Sp. zn. sukls108136/2025

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nolibeta 5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje nebivololum 5 mg ve formě nebivololi hydrochloridum 5,45 mg.

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna tableta obsahuje 141,84 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní, nepotahované tablety, na jedné straně s vyraženým "5" a dělicím křížem na straně druhé. Průměr: 9 mm.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze
Léčba esenciální hypertenze u dospělých.

Chronické srdeční selhání (ChSS)
Léčba stabilizovaného mírného a středně závažného chronického srdečního selhání v kombinaci se standardní terapií u starších pacientů (≥ 70 let).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Hypertenze

Dospělí
Dávka je 5 mg (1 tableta) denně, nejlépe vždy ve stejnou denní dobu.
Antihypertenzní účinek je zřejmý po 1–2 týdnech léčby. Někdy se optimální účinek dostaví až po 4 týdnech.

Kombinace s jinými antihypertenzivy
Beta-blokátory se mohou užívat samostatně nebo současně s jinými antihypertenzivy. Aditivní antihypertenzní účinek byl dosud pozorován jen při současném podávání nebivololu a hydrochlorothiazidu 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. Je-li to nutné, lze denní dávku zvýšit na 5 mg.

Pacienti s poruchou funkce jater
Údaje o pacientech s poruchou funkce jater jsou omezené. Proto je podávání nebivololu těmto pacientům kontraindikováno (viz bod 4.3).

Starší pacienti
U pacientů starších 65 let je doporučená počáteční dávka 2,5 mg denně. Je-li to nutné, lze denní dávku zvýšit na 5 mg. S ohledem na omezené zkušenosti s léčbou pacientů starších 75 let je však třeba postupovat opatrně a tyto pacienty pečlivě sledovat.

Pediatrická populace
U dětí a dospívajících nebyly provedeny žádné studie. Proto se použití u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Chronické srdeční selhání (ChSS)
Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání musí být zahájena postupným zvyšováním dávkování, dokud není dosaženo optimální udržovací dávky pro konkrétního pacienta.

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

Pokud pacient užívá léky k léčbě kardiovaskulárních onemocnění jako diuretika a/nebo digoxin a/nebo ACE inhibitory a/nebo antagonisty angiotenzinu II, dávkování těchto léků má být během posledních 2 týdnů před zahájením podávání nebivololu ustáleno.

Počáteční zvyšování dávky má být prováděno v následujících krocích, a to v 1–2 týdenních intervalech, podle snášenlivosti přípravku pacientem: dávka 1,25 mg nebivololu se zvýší na 2,5 mg nebivololu jedenkrát denně, poté na 5 mg jedenkrát denně a následně na 10 mg jedenkrát denně.

Maximální doporučená dávka je 10 mg nebivololu (2 tablety) jedenkrát denně.

Zahájení léčby a každé zvýšení dávky má být provedeno pod dohledem zkušeného lékaře po dobu alespoň dvou hodin, aby bylo zaručeno, že klinický stav pacienta (zvláště s ohledem na krevní tlak, tepovou frekvenci, poruchy vedení, známky zhoršení srdečního selhání) zůstal stabilizovaný.

Výskyt nežádoucích účinků může zabránit dosažení maximálních doporučených dávek. V případě potřeby může být dosažená dávka také snížena, a to postupně až na přijatelnou dávku.

Při zhoršení srdečního selhání nebo intoleranci přípravku během titrační fáze se doporučuje nejdříve snížit dávku nebivololu, nebo pokud je to nutné (při závažné hypotenzi, zhoršení srdečního selhání s akutním pulmonálním edémem, kardiogenním šoku, symptomatické bradykardii nebo AV bloku), okamžitě ukončit léčbu.

Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání nebivololem je obvykle dlouhodobá.

Léčbu nebivololem se nedoporučuje ukončit náhle, protože takové ukončení by mohlo vést k přechodnému zhoršení srdečního selhání. Pokud je nutné ukončení léčby, dávkování má být postupně snižováno v týdenních intervalech vždy na polovinu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin
Při lehké až středně těžké poruše funkce ledvin není úprava dávkování vyžadována, protože zvyšování dávkování na maximální dobře snášenou dávku je vždy individuální. Zkušenosti s podáváním přípravku pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (kreatinin v séru ≥ 250 μmol/l) nejsou, a proto se podávání nebivololu těmto pacientům nedoporučuje.

