

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nebotruv 2,5 mg/5 mg potahované tablety
Nebotruv 5 mg/5 mg potahované tablety
Nebotruv 10 mg/5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta přípravku Nebotruv 2,5 mg/5 mg potahované tablety obsahuje 2,5 mg ramiprilu a 5 mg nebivololu (ve formě 5,45 mg nebivolol-hydrochloridu).

Jedna potahovaná tableta přípravku Nebotruv 5 mg/5 mg potahované tablety obsahuje 5 mg ramiprilu a 5 mg nebivololu (ve formě 5,45 mg nebivolol-hydrochloridu).

Jedna potahovaná tableta přípravku Nebotruv 10 mg/5 mg potahované tablety obsahuje 10 mg ramiprilu a 5 mg nebivololu (ve formě 5,45 mg nebivolol-hydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Nebotruv 2,5 mg/5 mg potahované tablety:

Růžová, oválná, potahovaná tableta (délka: 12 mm, šířka: 6 mm)

Nebotruv 5 mg/5 mg potahované tablety:

Žlutá, oválná, potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně (délka: 12 mm, šířka: 6 mm).

Nebotruv 10 mg/5 mg potahované tablety:

Bílá, oválná, potahovaná tableta s půlicí rýhou na obou stranách (délka: 12 mm, šířka: 6 mm).

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných nebivololem a ramipilem podávanými současně ve stejných dávkách, jaké jsou obsaženy v kombinaci, ale podávaných ve formě samostatných tablet.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta denně jako jednotlivá dávka, nejlépe vždy ve stejnou denní dobu.

Fixní kombinace dávek není vhodná pro počáteční terapii. Je-li nutná změna dávkování, má být provedena titrace pomocí jednotlivých složek.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Vzhledem k omezeným zkušenostem u pacientů starších 75 let je třeba postupovat opatrně a tyto pacienty pečlivě sledovat.

Porucha funkce ledvin

Denní dávka u pacientů s poruchou funkce ledvin má být stanovena na základě clearance kreatininu (viz bod 5.2):

- pokud je clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, maximální denní dávka přípravku Nebotruv je 10 mg/5 mg;
- pokud je clearance kreatininu mezi 10–60 ml/min, maximální denní dávka přípravku Nebotruv je 5 mg/5 mg;
- u pacientů s hypertenzí na hemodialýze: ramipril je mírně dialyzovatelný a maximální denní dávka přípravku Nebotruv je 5 mg/5 mg; léčivý přípravek má být podán několik hodin po provedení hemodialýzy.

Porucha funkce jater

Přípravek Nebotruv je u pacientů s poruchou funkce jater nebo jaterní insuficiencí kontraindikován (viz body 4.3, 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Nebotruv u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné 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 léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jakékoli jiné inhibitory ACE (angiotenzin konvertujícího enzymu) nebo jakékoli jiné beta-blokátory.

- Jaterní nedostatečnost nebo porucha funkce jater
- Akutní srdeční selhání
- Šok (včetně kardiogenního šoku)
- Epizody dekompenzace srdečního selhání (také po akutním infarktu myokardu) vyžadující i.v. inotropní léčbu
- Syndrom nemocného sinu (*sick sinus syndrome*) včetně sinoatriálního bloku
- Srdeční blok druhého a třetího stupně (bez kardiostimulátoru)
- Bronchospasmus a astma bronchiale v anamnéze
- Neléčený feochromocytom
- Metabolická acidóza
- Symptomatická hypotenze
- Symptomatická bradykardie
- Těžké poruchy periferní cirkulace
- Angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo v důsledku předchozího angioedému při léčbě inhibitory ACE nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II - ARB)
- Souběžné podávání se sakubitrilem/valsartanem (viz body 4.4 a 4.5)
- Mimosměrná léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy (viz bod 4.5)
- Významná bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie v jediné funkční ledvině
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)

- Přípravek Nebotruv nesmí být používán u pacientů s hypotenzí nebo hemodynamicky nestabilními stavy
- Souběžné podávání přípravku Nebotruv s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění a opatření uvedená níže a vztahující se ke každé ze složek přípravku se týkají také fixní kombinace přípravku Nebotruv.

