

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Nebivolol Sandoz 5 mg tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje nebivololum 5 mg (ve formě nebivololi hydrochloridum).

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 134,9 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až téměř bílé tablety ve tvaru čtyřlístku na jedné straně, konvexní na straně druhé, s dělicím křížem na obou stranách.

Průměr: 9 mm

Tablety lze rozdělit na čtyři stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

Léčba esenciální hypertenze.

Chronické srdeční selhání

Léčba stabilizovaného mírného a středně závažného srdečního selhání přidaná ke standardní léčbě u pacientů  $\geq 70$  let.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### a) Hypertenze

Dospělí

Dávka je 1 tableta (5 mg) denně, nejlépe vždy v tutéž denní dobu.

Snížení krevního tlaku se projeví po 1 až 2 týdnech léčby. Někdy se optimálního účinku dosáhne až za 4 týdny.

#### Kombinace s jinými antihypertenzivy

Betablokátory se mohou použít samotné nebo společně s dalšími antihypertenzivy. Zatím byl aditivní antihypertenzivní účinek pozorován pouze, pokud byl přípravek Nebivolol Sandoz kombinován s hydrochlorothiazidem 12,5 až 25 mg.

#### Pacienti s insuficiencí ledvin

U pacientů s renální insuficiencí je doporučená zahajovací dávka 2,5 mg denně. V případě potřeby se denní dávka může zvýšit na 5 mg.

#### Pacienti s insuficiencí jater

Údaje o pacientech s jaterní insuficiencí anebo porušenou funkcí jater jsou omezené. Proto je použití přípravku Nebivolol Sandoz u těchto pacientů kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Starší osoby

U pacientů starších 65 let je doporučená zahajovací dávka 2,5 mg denně. V případě potřeby se denní dávka může zvýšit na 5 mg. S ohledem na omezené zkušenosti s pacienty staršími 75 let je však u těchto pacientů nutná opatrnost a je třeba je pečlivě monitorovat.

#### Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost přípravku Nebivolol Sandoz u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Proto se použití u dětí a dospívajících nedoporučuje.

### **b) Chronické srdeční selhání**

Léčbu stabilizovaného chronického srdečního selhání je třeba zahájit postupnou vzestupnou titrací dávky do dosažení optimální individuální udržovací dávky.

Pacienti musí mít stabilizované chronické srdeční selhání bez akutního selhání v průběhu posledních šesti týdnů.

Doporučuje se, aby ošetřující lékař měl zkušenosti s léčbou chronického srdečního selhání.

U těch pacientů, kteří jsou léčeni kardiovaskulárně účinnými látkami včetně diuretik a/nebo digoxinem a/nebo inhibitorů ACE a/nebo antagonistů angiotensinu II, je třeba, aby dávkování těchto látek bylo stabilní v průběhu posledních dvou týdnů před zahájením léčby přípravkem Nebivolol Sandoz.

Zahajovací vzestupná titrace dávky se musí v intervalech 1 až 2 týdny v závislosti na snášenlivosti pacienta provádět v těchto stupních:

1,25 mg nebivololu, zvýšit na 2,5 mg nebivololu jednou denně, pak na 5 mg jednou denně a potom na 10 mg jednou denně.

Maximální doporučená dávka je 10 mg nebivololu jednou denně.

Zahájení léčby a každé další zvýšení dávky je nutno provádět pod dohledem zkušeného lékaře nejméně po dobu 2 hodin, aby se zajistilo, že klinický stav (zejména pokud jde o krevní tlak, tepovou frekvenci, poruchy vedení, příznaky zhoršení srdečního selhání) zůstane stabilní. Výskyt nežádoucích příhod může být na překážku tomu, aby pacienti byli léčeni nejvyšší doporučenou dávkou. V případě potřeby je také možné již dosaženou dávku postupně snižovat a pak ji případně znovu nastavit.

Jestliže v průběhu titrační fáze nastane zhoršení srdečního selhání anebo vyvine-li se nesnášenlivost, doporučuje se nejdříve snížit dávku nebivololu, anebo podávání okamžitě ukončit (při těžké hypotenzi, při zhoršení srdečního selhání s akutním edémem plic, při kardiogenním šoku, při symptomatické bradykardii anebo AV blokádě).

Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání nebivololem je obvykle dlouhodobá. Léčbu nebivololem se nedoporučuje ukončit náhle, protože by to mohlo vyvolat přechodné zhoršení srdečního selhání. Jestliže je nutné přerušit léčbu, má se dávka v týdenních intervalech postupně snižovat vždy na polovinu.