Pacienti s poruchou funkce jater
Údaje o pacientech s poruchou funkce jater jsou omezené. Proto je podávání přípravku nebivolol těmto pacientům kontraindikováno.

Starší pacienti
Úprava dávkování není třeba, protože zvyšování dávkování na maximální dobře snášenou dávku je vždy individuální.

Pediatrická populace
U dětí a dospívajících nebyly provedeny žádné studie. Proto se použití u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety mohou být užívány s jídlem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Porucha funkce jater nebo jaterní nedostatečnost.

Akutní srdeční selhání, kardiogenní šok nebo případy dekompenzace srdečního selhání vyžadující i.v. inotropní terapii.

Kromě toho je nebivolol stejně jako jiné beta-blokátory kontraindikován v těchto případech:
- sick sinus syndrom, včetně sinoatriální blokády.
- AV blok druhého a třetího stupně (bez kardiostimulátoru).
- bronchospasmus a astma bronchiale v anamnéze.
- neléčený feochromocytom.
- metabolická acidóza.
- bradykardie (srdeční frekvence < 60 tepů/min před zahájením léčby).
- hypotenze (systolický TK < 90 mmHg).
- závažné poruchy periferního oběhu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Viz také bod 4.8.

Následující varování a upozornění platí obecně pro blokátory beta-adrenergních receptorů.

Anestezie
Přetrvávající blokáda beta receptorů snižuje riziko arytmií během indukce a intubace. Má-li být léčba beta-blokátory v rámci přípravy na operaci přerušena, má se tak stát nejméně 24 hodin před plánovaným zákrokem.

Při použití některých anestetik, která vyvolávají útlum myokardu, je třeba postupovat opatrně. Pacienta lze chránit před vagovými reakcemi intravenózním podáním atropinu.

Kardiovaskulární poruchy
Beta-blokátory nemají být obecně podávány pacientům s neléčeným městnavým srdečním selháním, pokud nebyl jejich stav stabilizován.

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční má být léčba beta-blokátory vysazována postupně, tj. během 1–2 týdnů. Je-li to nutné, lze ve stejném období zahájit náhradní léčbu za účelem prevence exacerbace anginy pectoris.

Beta-blokátory mohou vyvolávat bradykardii: pokud tepová frekvence poklesne pod 50–55 tepů/min v klidu a/nebo se u pacienta objeví symptomy naznačující bradykardii, dávka má být snížena.

Beta-blokátory mají být používány opatrně:
- u pacientů s poruchami periferního oběhu (Raynaudova nemoc nebo syndrom, intermitentní klaudikace), jelikož může dojít k jejich zhoršení,
- u pacientů s AV blokem prvního stupně, a to z důvodu negativního působení beta-blokátorů na dobu vedení,
- u pacientů s Prinzmetalovou anginou pectoris z důvodu bezodporové vazokonstrikce koronárních arterií zprostředkované alfareceptory: beta-blokátory mohou zvyšovat počet a délku trvání atak anginy pectoris.

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

Metabolické/endokrinní poruchy
Nebivolol neovlivňuje u diabetiků hladinu glukosy. U těchto pacientů je však vhodné postupovat opatrně, jelikož nebivolol může maskovat určité symptomy hypoglykemie (tachykardii, palpitace). Beta-blokátory by při současném užívání se sulfonylureou mohly dále zvýšit riziko závažné hypoglykémie. Pacientům s diabetem je třeba doporučit pečlivé sledování glykémie (viz bod 4.5).

Beta-blokátory mohou maskovat symptomy tachykardie při hypertyreóze. Náhlé vysazení léku může zvýšit intenzitu těchto symptomů.

Respirační poruchy
U pacientů s chronickým obstrukčním plicním onemocněním se beta-blokátory mají používat opatrně, jelikož by mohlo dojít k zesílení konstrikce dýchacích cest.

Jiné obtíže
Pacientům s psoriázou v anamnéze lze podávat beta-blokátory pouze po pečlivém uvážení.

Beta-blokátory mohou zvyšovat citlivost na alergeny a závažnost anafylaktických reakcí.

