch.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky sa pri miernej a strednej obličkovej nedostatočnosti nevyžaduje, pokiaľ bola maximálna tolerovaná dávka individuálne prispôbená. Nie sú k dispozícii skúsenosti od pacientov so závažnou obličkovou nedostatočnosťou (kreatinín v sére $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Preto sa u týchto pacientov použitie nebivololu neodporúča.

Poškodenie funkcie pečene

Údaje od pacientov s pečňovou nedostatočnosťou sú obmedzené. Preto je u týchto pacientov použitie TEVANEBU kontraindikované.

Staršie osoby

Úprava dávky sa nevyžaduje, keďže je titrácia nahor k maximálnej tolerovanej dávke individuálne prispôbená.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť Tevanebu u detí a dospelujúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. Preto sa neodporúča na použitie u detí a dospelujúcich.

Spôsob podávania

Tablety alebo ich časti sa majú prehltnúť s dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár vody). Tabletú možno užiť s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pečňová nedostatočnosť alebo poškodenie funkcie pečene.
- Akútne zlyhanie srdca, kardiogénny šok alebo epizódy dekompenzácie srdcového zlyhania vyžadujúce si i.v. inotropnú liečbu.

Okrem toho, rovnako ako u iných beta-blokátorov, nebivolol je kontraindikovaný u:

- Syndróm poruchy sínusového uzla, vrátane sinoatriálnej blokády.
- Zastavenie srdca druhého a tretieho stupňa (bez kardiostimulátora).
- Anamnéza bronchospazmu alebo bronchiálna astma.
- Neliečený feochromocytóm.
- Metabolická acidóza.
- Bradykardia (tep < 60 tepov za minútu pred začatím liečby).
- Hypotenzia (systolický krvný tlak < 90 mmHg).
- Závažné poruchy periférnej cirkulácie

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pozri tiež časť 4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce pokyny a predbežné opatrenia platia všeobecne pre betaadrenergných antagonistov.

Anestézia

Pokračovanie užívania betablokátorov znižuje riziko arytmií počas indukcie a inubácie. Ak sa má beta-blokáda prerušiť počas prípravy na operačný zákrok, podávanie betaadrenergných antagonistov sa má zastaviť aspoň 24 hodín pred zákrokom.

Pri podávaní s určitými anestetikami, ktoré spôsobujú myokardiálnu depresiú je potrebné venovať zvýšenú pozornosť. Pacienta možno chrániť pred reakciami vágového nervu intravenóznym podaním atropínu.

Kardiovaskulárne

Vo všeobecnosti sa betaadrenergní antagonisti nesmú požívať u pacientov s neliečeným kongestívnym zlyhaním srdca (congestive heart failure, CHF), okrem prípadov, keď sa ich stav stabilizoval.

U pacientov s koronárnou chorobou srdca sa musí liečba betaadrenergnými antagonistami prerušovať pomaly, t.j. počas 1-2 týždňov. Ak je to potrebné, v rovnakom čase sa má začať náhradná liečba, aby sa zabránilo zhoršeniu angíny pectoris.

Betaadrenergní antagonisti môžu vyvolať bradykardiu: Ak poklesne frekvencia pulzu v pokoji pod 50-55 tepov za minútu a/alebo sa u pacientov vyskytnú symptómy naznačujúce bradykardiu, dávkovanie sa má znížiť.

Betaadrenergní antagonisti sa musia použiť s opatnosťou:

- U pacientov s poruchami periférneho krvného obehu (Raynaudsova choroba alebo syndróm, intermitentná klaudikácia), keďže sa môže objaviť zhoršenie týchto porúch;
- U pacientov s bloádou srdca prvého stupňa, kvôli negatívnemu vplyvu betablokátorov na prevodový čas;
- U pacientov s Prinzmetalovou angínou vzhľadom na koronárnu arteriálnu vazokonstrikciu spôsobenú nechráneným alfareceptorom: Betaadrenergní antagonisti môžu zvyšovať počet a trvanie atakov angíny.

Kombinácia nebivololu s antagonistami kalciového kanálu typu verapamilu a diltiazemu, s antiarytmikami I. triedy, a s centrálné pôsobiacimi antihypertenzívami sa obyčajne neodporúča, podrobnosti nájdete v časti 4.5.

Metabolické/Endokrinné

Nebivolol neovplyvňuje u diabetických pacientov hladiny glukózy. U diabetických pacientov sa však má postupovať opatrne, keďže nebivolol môže maskovať určité symptómy hypoglykémie (tachykardia, palpitácie).