#### Pacienti s renální insuficiencí

Při mírné až středně závažné renální insuficienci není třeba upravovat dávky, protože vzestupná titrace dávky až na maximální tolerovanou dávku již individuální úpravu představuje. Nejsou zkušenosti u pacientů s těžkou renální insuficiencí (sérový kreatinin  $\geq$  250  $\mu\text{mol/l}$ ). Proto se použití nebivololu u těchto pacientů nedoporučuje.

#### Pacienti s jaterní insuficiencí

Údaje o pacientech s jaterní insuficiencí jsou omezené. Proto je použití nebivololu u těchto pacientů kontraindikováno.

#### Starší osoby

Není třeba zvlášť upravovat dávkování, protože postupné zvyšování dávek až k maximální tolerované dávce již individuální úpravu představuje.

#### Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost přípravku Nebivolol Sandoz u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Proto se použití u dětí a dospívajících nedoporučuje.

#### Způsob podání

Tablety je třeba spolknout a zapít dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody) s jídlem nebo bez jídla.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Jaterní insuficience nebo porucha jaterních funkcí.
- Akutní srdeční selhání, kardiogenní šok nebo epizody dekompenzace srdečního selhání, vyžadující i.v. inotropní terapii.

Kromě toho je přípravek Nebivolol Sandoz, jako jiné betablokátory, kontraindikován při:

- sick sinus syndromu, včetně sinoatriální blokády
- srdeční blokáde druhého a třetího stupně (bez kardiostimulátoru)
- bronchospasmu a bronchiálním astmatu v anamnéze
- neléčeném feochromocytomu
- metabolické acidóze
- bradykardii (tepová frekvence  $> 60$  tepů za minutu před zahájením léčby)
- hypotenzi (systolický krevní tlak  $> 90$  mm Hg)
- závažných poruchách periferního oběhu.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Viz také bod 4.8.

Následující upozornění a opatření se týkají betablokátorů obecně.

### *Anestézie*

Pokračující beta-blokáda snižuje riziko arytmií v průběhu indukce a intubace. Jestliže se beta-blokáda přerušuje při přípravě na chirurgický výkon, je třeba beta-adrenergního antagonistu vysadit nejméně 24 hodin před výkonem.

Při použití určitých anestetik, která vyvolávají depresi myokardu, je třeba opatrnosti. Pacienta je možné před vagovými reakcemi chránit intravenózním podáním atropinu.

### *Kardiovaskulární systém*

Obecně se beta-blokátory nesmějí použít u pacientů s neléčeným městnavým srdečním selháním (CHF), dokud jejich stav nebyl stabilizován.

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční je nutné terapii beta-blokátory ukončovat pozvolna, tj. po dobu 1-2 týdnů. V případě potřeby se zároveň zahajuje náhradní terapie k prevenci exacerbace anginy pectoris.

Beta-adrenergní antagonisté mohou vyvolat bradykardii: jestliže klidová tepová frekvence klesne pod 50 až 55 tepů za minutu a/nebo jestliže pacient pocítí příznaky provázející bradykardii, je třeba dávkování snížit.

Beta-blokátory je třeba používat opatrně:

- u pacientů s poruchami periferní cirkulace (Raynaudova choroba nebo Raynaudův syndrom, intermitentní klaudikace), protože se tyto poruchy mohou zhoršit;
- u pacientů se srdeční blokádou prvního stupně, protože beta-sympatolytika prodlužují dobu vedení;
- u pacientů s Prinzmetalovou anginou, protože beta-sympatolytika mohou zvýšit počet i trvání anginózních záchvatů, a to díky neantagonizované, alfa-receptory zprostředkované vazokonstrikci koronárních tepen.

Všeobecně se nedoporučuje kombinace nebivololu s blokátory vápníkových kanálů typu verapamilu a diltiazemu, s antiarytmiky třídy I, a s centrálně působícími antihypertenzivy; podrobnosti viz bod 4.5

### *Metabolismus/endokrinní systém*

Nebivolol neovlivňuje u diabetiků glykemii. Opatrnosti je však u diabetiků třeba, protože nebivolol může maskovat určité příznaky hypoglykemie (tachykardii, palpitate).

Beta-blokátory mohou maskovat tachykardii jako příznak hypertyreoidismu. Náhlé vysazení může příznaky zesílit.