Zahajování léčby chronického srdečního selhání nebivololem vyžaduje pravidelné sledování. Dávkování a způsob podání jsou uvedeny v bodu 4.2. Ukončení léčby nemá být náhlé, pokud to není jasně indikováno. Další informace viz bod 4.2.

Přípravek Nolibeta obsahuje laktózu a sodík
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 vztahují obecně na blokátory beta-adrenergních receptorů.

Kombinace, které se nedoporučují
Antiarytmika I. třídy (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).

Blokátory kalciových kanálů typu verapamil/diltiazem: negativní ovlivnění kontraktility a atrioventrikulárního vedení. Intravenózní podání verapamilu pacientům léčeným beta-blokátory může vést k vážné hypotenzi a AV bloku (viz bod 4.4).

Centrálně působící antihypertenziva (klonidin, guanfacin, moxonidin, methyldopa, rilmenidin): Současné používání centrálně působících antihypetenziv 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 rebound hypertenze.

Kombinace, které vyžadují opatrnost
Antiarytmika III. třídy (amiodaron): účinek na dobu atrioventrikulárního vedení může být zesílen.

Anestetika – těkavá halogenovaná: současné používání beta-blokátorů a anestetik může tlumit reflexní tachykardii a zvyšovat riziko hypotenze (viz bod 4.4). V každém případě se vyvarujte náhlého vysazení léčby beta-blokátory. Anesteziolog má být informován o tom, že pacient užívá nebivolol.

Inzulín a perorální antidiabetika: i když nebivolol neovlivňuje hladinu glukosy, současné užívání může maskovat některé symptomy hypoglykemie (palpitace, tachykardie). Současné užívání beta-blokátorů se sulfonylureou může zvýšit riziko závažné hypoglykémie (viz bod 4.4).

Baklofen (spasmolytikum), amifostin (doplněk cytostatik): souběžné užívání s antihypertenzivy pravděpodobně zvyšuje pokles krevního tlaku, a proto má být dávkování antihypertenziva patřičně upraveno.

Kombinace, které je třeba zvážit
Srdeční glykosidy: současné užívání může prodlužovat dobu atrioventrikulárního vedení. V rámci klinického hodnocení nebivololu nebyla prokázána žádná interakce. Nebivolol neovlivňuje kinetiku digoxinu.

Blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): současné užívání může zvyšovat riziko hypotenze; vyloučit nelze ani zvýšené riziko dalšího zhoršení přečerpávací funkce komor u pacientů se srdečním selháním.

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

Nesteroidní antiflogistika(NSAID): nemají žádný vliv na hypotenzivní působení nebivololu.

Sympatomimetika: současné užívání může narušovat účinek beta-blokátorů. Beta-blokátory mohou vést k alfa-adrenergnímu působení sympatomimetik s alfa- i beta-adrenergní aktivitou (riziko hypertenze, závažné bradykardie a srdečního bloku).

Farmakokinetické interakce:
Jelikož se metabolismu nebivololu účastní isoenzym CYP2D6, současné užívání léčiv inhibujících tento enzym, zvláště paroxetinu, fluoxetinu, thioridazinu a chinidinu, může vést ke zvýšení hladiny nebivololu v plasmě spojenému se zvýšeným rizikem nadměrné bradykardie a nežádoucích účinků.

Současné užívání cimetidinu zvyšuje hladinu nebivololu v plasmě, aniž by bylo ovlivněno jeho terapeutické působení. Při současném užívání ranitidinu k ovlivnění farmakokinetiky nebivololu

nedochází. Je-li nebivolol užíván při jídle, a mezi jednotlivými jídly se užívá antacidum, lze oba přípravky předepsat současně.

Kombinace nebivololu s nikardipinem mírně zvyšuje hladinu obou léků v plasmě, aniž by docházelo ke změnám terapeutického působení. Současná konzumace alkoholu nebo současné užívání furosemidu či 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 negativně ovlivňovat těhotenství a/nebo plod/novorozence. Beta-blokátory obecně snižují perfúzi placenty, což bývá spojeno s retardací růstu, intrauterinním úmrtím, potratem nebo předčasným porodem. Nežádoucí účinky (např. hypoglykemie a bradykardie) se mohou objevit u plodu i u novorozence. Pokud je léčba beta-blokátory nezbytná, preferují se beta1-selektivní blokátory.