Betaadrenergní blokátori môžu maskovať symptómy tachykardie pri hypertyreoidizme. Náhle prerušenie podávania môže zvýrazniť symptómy.

Respiračné

U pacientov s chronickými obštrukčnými pľúcnymi poruchami sa majú betaadrenergní antagonisti používať s opatnosťou, keďže sa konstrikcia dýchacích ciest môže zhoršiť.

Iné

Pacienti s históriou psoriázy môžu betaadrenergných antagonistov užívať len po starostlivom uvážení.

Betaadrenergní antagonisti môžu zvyšovať senzitivitu na alergény a závažnosť anafylaktických reakcií.

Iniciácia liečby chronického zlyhania srdca nebivololom si vyžaduje pravidelné monitorovanie. Údaje o dávkovaní a spôsobe podávania nájdete v časti 4.2. Prerušenie liečby sa nesmie vykonať náhle, iba ak je to jasne indikované. Ďalšie údaje nájdete v časti 4.2.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového nedostatku laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Nasledujúce interakcie sa vzťahujú na beta-adrenergných antagonistov všeobecne.

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú:

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

Antagonisti kalciového kanálu typu verapamilu/diltiazemu: Negatívny vplyv na kontraktilitu a atrioventrikulárny prevod. Intravenózne podanie verapamilu pacientom liečeným β -blokátormi môže viesť k hlbokej hypotenzii a atrioventrikulárnej blokáde (pozri časť 4.4).

Centrálne pôsobiace antihypertenzíva (klonidín, guanfacín, moxonidín, metyldopa, rilmenidín): Súbežné používanie centrálne pôsobiacich antihypertenzív môže zhoršiť zlyhanie srdca znížením centrálneho sympatického tonusu (zníženie tepu a srdcového výkonu, vazodilatácia) (pozri časť 4.4). Náhle prerušenie liečby, hlavne pred ukončením podávania beta-blokátora môže zvýšiť riziko "rebound hypertenzie".

Kombinácie, ktoré sa musia použiť s opatnosťou:

Antiarytmiká III. triedy (amiodarón): Účinok na čas atrioventrikulárneho prevodu môže byť zvýšený.

Anestetiká – prchavé halogenáty: Súbežné použitie betaadrenergných antagonistov a anestetík môžu zoslabovať reflexnú tachykardiu a zvyšovať riziko hypotenzie (pozri časť 4.4). Všeobecne platí, zabráňte náhlemu prerušeniu liečby betablokátormi. Anesteziológ má byť informovaný o tom, že pacient užíva TEVANEB.

Inzulín a perorálne antidiabetiká: Aj keď nebivoloľ neovplyvňuje hladinu glukózy, súbežné použitie môže maskovať určité symptómy hypoglykémie (palpitácie, tachykardia).

Baklofen (spazmolytikum), amifostín (antineoplastický pomocný liek): Súbežné použitie s antihypertenzívami pravdepodobne zvýši pokles krvného tlaku, preto sa má dávkovanie antihypertenzív adekvátne upraviť.

Kombinácie, ktoré sa musia zvážiť:

Srdcové glykozidy: Súbežné používanie môže zvyšovať čas atrioventrikulárneho prevodu. Klinické štúdie s nebivololom nepriniesli klinický dôkaz interakcií. Nebivolol neovplyvňuje kinetiku digoxínu.

Kalcioví antagonisti typu dihydropyridínu (amlodipín, felodipín, lacidipín, nifedipín, nikardipín, nimodipín, nitrendipín): Súbežné používanie môže zvyšovať riziko hypotenzie a nemožno vylúčiť zvýšenie rizika ďalšieho zhoršenia funkcie ventrikulárnej pumpy u pacientov so zlyhaním srdca.

Antipsychotiká, antidepresíva (tricyklické, barbituráty a fenotiazíny): s úbežné používanie môže zvyšovať hypotenzný účinok betablokátormi (aditívny efekt).

Nesteroidné protizápalové lieky (non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID): Žiadny účinok na krvný tlak znižujúci efekt nebivololu.

Sympatomimetiká: Súbežné použitie môže pôsobiť proti účinku betaadrenergných antagonistov. Betaadrenergiká môžu viesť k nechránenej alfaadrenergnej aktivite sympatomimetík s alfa- a betaadrenergným účinkom (riziko hypertenzie, závažnej bradykardie a zástavy srdca).

Farmakokinetické interakcie

Metabolizmus nebivololu zahŕňa izoenzým CYP2D6, súbežné používanie s látkami inhibujúcimi tento enzým, obzvlášť paroxetín, fluoxetín, tioridazín a chinidín môžu viesť k zvýšeným hladinám nebivololu v plazme, súvisiacich so zvýšeným rizikom nadmernej bradykardie a nežiaducich účinkov.

