

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nebivolol Medreg 5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 5 mg nebivololu (ve formě nebivolol-hydrochloridu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 182,78 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Kulaté, bílé, konvexní 9mm tablety s dělicím křížem, s vyznačeným „N 5“ na druhé straně. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

Léčba esenciální hypertenze.

Chronické srdeční selhání

Léčba stabilizovaného mírného až středně závažného chronického srdečního selhání v kombinaci se standardní terapií u starších pacientů ≥ 70 let.

Nebivolol Medreg je indikován u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Hypertenze

Dospělí

Dávka je jedna tableta (5 mg) denně, nejlépe ve stejnou denní dobu.

Účinek na snížení krevního tlaku se projeví po 1–2 týdnech léčby. Někdy je optimálního účinku dosaženo až po 4 týdnech.

Kombinace s jinými antihypertenzivy

Beta-blokátory lze užívat samostatně nebo současně s jinými antihypertenzivy. Dosud byl aditivní antihypertenzní účinek pozorován pouze při souběžném užití přípravku Nebivolol Medreg s hydrochlorothiazidem v dávce 12,5–25 mg.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je doporučená počáteční dávka 2,5 mg denně. V případě potřeby lze denní dávku zvýšit na 5 mg.

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let je doporučená počáteční dávka 2,5 mg denně. V případě potřeby lze denní dávku zvýšit na 5 mg. Vzhledem k omezeným zkušenostem u pacientů starších 75 let je však zapotřebí postupovat opatrně a tyto pacienty pečlivě sledovat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Nebivolol Medreg u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. Proto se použití u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Chronické srdeční selhání

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

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

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

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

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

Maximální doporučená dávka je 10 mg nebivololu jednou denně.

Zahájení léčby a každé zvýšení dávky má být prováděno pod dohledem zkušeného lékaře po dobu alespoň 2 hodin, aby se zajistilo, že klinický stav (zejména pokud jde o krevní tlak, srdeční frekvenci, poruchy vedení, známky zhoršení srdečního selhání) zůstává stabilizovaný.

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

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

Léčba stabilního chronického srdečního selhání nebivololem je obvykle dlouhodobá.

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Nebivolol Medreg u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. Proto se použití u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

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

Kromě toho, stejně jako u jiných beta-blokátorů, je Nebivolol Medreg kontraindikován v případě:

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Viz také bod 4.8 Nežádoucí účinky.

Následující upozornění a opatření platí pro beta-adrenergní antagonisty obecně.

Anestezie

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

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

Kardiovaskulární poruchy

Obecně platí, že beta-adrenergní antagonisté nemají být podávány pacientům s neléčeným městnavým srdečním selháním (CHF, *congestive heart failure*), pokud jejich stav není stabilizován.

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

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

Beta-adrenergní antagonisté mají být používány s opatrností:

- u pacientů s poruchami periferního oběhového systému (Raynaudova choroba nebo syndrom, intermitentní klaudikace), protože může dojít ke zhoršení těchto poruch,
- u pacientů se srdeční bloádou prvního stupně kvůli negativnímu účinku beta-blokátorů na dobu vedení,

- u pacientů s Prinzmetalovou anginou pectoris v důsledku bezodporové vazokonstrikce koronárních arterií zprostředkované alfareceptory: beta-adrenergní antagonisté mohou zvyšovat počet a trvání anginózních záchvatů.

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

Metabolické/endokrinologické poruchy

Nebivolol Medreg neovlivňuje hladiny glukózy u diabetických pacientů. U diabetických pacientů je však zapotřebí postupovat opatrně, protože nebivolol může maskovat určité příznaky hypoglykémie (tachykardie, palpitace).

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

Respirační poruchy

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

Jiné obtíže

Pacienti s psoriázou v anamnéze mají užívat beta-adrenergní antagonisty pouze po pečlivém zvážení. Beta-adrenergní antagonisté mohou zvyšovat citlivost na alergenů a závažnost anafylaktických reakcí.

Zahájení léčby chronického srdečního selhání nebivololem vyžaduje pravidelné sledování. Dávkování a způsob podání viz bod 4.2. Ukončení léčby nemá být prováděno náhle, pokud to není jasně indikováno. Další informace naleznete v bodě 4.2.

Tento léčivý 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 platí pro beta-adrenergní antagonisty obecně.

Nedoporučované kombinace:

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

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

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

Kombinace vyžadující opatrnost:

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

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

Inzulin a perorální antidiabetika: přestože nebivolol neovlivňuje hladinu glukózy, současné užívání může maskovat určité příznaky hypoglykémie (palpitace, tachykardie).

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

Kombinace ke zvážení:

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

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

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

Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID): žádný vliv na hypotenzní účinek nebivololu.

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

Farmakokinetické interakce:

Protože metabolismus nebivololu zahrnuje izoenzym CYP2D6, může současné podávání s látkami inhibujícími tento enzym, zejména paroxetinem, fluoxetinem, thioridazinem a chinidinem, vést k zvýšené plazmatické hladině nebivololu spojené se zvýšeným rizikem nadměrné bradykardie a nežádoucích účinků.