Nebivolol nemá být užíván v těhotenství, pokud to není zřetelně nutné. Pokud je léčba nebivololem považována za nutnou, má být sledováno uteroplacentální prokrvení a růst plodu. Při škodlivém působení na těhotenství nebo plod má být zvážena alternativní terapie. Novorozence je třeba pečlivě sledovat. Symptomy hypoglykemie a bradykardie lze obvykle očekávat v prvních třech dnech.

Kojení
Studie na zvířatech prokázaly, že nebivolol je vylučován do mléka. Není známo, zda se nebivolol vylučuje do lidského mateřského mléka. Většina beta-blokátorů, zejména lipofilní látky jako je nebivolol a jeho aktivní metabolity, prostupuje do lidského mateřského mléka, i když v různém množství. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Proto matky užívající nebivolol nemají kojit.

Fertilita
Nebivolol nemá vliv na plodnost u potkanů až do výše několikanásobku maximálních doporučených dávek u člověka, kdy byly pozorovány nežádoucí účinky samčího a samičího reprodukčního systému u potkanů a myší. Účinek nebivololu na fertilitu u lidí není známý.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie zabývající se vlivem na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Farmakodynamické studie ukázaly, že nebivolol neovlivňuje psychomotorické funkce. Při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojů má být vzata v úvahu skutečnost, že se při užívání tohoto přípravku příležitostně může vyskytnout závrať a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny zvlášť pro podání v indikaci hypertenze a pro indikaci chronické srdeční selhání, a to z důvodu rozdílů v základních onemocněních.

Hypertenze
V následující tabulce jsou uvedeny ohlášené nežádoucí účinky, které jsou ve většině případů mírně až středně intenzivní. Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle tříd orgánových systémů a jsou seřazeny podle četnosti výskytu:
- Velmi časté (≥ 1/10)
- Časté (≥ 1/100 až < 1/10)
- Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
- Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
- Velmi vzácné (< 1/10 000)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

U některých beta-blokátorů byly rovněž zaznamenány následující nežádoucí účinky: halucinace, psychózy, zmatenost, chlad/cyanóza končetin, Raynaudův fenomén, suché oči a okulomukokutánní toxicita praktolového typu.

Třídy orgánových systémů	**Časté**	**Méně časté**	**Velmi vzácné**	**Není známo**
Poruchy imunitního systému				angioneurotický edém, hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy		noční můry, deprese		
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, závrať, parestézie		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	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, edém			

Chronické srdeční selhání

Údaje o nežádoucích účincích u pacientů s chronickým srdečním selháním jsou k dispozici z jedné placebem kontrolované klinické studie zahrnující 1067 pacientů, kteří užívali nebivolol, a 1061 pacientů, kteří užívali placebo. V této studii celkem 449 pacientů užívajících nebivolol (42,1 %) ohlásilo nežádoucí účinky s přinejmenším možnou kauzální souvislostí v porovnání s celkem 334 pacienty užívajícími placebo (31,5 %). Nejčastěji zaznamenávanými nežádoucími účinky nebivololu byly bradykardie a závratě; oba tyto nežádoucí účinky se vyskytovaly přibližně u 11 % pacientů. Odpovídající četnosti výskytu těchto nežádoucích účinků u pacientů užívajících placebo byly přibližně 2 %, resp. 7 %.

U nežádoucích účinků (s přinejmenším možnou souvislostí s léčivem), které jsou považovány za specificky příslušné k léčbě chronického srdečního selhání, byla hlášena následující incidence:

- zhoršení srdečního selhání se vyskytlo u 5,8 % pacientů léčených nebivololem 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.
- intolerance léku se vyskytla u 1,6 % pacientů užívajících nebivolol ve srovnání s 0,8 % pacientů

užívajících placebo.
- první stupeň AV bloku se vyskytl u 1,4 % pacientů léčených nebivololem 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 adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Údaje o předávkování přípravkem nebivolol nejsou k dispozici.

Symptomy
Symptomy předávkování beta-blokátory jsou: bradykardie, hypotenze, bronchospasmus a akutní srdeční nedostatečnost.