Súbežné podávanie cimetidínu zvyšovalo hladiny nebivololu v plazme bez zmeny klinického účinku. Súbežné podávanie ranitidínu nemalo účinok na farmakokinetiku nebivololu. Ak sa TEVANEB užije s jedlom a antacidum medzi jedlami, tieto liečby možno súbežne predpísať.

Kombinácia nebivololu s nikardipínom mierne zvyšuje hladiny oboch liečiv v plazme bez zmeny klinického efektu. Súbežné užívanie alkoholu, furosemidu alebo hydrochlorotiazidu neovplyvňovalo farmakokinetiku nebivololu. Nebivolol neovplyvňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku warfarínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nedostatok informácií o použití nebivololu počas gravidity u ľudí neumožňuje definovať jeho potenciálne riziká. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne škodlivé účinky okrem účinkov vyplývajúcich z farmakologických vlastností lieku.

Beta-adrenergné blokátory znižujú placentárnu perfúziu, ktorá bola spojená s intrauterinnou smrťou, fetálnou malformáciou alebo predčasným pôrodom.. Nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia a bradykardia) sa môžu vyskytnúť u plodov a novorodencov. Okrem toho existuje u novorodenca v postnatálnom vývoji zvýšené riziko srdcových a pľúcnych komplikácií. Na základe vyššie uvedených údajov sa nebivolol neodporúča používať 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 beta-adrenergných antagonistov, najmä lipofilné lieky, ako je nebivolol a jeho aktívne metabolity, prechádza do materského mlieka v rôznych množstvách. Preto je jeho použitie počas dojčenia kontraindikované.

Fertilita

Nebivolol nemal žiadny vplyv na fertilitu potkanov s výnimkou dávok niekoľkokrát vyšších ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí, kedy sa pozorovali nežiaduce účinky na reprodukčné orgány samíc a samcov potkanov a myší. Účinok nebivololu na ľudskú plodnosť nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie ohľadom vplyvu na vedenie vozidla a obsluhu strojov. Farmakodynamické štúdie ukázali, že nebivolol neovplyvňuje psychomotorické funkcie. Pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy možnosť závratov a únavy.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú uvedené individuálne pre hypertenziu a CHF kvôli rozdielom v pôvodnej chorobe.

Hypertenzia

Hlásené nežiaduce účinky sú zoradené tabuľke podľa klasifikácie tried orgánových systémov a v poradí frekvencie výskytu:

TRIEDA ORGÁNOVÉHO SYSTÉMU	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
Psychiatrické poruchy		nočné mory, depresie		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závraty, parestézia		synkopa	
Poruchy oka		porucha videnia		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		bradykardia, zlyhanie srdca, spomalený AV prevod/AV-blok		
Cievne poruchy		hypotenzia, (zvýšenie) intermitentnej klaudikácie		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	bronchospazmus		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	konstipácia, nauzea, hnačka	dyspepsia, plynatosť, dávenie		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		svrbenie, erytematózne vyrážky	zhoršená psoriáza	urtikária
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		impotencia		
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	únavu, opuch			

Nasledujúce nežiaduce účinky boli tiež hlásené v súvislosti s niektorými betaadrenergými antagonistami: halucinácie, psychózy, zmätenosť, studené/cyanické končatiny, Raynaudov fenomén, suché oči a okulomukokutánnu toxicita typu praktololu.

Chronické zlyhanie srdca

Údaje o nežiaducich účinkoch u CHF pacientov sú k dispozícii z jednej placebo kontrolovanej štúdie na 1067 pacientoch užívajúcich nebivolol a 1061 pacientoch užívajúcich placebo. V tejto štúdii hlásilo celkom 449 (42,1 %) pacientov užívajúcich nebivolol nežiaduce účinky s aspoň možnou kauzalitou v porovnaní s 334 (31,5 %) pacientmi v skupine s placebo. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky v skupine pacientov s nebivololom boli bradykardia a závrate, oba sa vyskytli u približne 11 % pacientov. Zodpovedajúce frekvencie výskytu u pacientov s placebo boli približne 2 % a 7 %.