### *Respirační systém*

U pacientů s chronickým obstrukčním plicním onemocněním je třeba beta-blokátory používat opatrně, protože mohou zhoršit konstrikci dýchacích cest.

### *Jiné*

Použití beta-blokátorů u pacientů s psoriázou v anamnéze je třeba důkladně zvážit.

Beta-blokátory mohou zvýšit senzitivitu k alergenům a závažnost anafylaktických reakcí.

Zahájení terapie chronického srdečního selhání nebivololem nutně vyžaduje pravidelné monitorování. Dávkování a způsob podání viz bod 4.2. Léčba se nesmí náhle přerušit, pokud to není zcela jednoznačně indikováno (viz bod 4.2).

### *Přípravek Nebivolol Sandoz obsahuje laktózu a sodík.*

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

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

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce:

Následující interakce se týkají beta-adrenergních antagonistů obecně.

##### **Nedoporučené kombinace:**

*Antiarytmika třídy I (chinidin, hydrochinidin, cibenzolin, flekainid, disopyramid, lidokain, mexiletin, propafenon):* může být potencován účinek na atrioventrikulární vedení a může se zesílit negativně inotropní účinek (viz bod 4.4).

*Blokátory vápníkových kanálů verapamilového/diltiazemového typu:* negativní ovlivnění kontraktility a atrioventrikulárního vedení. Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených  $\beta$ -sympatolytiky může vyvolat hlubokou hypotenzi a atrioventrikulární blokádu (viz bod 4.4).

*Centrálně působící antihypertenziva (klonidin, guanfacin, moxonidin, methyldopa, rilmenidil):* současné užívání centrálně působících antihypertenziv může zhoršit srdeční selhání centrálním snížením tonu sympatiku (snížení tepové frekvence a srdečního výdeje, vazodilatace) (viz bod 4.4). Náhlé vysazení těchto látek, především po předchozím přerušení užívání beta-sympatolytik, může zvýšit riziko „rebound hypertenze“.

##### **Kombinace vyžadující opatrnost:**

*Antiarytmika třídy III (amiodaron):* účinek na atrioventrikulární vedení může být potencován.

*Anestetika – těkavá halogenovaná:* současné užívání beta-sympatolytika anestetik může oslabit reflexní tachykardii a zvýšit riziko hypotenze (viz bod 4.4). Základní pravidlo je vyhnout se náhlému ukončení terapie beta-sympatolytikem. Pokud pacient užívá přípravek Nebivolol Sandoz, je nutno informovat anesteziologa.

*Inzulin a perorální antidiabetika:* nebivolol sice neovlivňuje glykemii, ale současné užívání může maskovat určité příznaky hypoglykemie (palpitace, tachykardii).

*Baklofen (antispasmodikum), amifostin (antineoplastické adjuvans):* současné používání s antihypertenzivy pravděpodobně povede k zesílenému poklesu krevního tlaku, a proto se odpovídajícím způsobem musí upravit dávkování antihypertenzní medikace.

##### **Kombinace vyžadující zvažení:**

*Digitalisové glykosidy:* současné užívání může prodloužit dobu atrioventrikulárního vedení. Klinické studie s nebivololem klinický průkaz interakce neprokázaly. Nebivolol kinetiku digoxinu neovlivňuje.

*Blokátory vápníkových kanálů dihydropyridinového typu (amlodopin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin):* současné užívání může zvýšit riziko hypotenze a zvýšit riziko dalšího zhoršení funkce komor jako pumpy.

*Antipsychotika, antidepresiva (tricyklická antidepresiva, barbituráty a fenothiaziny):* současné užívání může zvýšit hypotenzivní účinek beta-blokátorů (aditivní účinek).

*Nesteroidní antirevmatika:* hypotenzivní účinek nebivololu neovlivňují.

*Sympatomimetika:* současné užívání může antagonizovat účinek beta-sympatolytik. Beta-blokátory mohou způsobit neantagonizovanou alfa-adrenergní aktivitu sympatomimetik se současným alfa- i beta-sympatomimetickým účinkem (riziko hypertenze, závažné bradykardie a srdeční blokády).

Farmakokinetické interakce:

Protože se metabolismu nebivololu účastní izoenzym CYP2D6, současné podávání inhibitorů tohoto enzymu, zejména paroxetinu, fluoxetinu, thioridazinu a chinidinu, může zvýšit plasmatické hladiny nebivololu, a tak zvýšit riziko nadměrné bradykardie a dalších nežádoucích účinků.