Léčba
V případě předávkování nebo hypersenzitivity má být pacient pod pečlivým dohledem a má být léčen na jednotce intenzivní péče. Má mu být zkontrolována hladina glukosy v krvi. Vstřebání případných reziduí léku, která mohou být ještě přítomna v zažívacím ústrojí, lze zabránit výplachem žaludku a podáním živočišného uhlí a laxativ. Může být nutné i umělé dýchání. Bradykardie nebo silné vagové reakce mají být léčeny podáním atropinu nebo methylatropinu. Hypotenze a šokový stav mají být léčeny podáním plasmy / náhražek plasmy a, je-li to nutné, také katecholaminy. Proti účinku beta-blokátorů lze působit pomalým intravenózním podáváním isoprenalin hydrochloridu, počínaje dávkou přibližně 5 µg/min, nebo dobutaminu, počínaje dávkou 2,5 µg/min, dokud není dosaženo žádoucího účinku. V obtížných případech lze isoprenalin kombinovat s dopaminem. Pokud se ani tímto způsobem nedosáhne žádoucího účinku, je třeba zvážit intravenózní podání glukagonu 50–100 µg/kg i.v. Je-li to nutné, tato injekce se aplikuje znovu během jedné hodiny a poté následuje – je-li to nutné – i.v. infúze glukagonu 70 µg/kg/hod. V extrémních případech – rezistentní bradykardie – lze aplikovat kardiostimulátor.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: beta-blokátor, selektivní.
ATC kód: C07AB12.

Mechanismus účinku
Nebivolol je racemát dvou enantiomerů, SRRR-nebivololu (neboli D-nebivololu) a RSSS-nebivololu (neboli L-nebivololu). Tato látka vykazuje dvojí farmakologické působení:
- Jedná se o kompetitivní a selektivní antagonismus na beta-adrenergních receptorech: tento účinek je připisován SRRR-enantiomeru (D-enantiomeru).
- V důsledku interakce s metabolismem L-argininu/oxidu dusnatého (NO) má nebivolol mírné vazodilatační vlastnosti.

Farmakodynamické účinky
Jednorázové i opakované podání nebivololu snižuje srdeční frekvenci a krevní tlak v klidu i při

námaze, a to jak u pacientů s normálním krevním tlakem, tak u pacientů trpících hypertenzí. Hypotenzivní účinek je zachován i při chronické léčbě. Při podávání terapeutických dávek nebivolol neblokuje alfa-adrenergní receptory. Při akutní a chronické léčbě pacientů s hypertenzí nebivololem dochází k poklesu systémové vaskulární rezistence. Přestože dochází ke snížení srdeční frekvence, snížení minutového srdečního objemu v klidu i při námaze může být omezeno v důsledku zvýšení tepového objemu. Klinická významnost těchto hemodynamických rozdílů v porovnání s ostatními blokátory beta1 receptorů nebyla plně objasněna. U pacientů s hypertenzí nebivolol zvyšuje reakci cév na acetylcholin (Ach) zprostředkovanou NO, která je u pacientů s endoteliální dysfunkcí snížena.

Klinická účinnost a bezpečnost
V placebem kontrolované studii mortality/morbidity, které se zúčastnilo 2128 pacientů ≥ 70 let (medián věku 75,2 let) se stabilizovaným chronickým srdečním selháním a s nebo bez snížené ejekční frakce levé komory (průměrná LVEF: 36±12,3 %, s následujícím rozdělením: LVEF méně než 35 % u 56 % pacientů, LVEF mezi 35 % a 45 % u 25 % pacientů a LVEF vyšší než 45 % u 19 % pacientů) s průměrnou dobou sledování 20 měsíců, nebivolol podávaný se standardní terapií signifikantně prodlužoval dobu do úmrtí nebo do hospitalizace z kardiovaskulárních příčin (primární cílový parametr účinnosti), přičemž relativní riziko snižoval o 14 % (absolutní snížení: 4,2 %). Snížení rizika bylo patrné po 6 měsících léčby a přetrvávalo po celou dobu léčby (medián přetrvávání: 18 měsíců). Účinek nebivololu nebyl závislý na pohlaví, věku nebo ejekční frakci levé komory studované populace.