Nasledujúce stavy boli hlásené ako nežiaduce reakcie (aspoň s možnou kauzalitou) a považujú sa za osobitne relevantné v liečbe chronického zlyhanie srdca:

- zhoršenie zlyhania srdca sa objavilo u 5,8 % pacientov s nebivololom v porovnaní s 5,2 % pacientov s placebom.
- posturálna hypotenzia bola hlásená u 2,1 % pacientov s nebivololom v porovnaní s 1,0 % pacientov s placebom.
- lieková intolerancia sa objavila u 1,6 % pacientov s nebivololom v porovnaní s 0,8 % pacientov s placebom.
- Atrio-ventrikulárna blokáda I. stupňa sa objavila u 1,4 % pacientov s nebivololom v porovnaní s 0,9 % pacientov s placebom.
- opuch dolných končatín bol hlásený u 1,0 % pacientov s nebivololom v porovnaní s 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 prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o predávkovaní nebivololom.

Symptómy

Symptómy predávkovania betablokátormi sú: bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus a akútna srdcová nedostatočnosť.

Liečba

V prípade predávkovania alebo precitlivenosti sa musí pacient úzko sledovať a byť liečený na jednotke intenzívnej starostlivosti. Musia sa kontrolovať hladiny cukru v krvi. Absorpcii akýchkoľvek zvyškov liečiva ešte prítomných v gastrointestinálnom trakte možno zabrániť výplachom žalúdka a podaním aktívneho uhlia a laxatíva.

Môže byť potrebné umelé dýchanie. Bradykardia alebo závažné reakcie vágového nervu sa musia liečiť podaním atropínu alebo metylatropínu. Hypotenzia a šok sa musia liečiť plazmou/náhradami plazmy a ako je to potrebné, katecholamínmi. Proti betablokátorovému účinku možno pôsobiť pomalým intravenóznym podávaním izoprenalíniumchloridu, so začiatkovou dávkou približne 5 µg/min, alebo dobutamínu, so začiatkovou dávkou 2,5 µg/min, kým sa dosiahne požadovaný efekt. V ťažko liečiteľných prípadoch možno izoprenalín kombinovať s dopamínom. Ak toto nevedie k želanému účinku, možno zvážiť intravenózne podanie 50-100 µg/kg glukagónu. Ak je to potrebné, injekčné podanie sa má opakovať v rámci jednej hodiny a po ňom nasleduje - ak je to potrebné - intravenózna infúzia glukagónu 70 µg/kg/h. V extrémnych prípadoch na liečbu neodpovedajúcej bradykardie možno zaviesť 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 (*l*-nebivolol). Kombinuje dva farmakologické účinky:

- Je to kompetitívny a selektívny antagonist beta-receptoru: tento účinok súvisí s SRRR-enantiómom (d-enantiómér).
- Má mierne vazodilatačné vlastnosti vzhľadom na interakciu s *L*-arginínom/dráha oxidu dusného.

Farmakodynamické účinky

Jedna a opakované dávky nebivololu znižujú tep a krvný tlak v pokoji a pri záťaži u normotenzných aj hypertenzných pacientov. Antihypertenzný účinok ostáva počas chronickej liečby.

Pri terapeutických dávkach je nebivolol bez alfa-adrenergického antagonistického účinku.

Počas akútnej a chronickej liečby hypertenzných pacientov s nebivololom klesá systémová vaskulárna rezistencia. Napriek zníženiu tepovej frekvencie môže byť zníženie výkonu srdca v pokoji a pri výkone obmedzené vzhľadom na zvýšený vývrhový objem. Klinický význam týchto hemodynamických rozdielov v porovnaní s inými antagonistami receptoru beta 1 nebol úplne stanovený.

U hypertenzných pacientov zvyšuje nebivolol NO-sprostredkovanú vaskulárnu odpoveď na acetylcholin (ACh), ktorá je znížená u pacientov s endotelovou dysfunkciou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V placebom kontrolovanej štúdií mortality-morbidity uskutočnenej na 2128 pacientoch vo veku ≥ 70 rokov (stredná hodnota 75,2 rokov) so stabilným chronickým zlyhaním srdca s alebo bez poškodenia ľavej komorovej ejekčnej frakcie (priemerná hodnota LVEF: $36 \pm 12,3$ % s nasledujúcou distribúciou: LVEF menej ako 35 % u 56% pacientov, LVEF medzi 35 % a 45 % u 25 % pacientov s LVEF vyššou ako 45 % u 19 % pacientov) po strednej dobe liečby 20 mesiacov, nebivolol, ako prídavok k štandardnej liečbe významne predlžoval čas do výskytu smrti alebo hospitalizácie kvôli kardiovaskulárnym dôvodom (primárny hodnotiaci faktor pre účinnosť) s relatívnym poklesom rizika 14 % (absolútny pokles: 4,2 %). Zníženie rizika sa prejavilo po 6 mesiacoch liečby a udržovalo sa počas celého trvania liečby (stredná hodnota trvania: 18 mesiacov). Účinok nebivololu nezávisel od veku, pohlavia, alebo ľavej komorovej vypudzovacej frakcie v študovanej populácii. Prospech vo všetkých prípadoch úmrtia nedosiahol štatisticky významnú hodnotu v porovnaní placebom (absolútna redukcia: 2,3 %).