Současné podávání cimetidinu zvýšilo plazmatické hladiny nebivololu, aniž by se změnil klinický účinek. Současné podávání ranitidinu neovlivnilo farmakokinetiku nebivololu.

Za předpokladu, že se přípravek Nebivolol Medreg užívá s jídlem a mezi jednotlivými jídly se užívá antacidum, mohou být tyto dvě léčby předepsány současně.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nebivolol má farmakologické účinky, které mohou mít negativní vliv na těhotenství a/nebo plod/novorozence. Obecně platí, že blokátory beta-adrenoceptorů snižují perfuzi placenty, což bývá spojené s retardací růstu, intrauterinním úmrtím, potratem nebo předčasným porodem. Nežádoucí účinky (např. hypoglykémie a bradykardie) se mohou vyskytnout u plodu i u novorozence. Je-li léčba blokátory beta-adrenoceptorů nutná, jsou vhodnější beta₁-selektivní blokátory adrenoceptorů.

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

Kojení

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

Fertilita

Nebivolol nemá žádný vliv na fertilitu u potkanů až do několikanásobku maximálních doporučených dávek u lidí, když byly pozorovány nežádoucí účinky na samčí a samičí reprodukční systém u potkanů a myši. Účinek nebivololu na lidskou fertilitu není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

Farmakodynamické studie prokázaly, že Nebivolol Medreg neovlivňuje psychomotorické funkce. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že při užívání se příležitostně mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Hypertenze

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

Třídy orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)	Není známo
Poruchy imunitního systému				angioneurotický edém, hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy		noční můry, deprese		
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, závrať, parestezie		synkopa	
Poruchy oka		zhoršení zraku		
Srdeční poruchy		bradykardie, srdeční selhání, zpomalené AV vedení/AV blok		
Cévní poruchy		hypotenze, (zesílení) intermitentní klaudikace		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dyspnoe	bronchospasmus		
Gastrointestinální poruchy	zácpa, nauzea, průjem	dyspepsie, flatulence, zvracení		

Poruchy kůže a podkožní tkáň		pruritus, erytematózní vyrážka	zhoršení psoriázy	urtikarie
Poruchy reprodukčního systému a prsu		impotence		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava, edém			

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

Chronické srdeční selhání

Údaje o nežádoucích účincích u pacientů s CHF jsou dostupné z jedné placebem kontrolované klinické studie zahrnující 1 067 pacientů užívajících nebivolol a 1 061 pacientů užívajících placebo. V této studii hlásilo celkem 449 pacientů užívajících nebivolol (42,1 %) nežádoucí účinky s přinejmenším možnou kauzální souvislostí ve srovnání s 334 pacienty užívajícími placebo (31,5 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů užívajících nebivolol byly bradykardie a závrať, oba tyto nežádoucí účinky se vyskytovaly přibližně u 11 % pacientů. Odpovídající frekvence mezi pacienty s placebem byly přibližně 2 % a 7 %, v tomto pořadí.

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

- Ke zhoršení srdečního selhání došlo u 5,8 % pacientů užívajících nebivolol ve srovnání s 5,2 % pacientů užívajících placebo.
- Posturální hypotenze byla hlášena u 2,1 % pacientů užívajících nebivolol ve srovnání s 1,0 % pacientů užívajících placebo.
- Léková intolerance se vyskytla u 1,6 % pacientů užívajících nebivolol ve srovnání s 0,8 % pacientů s placebem.
- Atrioventrikulární blok prvního stupně se vyskytl u 1,4 % pacientů užívajících nebivolol ve srovnání s 0,9 % pacientů užívajících placebo.
- Edém dolních končetin byl hlášen u 1,0 % pacientů užívajících nebivolol ve srovnání s 0,2 % pacientů užívajících placebo.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné údaje o předávkování přípravkem Nebivolol Medreg.

Příznaky

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

Léčba

V případě předávkování nebo hypersenzitivity má být pacient pod pečlivým dohledem a má být léčen na jednotce intenzivní péče. Je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi. Absorpce případných reziduí léku, které mohou být ještě přítomna v gastrointestinálním traktu, lze zabránit výplachem žaludku a podáním aktivního uhlí a laxativ. Může být vyžadováno umělé dýchání. Bradykardie nebo silné vagové reakce mají být léčeny podáním atropinu nebo methylatropinu.

Hypotenze a šok mají být léčeny podáním plasmy/náhražek plasmy a v případě potřeby katecholaminy. Beta-blokujícímu účinku lze čelit pomalým intravenózním podáváním isoprenalin-hydrochloridu, počínaje dávkou přibližně 5 µg/min, nebo dobutaminu, počínaje dávkou 2,5 µg/min, dokud není dosaženo požadovaného účinku. V refrakterních případech lze isoprenalin kombinovat s dopaminem. Pokud ani toto nepřinese požadovaný účinek, intravenózní podání glukagonu 50–100 µg/kg i.v. lze zvážit. Je-li to nutné, injekce se má opakovat do jedné hodiny, po které má v případě potřeby následovat i.v. infuze glukagonu 70 µg/kg/h. V extrémních případech bradykardie rezistentní na léčbu může být zaveden kardiostimulátor.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Beta-blokátory selektivní, ATC kód: C07AB12

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

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

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

V terapeutických dávkách nebivolol postrádá alfa-adrenergní antagonismus.