Vliv na celkovou mortalitu nedosáhl v porovnání s placebem statistické významnosti (absolutní snížení: 2,3 %). U pacientů léčených nebivololem byl pozorován pokles náhlých úmrtí (4,1 % versus 6,6 %, relativní snížení 38 %).

V *in vitro* a *in vivo* experimentech na zvířatech bylo prokázáno, že nebivolol nevykazuje žádnou vnitřní sympatomimetickou aktivitu. V *in vitro* a *in vivo* experimentech na zvířatech bylo prokázáno, že farmakologické dávky nebivololu nemají membrány stabilizující účinky. U zdravých dobrovolníků neměl nebivolol žádný významný vliv na maximální výkonnost ani vytrvalost.

Dostupné klinické údaje u hypertoniků neprokázaly škodlivý vliv nebivololu na erektilní funkci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Oba enantiomery nebivololu se po perorálním podání rychle vstřebávají. Konzumace potravy neovlivňuje vstřebávání nebivololu; nebivolol lze užívat s jídlem nebo nezávisle na příjmu potravy.

Biotransformace
Nebivolol je rozsáhle metabolizován, částečně i na aktivní hydroxymetabolity. Nebivolol je metabolizován alicyklickou a aromatickou hydroxylací, N-dealkylací a glukuronidací; mimo to se tvoří také glukuronidy hydroxymetabolitů. Metabolismus nebivololu aromatickou hydroxylací podléhá CYP2D6 dependentnímu genetickému oxidačnímu polymorfismu.
Biologická dostupnost nebivololu po perorálním podání je v průměru 12 % u „rychlých metabolizátorů“, u „pomalých metabolizátorů“ je v podstatě úplná. V ustáleném stavu a při stejných dávkách je maximální plasmatická koncentrace nezměněného nebivololu přibližně 23krát vyšší u „pomalých metabolizátorů“ než u „rychlých metabolizátorů“. Co se týče léku v nezměněném stavu i aktivních metabolitů, lze rozdíl maximálních koncentrací v plasmě vyjádřit násobkem 1,3 až 1,4. V důsledku odchylek v rychlosti metabolismu má být dávka přípravku nebivolol vždy upravena podle individuálních potřeb pacienta: u „pomalých metabolizátorů“ mohou být tudíž nutné nižší dávky.

Eliminace
U „rychlých metabolizátorů“ jsou eliminační poločasy enantiomerů nebivololu v průměru 10 hodin. U „pomalých metabolizátorů“ jsou tyto poločasy 3–5krát delší. U „rychlých metabolizátorů“ jsou hladiny RSSS-enantiomeru v plasmě mírně vyšší než hladiny SRRR-enantiomeru. U „pomalých metabolizátorů“ je tento rozdíl větší. U „rychlých metabolizátorů“ jsou eliminační poločasy

hydroxymetabolitů obou enantiomerů v průměru 24 hodin, u „pomalých metabolizátorů“ jsou přibližně dvakrát tak dlouhé. Steady state hladin nebivololu, resp. hydroxymetabolitů v plasmě je u většiny pacientů („rychlí metabolizátoři“) dosaženo do 24 hodin, resp. do několika dnů.

Koncentrace v plasmě jsou v rozmezí 1 až 30 mg úměrné dávce. Věk neovlivňuje farmakokinetiku nebivololu.

Oba enantiomery nebivololu jsou v plasmě vázány především na albumin.

Vazba na plasmatické bílkoviny činí 98,1 % u SRRR-nebivololu a 97,9 % u RSSS-nebivololu.

Jeden týden po nasazení léku se 38 % dávky vylučuje močí a 48 % stolicí.

Míra vylučování nebivololu v nezměněném stavu močí je nižší než 0,5 % dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií genotoxicity, reprodukční a vývojové toxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nežádoucí účinky reprodukčního systému byly zaznamenány jen při vysokých dávkách, překračujících několikrát maximální doporučenou dávku u lidí (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Kukuřičný škrob
Sodná sůl kroskarmelosy
Hypromelosa
Polysorbát 80
Mikrokrystalická celulosa
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

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

Blistr (OPA/Al/PVC//Al)
14, 28, 30, 56, 90 a 100 tablet, v krabičce.

Blistr (PVC/PVDC//Al)
14, 28, 30, 56, 90 a 100 tablet, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

77/406/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 10. 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 4. 3. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 3. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).