Současné podávání cimetidinu zvýšilo plasmatické hladiny nebivololu, aniž změnilo jeho klinický účinek. Současné podávání ranitidinu farmakokinetiku nebivololu neovlivnilo. Pokud se nebivolol užívá současně s jídlem a antacida mezi dvěma jídly, mohou se tyto dva léčebné postupy předepisovat společně.

Kombinace nebivololu s nikardipinem mírně zvýšilo plasmatické hladiny obou léčiv, nezměnilo však jejich klinický účinek. Současné podávání alkoholu, furosemidu nebo hydrochlorothiazidu farmakokinetiku nebivololu neovlivnilo. Nebivolol neovlivňuje farmakokinetiku ani farmakodynamiku warfarinu.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

##### Použití v těhotenství

Farmakologické účinky nebivololu mohou mít škodlivé účinky na těhotenství a/nebo plod či novorozence. Blokátory beta-adrenoreceptorů obecně snižují perfuzi placenty, a to může být spojeno s retardací růstu, s nitroděložním odumřením plodu, s potratem nebo s předčasným porodem. U plodu i novorozence se mohou objevit nežádoucí účinky (např. hypoglykémie a bradykardie). Jestliže je terapie blokátorem beta-adrenoreceptoru nutná, je vhodné dát přednost beta<sub>1</sub>-selektivnímu blokátoru adrenoreceptoru.

Nebivolol se nesmí užívat v průběhu těhotenství, pokud to není jednoznačně nutné. Jestliže je terapie nebivololem nezbytná, je třeba monitorovat uteroplacentární krevní průtok a růst plodu. Objeví-li se nepříznivé účinky na těhotenství nebo na plod, je nutno uvážit jiný léčebný postup. Novorozence je třeba pečlivě monitorovat. Příznaky hypoglykémie a bradykardii lze všeobecně očekávat v průběhu prvních 3 dnů.

##### Použití v období kojení

Studie na zvířatech ukázaly, že se nebivolol vylučuje do mléka. Není známo, zda se tato látka vylučuje do lidského mléka. Většina beta-sympatolytik, zejména lipofilní látky, jako např. nebivolol a jeho aktivní metabolity, do mateřského mléka přestupují, ale různou měrou. Proto se kojení v průběhu léčby nebivololem nedoporučuje.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie účinků na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Farmakodynamické studie ukázaly, že Nebivolol 5 mg psychomotorické funkce neovlivňuje. Při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se někdy mohou objevit závratě a únava.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

S ohledem na rozdílnost základního onemocnění jsou nežádoucí účinky při hypertenzi a při chronickém srdečním selhání uvedeny odděleně.

##### Hypertenze

Popsané nežádoucí účinky, které jsou ve většině případů mírné až středně těžké, jsou uvedeny v následující tabulce, klasifikovány dle třídy orgánových systémů a uspořádány podle četnosti:

TŘÍDA ORGÁNOVÝCH SYSTÉMŮ	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )	Není známo
Psychiatrické poruchy		Noční můry, deprese		Angioneurotický edém, přecitlivělost
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy, závratě, parestezie		Synkopa	
Poruchy oka		Poruchy vidění		
Srdeční poruchy		Bradykardie, srdeční selhání, zpomalené AV vedení, AV blokáda		
Cévní poruchy		Hypotenze, (zesílení) intermitentní klaudikace		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost	Bronchospasmus		
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, edémy			

Po některých beta-adrenergních antagonistech byly popsány i tyto nežádoucí účinky: Halucinace, psychózy, zmatenost, studené/cyanotické končetiny, Raynaudův fenomén, suché oči, a okulo-mukokutánní toxické projevy praktololového typu.

#### Chronické srdeční selhání

Údaje o nežádoucích účincích při chronickém srdečním selhání jsou k dispozici z jedné placebem kontrolované klinické studie se 1067 pacienty, kteří užívali nebivolol, a 1061 pacienty, kteří užívali placebo. V této studii celkem 449 pacientů užívajících nebivolol (42,1 %) uvedlo výskyt nežádoucích účinků s alespoň potenciální příčinnou souvislostí s léčbou, ve srovnání s 334 pacienty užívajících placebo (31,5 %). Nejčastěji udávaný nežádoucí účinek u pacientů s nebivololem byly bradykardie a závratě, obojí přibližně u 11 % pacientů. Odpovídající frekvence u pacientů s placebem byla 2 %, resp. 7 %.