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

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

V placebem kontrolované studii mortality-morbidity provedené u 2 128 pacientů ≥ 70 let (medián věku 75,2 let) se stabilizovaným chronickým srdečním selháním s poruchou ejekční frakce levé komory nebo bez ní (průměrná LVEF: 36 ± 12,3 %, s následující distribucí: LVEF méně než 35 % u 56 % pacientů, LVEF mezi 35 % a 45 % u 25 % pacientů a LVEF vyšší než 45 % u 19 % pacientů) po průměrnou dobu 20 měsíců, nebivolol podávaný se standardní léčbou, signifikantně prodloužil dobu do úmrtí nebo hospitalizace z kardiovaskulárních příčin (primární cílový bod pro účinnost) s relativním snížením rizika o 14 % (absolutní snížení: 4,2 %). Toto snížení rizika se rozvinulo po 6 měsících léčby a udrželo se po celou dobu trvání léčby (medián trvání: 18 měsíců). Účinek nebivololu nebyl závislý na věku, pohlaví nebo ejekční frakci levé komory populace ve studii. Přínos na mortalitu ze všech příčin nedosáhl statistické významnosti ve srovnání s placebem (absolutní snížení: 2,3 %). U pacientů léčených nebivololem byl pozorován pokles náhlé smrti (4,1 % vs. 6,6 %, relativní snížení o 38 %).

Experimenty provedené *in vitro* a *in vivo* experimenty na zvířatech ukázaly, že nebivolol nemá žádnou vnitřní sympatomimetickou aktivitu.

Experimenty provedené *in vitro* a *in vivo* na zvířatech ukázaly, že ve farmakologických dávkách nebivolol nemá žádný membránový stabilizační účinek.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

V plazmě jsou oba enantiomery nebivololu vázány převážně na albumin. Vazba na plazmatické proteiny je 98,1 % pro SRRR-nebivolol a 97,9 % pro RSSS-nebivolol.

Biotransformace

Nebivolol je extenzivně metabolizován, částečně i na aktivní hydroxymetabolity. Nebivol je metabolizován prostřednictvím alicyklické a aromatické hydroxylace, N-dealkylace a glukuronidace; kromě toho vznikají glukuronidy hydroxymetabolitů. Metabolismus nebivololu aromatickou hydroxylací podléhá genetickému oxidativnímu polymorfismu závislému na CYP2D6.

Perorální biologická dostupnost nebivololu je v průměru 12 % u rychlých metabolizátorů a je prakticky úplná u pomalých metabolizátorů. V ustáleném stavu a při stejné hladině dávky je maximální plazmatická koncentrace nezměněného nebivololu asi 23krát vyšší u pomalých metabolizátorů než u rychlých metabolizátorů. Pokud vezmeme v úvahu nezměněné léčivo plus aktivní metabolity, rozdíl v maximálních plazmatických koncentracích je 1,3 až 1,4 násobek. Kvůli kolísání rychlosti metabolismu by měla být dávka přípravku Nebivolol Medreg vždy upravena podle individuálních potřeb pacienta: pomalí metabolizátoři proto mohou vyžadovat nižší dávky.

Eliminace

U rychlých metabolizátorů jsou poločasy eliminace enantiomerů nebivololu v průměru 10 hodin. U pomalých metabolizátorů jsou 3-5x delší. U rychlých metabolizátorů jsou plazmatické hladiny RSSS-enantiomeru mírně vyšší než u SRRR-enantiomeru. U pomalých metabolizátorů je tento rozdíl větší. U rychlých metabolizátorů jsou poločasy eliminace hydroxymetabolitů obou enantiomerů v průměru 24 hodin a jsou přibližně dvakrát delší u pomalých metabolizátorů. Týden po podání se 38 % dávky vyloučí močí a 48 % stolicí. Vylučování nezměněného nebivololu močí je méně než 0,5 % dávky.

Rovnovážných plazmatických hladin je u většiny subjektů (rychlých metabolizátorů) dosaženo během 24 hodin u nebivololu a během několika dnů u hydroxymetabolitů.

Plazmatické koncentrace jsou úměrné dávce mezi 1 a 30 mg.

Farmakokinetika nebivololu není ovlivněna věkem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií genotoxicity, reprodukční a vývojové toxicity a karcinogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nežádoucí účinky na reprodukční systém byly pozorovány pouze při vysokých dávkách několikrát překračujících maximální doporučenou dávku pro člověka (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Sodná sůl kroskarmelózy

Makrogol 6000

Monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC/PE/PVdC blister, krabička.

Velikost balení: 28, 30, 56, 60, 90, 98 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

77/359/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 7. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 7. 2024