Zníženie v počte náhlych smrtí sa pozorovalo u pacientov liečených nebivololom (4,1 % oproti 6,6 %, relatívna redukcia 38 %).

In vitro a *in vivo* experimenty na zvieratách ukázali, že nebivolol nemá vnútornú sympatomimetickú aktivitu.

In vitro a *in vivo* experimenty na zvieratách ukázali, že pri farmakologických dávkach nemá nebivolol membránu stabilizujúci efekt.

U zdravých dobrovoľníkov nemá nebivolol významný vplyv na maximálnu kapacitu alebo výkon.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nebivolol je lipofilný, kardioselektívny betablokátor s ISA alebo membránu stabilizujúcimi vlastnosťami (l-enantiómér). Má tiež vazodilatačný účinok sprostredkovaný oxidom dusným (d-enantiómér).

Absorpcia

Oba enantiómy sa po perorálnom podaní rýchlo absorbujú. Absorpcia nebivololu nie je ovplyvnená jedlom; nebivolol možno užiť s jedlom alebo bez jedla.

Biotransformácia

Nebivolol sa metabolizuje vo veľkej miere, sčasti na aktívne hydroxymetabolity. Nebivolol sa metabolizuje cestou alicyklickej a aromatickej hydroxylácie, N-dealkylácie a glukuronidácie; okrem toho sa tvoria glukuronidy hydroxymetabolitov. Metabolizácia nebivololu aromatickou hydroxyláciou je predmetom CYP2D6 závislého od genetického oxidatívneho polymorfizmu. Biodostupnosť nebivololu po perorálnom podaní je v priemere 12 % u rýchlych metabolizátorov a je v podstate kompletná u pomalých metabolizátorov. V ustálenom stave a na rovnakej hladine dávok je maximálna koncentrácia nebivololu v plazme asi 23-krát vyššia u slabých metabolizátorov v porovnaní s rýchlymi metabolizátormi. Keď sa zvažuje nezmenené liečivo a aktívne metabolity, rozdiel v maximálnej koncentrácii je 1,3- až 1,4-násobný. Kvôli rozdielom v rýchlosti metabolizmu sa musí dávka TEVANEbu prispôbiť osobitným požiadavkám pacienta: u slabých metabolizátorov sa môže vyžadovať nižšia dávka.

Okrem toho sa musí dávka upraviť u pacientov starších ako 65 rokov, pacientov s obličkovou nedostatočnosťou a u pacientov s pečennou nedostatočnosťou (pozri časť 4.2).

U rýchlych metabolizátorov sú eliminačné polčasy enantiomérov nebivololu v priemere 10 hodín. U pomalých metabolizátorov sú tieto 3-5 krát dlhšie. U rýchlych metabolizátorov sú hladiny RSSS-enantioméru v plazme mierne vyššie ako hladiny SRRR-enantioméru. U pomalých metabolizátorov je tento rozdiel väčší. U rýchlych metabolizátorov sú polčas eliminácie hydroxymetabolitov oboch enantiomérov v priemere 24 hodín a asi dvakrát dlhšie u pomalých metabolizátorov.

Ustálené stavy sa u väčšiny pacientov (rýchli metabolizátori) dosiahnu do 24 hodín pre nebivolol a do ďalších niekoľkých dní pre hydroxymetabolity.

Koncentrácie v plazme sú úmerné dávke medzi 1 a 30 mg. Farmakokinetické vlastnosti nebivololu nie sú ovplyvnené vekom.

Distribúcia

V plazme sa oba enantioméry nebivololu viažu predovšetkým na albumín.

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

Distribučný objem je medzi 10,1 a 39,4 l/kg.

Eliminácia

Jeden týždeň po podaní sa vylúči 38 % dávky v moči a 48 % dávky v stolici. Exkrécia nezmeneného nebivololu močom je menej ako 0,5 % dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe konvenčných štúdií genotoxicity, reprodukčnej a vývojovej toxicity 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,
kros повідón typ A,
poloxamér 188,
povidón K 30,
mikrokryštalická celulóza,
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sa dodávajú v PVC/PE/PVDC//hliníkových blistroch v počte 7, 10 alebo 14. Veľkosti balení: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Teslova 26, 821 02 Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0336/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. januára 2008
Dátum posledného predĺženia: 18. mája 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Október 2022