U nežádoucích účinků (s alespoň potenciální příčinnou souvislostí), považovaných za specificky významné při léčbě chronického srdečního selhání, byly hlášeny následující incidence:

- zhoršení srdečního selhání se objevilo u 5,8 % pacientů s nebivololem ve srovnání s 5,2 % pacientů s placebem.

- posturální hypotenze byla popsána u 2,1 % pacientů s nebivololem ve srovnání s 1,0 % pacientů s placebem.
- nesnášenlivost podávaného přípravku se objevila u 1,6 % pacientů s nebivololem ve srovnání s 0,8 % pacientů s placebem.
- atrioventrikulární blokáda 1. stupně se objevila u 1,4 % pacientů s nebivololem ve srovnání s 0,9 % pacientů s placebem.
- otok dolní končetiny byl popsán u 1,0 % pacientů s nebivololem ve srovnání s 0,2 % pacientů s placebem.

#### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

Údaje o předávkování přípravkem Nebivolol Sandoz nejsou k dispozici.

#### *Příznaky*

Příznaky předávkování beta-blokátory jsou: bradykardie, hypotenze, bronchospasmus a akutní srdeční insuficience.

#### *Léčba*

Při předávkování nebo při hypersenzitivní reakci je třeba mít pacienta pod pečlivým dohledem a ošetřovat ho na jednotce intenzivní péče. Je nutno sledovat hladiny krevního cukru. Absorpci zbytků léčiva, ještě přítomných v trávicím ústrojí, lze předejít výplachem žaludku a podáním aktivního uhlí a projímadla. Může být nutná arteficiální respirace. Bradykardii nebo silné vagové reakce je třeba léčit podáním atropinu nebo methyldatopinu. Hypotenzi a šok je nutno léčit plasmou nebo náhražkami plasmy a v případě potřeby podáním katecholaminů. Beta-sympatolytický účinek se dá antagonistovat pomalým intravenózním podáváním hydrochloridu isoprenalinu, zpočátku rychlostí přibližně 5 µg/min, anebo dobutaminu, zpočátku rychlostí 2,5 µg/min. až do dosažení požadovaného účinku. V refrakterních případech je možno kombinovat isoprenalin s dopaminem. Jestliže ani to nevyvolá požadovaný účinek, je možné uvážit intravenózní podání glukagonu v dávce 50 až 100 µg/kg. Je-li to nutné, opakuje se injekce za jednu hodinu, v případě potřeby s následnou i.v. infuzí glukagonu 70 µg/kg/h. V extrémních případech bradykardie rezistentní na léčbu je možné zavést 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). Vyznačuje se kombinací dvou farmakologických účinků:

- je kompetitivním a selektivním  $\beta_1$ -receptorovým antagonistou: Tento účinek se přisuzuje SRRR-enantiomeru (d-enantiomeru).
- má mírné vazodilatační vlastnosti způsobené interakcí s metabolickou cestou L-arginin/oxid dusnatý.

Jednorázová dávka nebivololu a dávka nebivololu při opakovaném podání snižuje tepovou frekvenci a krevní tlak v klidu i při zátěži, a to jak u normotoničtých, tak u hypertoničtých. Antihypertenzivní účinek v průběhu chronické terapie setrvává.

V terapeutických dávkách nebivolol nemá alfa-sympatolytický účinek.

V průběhu akutní i chronické léčby hypertoničtých nebivololem je systémový cévní odpor snížen. Přes snížení tepové frekvence může být snížení srdečního výdeje v klidu i při zátěži omezené, a to následkem zvýšení tepového objemu. Klinický význam těchto hemodynamických rozdílů ve srovnání s jinými antagonisty  $\beta$ -receptoru nebyl plně objasněn.

U hypertoničtých nebivolol zvyšuje cévní odpověď na acetylcholin (ACh), zprostředkovanou oxidem dusnatým, která je u pacientů s dysfunkcí endotelu snížena.

Ve studii mortality a morbidit, kontrolované placebem a provedené na 2128 pacientech věku  $\geq 70$  let (střední věk 75,2 let) se stabilizovaným chronickým srdečním selháním, s poruchou ejekční frakce levé komory (LVEF) anebo bez této poruchy (střední hodnota LVEF:  $36 \pm 12,3$  %, s touto distribucí: LVEF nižší než 35 % u 56 % pacientů, LVEF mezi 35 % a 45 % u 25 % pacientů a LVEF větší než 45 % u 19 % pacientů) bylo při sledování po průměrnou dobu 20 měsíců zjištěno, že nebivolol, přidaný ke standardní terapii, významně prodloužil dobu do úmrtí anebo do hospitalizace z kardiovaskulárních důvodů (primární parametr hodnocení účinnosti) se snížením relativního rizika o 14 % (absolutní snížení: 4,2 %). Toto snížení rizika se projevilo po šesti měsících léčby a přetrvávalo po celé trvání léčby (medián trvání: 18 měsíců). Účinek nebivololu byl nezávislý na věku, pohlaví, nebo ejekční frakci levé komory ve studované populaci. Zlepšení celkové mortality nedosáhlo hranice statistické významnosti ve srovnání s placebem (absolutní snížení 2,3 %).

U pacientů léčených nebivololem bylo pozorováno snížení počtu náhlých úmrtí (4,1 % oproti 6,6 %, relativní snížení o 38 %).

Pokusy in vitro a in vivo na zvířatech ukázaly, že přípravek Nebivolol Sandoz nemá vnitřní sympatomimetickou aktivitu.

Pokusy in vitro a in vivo na zvířatech ukázaly, že nebivolol ve farmakologických dávkách nemá účinek stabilizující membrány.

U zdravých dobrovolníků nemá nebivolol významný účinek na maximální výkon ani na vytrvalost.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Oba enantiomery se po perorálním podání rychle absorbují. Příjem potravy absorpci nebivololu neovlivňuje; nebivolol se může užívat s jídlem i nezávisle na něm.

Nebivolol se extenzivně metabolizuje, zčásti na účinné hydroxylované metabolity. Nebivolol se metabolizuje alicyklickou a aromatickou hydroxylací, N-dealkylací a glukuronidací; mimoto se tvoří glukuronidy hydroxylovaných metabolitů. Metabolismus nebivololu aromatickou hydroxylací se děje geneticky polymorfni oxidací závislou na CYP2D6. Biologická dostupnost perorálně podaného nebivololu je v průměru 12 % u rychlých metabolizátorů a prakticky kompletní u pomalých metabolizátorů. Rovnovážný stav a maximální plasmatická koncentrace nezměněného nebivololu je při stejném dávkování zhruba 23-násobně vyšší u pomalých metabolizátorů než u rychlých metabolizátorů. Vezme-li se v úvahu nezměněná látka plus aktivní metabolity, pak rozdíl v maximálních koncentracích v plazmě je 1,3- až 1,4-násobný. Vzhledem k variabilitě rychlosti metabolismu je třeba

dávkování nebivololu vždy upravit podle individuálních požadavků pacienta: pomalí metabolizátoři proto mohou vyžadovat nižší dávkování.

U rychlých metabolizátorů jsou eliminační poločasy obou enantiomerů nebivololu v průměru 10 hodin. U pomalých metabolizátorů jsou 3 až 5 násobně delší. U rychlých metabolizátorů jsou plasmatické hladiny RSSS-enantiomeru mírně vyšší než hladiny SRRR-enantiomeru. U pomalých metabolizátorů je tento rozdíl větší. U rychlých metabolizátorů jsou eliminační poločasy hydroxylovaných metabolitů obou enantiomerů průměrně 24 hodiny, u pomalých metabolizátorů jsou asi dvojnásobně delší.

Rovnovážné hladiny v plasmě jsou u většiny osob (rychlých metabolizátorů) dosaženy do 24 hodin pro nebivolol a do několika málo dní pro jeho hydroxylované metabolity.

Plasmatické koncentrace jsou úměrné podané dávce v rozsahu mezi 1 a 30 mg. Věk pacienta farmakokinetiku nebivololu neovlivňuje.

V plasmě jsou oba enantiomery nebivololu převážně vázány na albumin.

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

V průběhu jednoho týdne po podání se 38 % podané látky vyloučí močí a 48 % stolicí. Močí se vyloučí méně než 0,5 % podané dávky nebivololu v nezměněné formě.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Sodná sůl kroskarmelosy

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Mikrokrytalická celulóza

Hypromelosa 2506/05

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### **Blistr:**

2 roky

#### **Lahvička:**

2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky:

6 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tablety jsou baleny v PVC/Al blistrech anebo v polyethylenových lahvičkách s pojistným polyethylenovým uzávěrem vložených do krabiček.

Velikosti balení:

Blistr: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 500 tablet

Lahvička: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 500 tablet

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**

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika.

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

77/746/07-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 12. 12. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 1. 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 8. 2020