Nebivolol

Anestezie

Pokračování beta-blokády snižuje během indukce a intubace riziko arytmií. Pokud je beta-blokáda přerušena při přípravě k operaci, podávání beta-adrenergických antagonistů musí být přerušeno alespoň 24 hodin předem.

Opatrnosti je třeba u některých anestetik, která způsobují útlum myokardu. Pacienta lze chránit před vagovými reakcemi intravenózním podáním atropinu.

Kardiovaskulární

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

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční má být léčba beta-blokátory vysazována postupně, tj. během 1–2 týdnů. V případě potřeby má být současně zahájena náhradní léčba za účelem prevence exacerbace anginy pectoris.

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

Beta-blokátory je třeba používat s opatrností u pacientů:

- s poruchami periferního krevního oběhu (Raynaudova nemoc nebo syndrom, intermitentní klaudikace), jelikož může dojít ke zhoršení těchto poruch;
- se srdečním blokem prvního stupně, a to z důvodu negativního působení beta-blokátorů na dobu vedení;
- s Prinzmetalovou anginou pectoris z důvodu nekontrolované vazokonstrikce koronárních tepen zprostředkované alfa-receptory: beta-blokátory mohou zvyšovat počet a délku trvání záchvatů anginy pectoris.

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

Metabolické/endokrinologické

Nebivolol neovlivňuje hladinu glukózy u diabetických pacientů. U pacientů s diabetem je však třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože nebivolol může maskovat některé příznaky hypoglykemie (tachykardii, palpitace).

Beta-blokátory by při současném podávání s deriváty sulfonylurey mohly dále zvýšit riziko závažné hypoglykemie. Pacientům s diabetem je třeba doporučit pečlivé sledování glykemie (viz bod 4.5).

Beta-blokátory mohou maskovat příznaky tachykardie při hypertyreóze. Náhlé vysazení může příznaky zesílit.

Respirační

Pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí mají beta-blokátory užívat s opatrností, protože může dojít ke zhoršení konstrikce dýchacích cest.

Ostatní

Pacientům s psoriázou v anamnéze mají být beta-blokátory podávány pouze po pečlivém uvážení.

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

Ramipril

Zvláštní skupiny pacientů

Těhotenství

Léčba inhibitory ACE, jako například ramiprilem nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) nemá být v těhotenství zahájena. Pokud se pokračování léčby inhibitory ACE/ARB nepovažuje vysloveně za nezbytné, má být u pacientek plánujících otěhotnění změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro používání v době těhotenství. Jestliže se zjistí, že je pacientka těhotná, má být léčba inhibitory ACE /ARB okamžitě ukončena, a pokud je to vhodné, má být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Pacienti se zvýšeným rizikem hypotenze

- Pacienti s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem

U pacientů s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem existuje riziko akutního výrazného poklesu krevního tlaku a zhoršení funkce ledvin v důsledku inhibice ACE, především pokud je inhibitor ACE nebo souběžně diuretikum podáván poprvé, nebo pokud se podává poprvé zvýšená dávka.

Předpokládat významnou aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému a počítat s lékařským dohledem včetně sledování krevního tlaku je nutné například u těchto pacientů:

- Pacienti se závažnou hypertenzí
- Pacienti s dekompenzovaným městnavým selháním srdce
- Pacienti s hemodynamicky významnou překážkou přítoku nebo odtoku v levé komoře (např. stenóza aortální anebo mitrální chlopně)
- Pacienti s unilaterální renální arteriální stenózou, přičemž druhá ledvina je funkční
- Pacienti, kteří mají, anebo u nichž může vzniknout nedostatek tekutin a solí (včetně pacientů užívajících diuretika)
- Pacienti s cirhózou jater a/nebo s ascitem
- Pacienti podstupující velkou operaci nebo během anestezie pomocí látek, které vyvolávají hypotenzi

Obecně se doporučuje před zahájením léčby upravit dehydrataci, hypovolemii nebo depleci solí (u pacientů se srdečním selháním se však úprava musí důkladně zvážit s ohledem na riziko objemového přetížení).

- Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

- Přechodné nebo trvalé selhávání srdce po infarktu myokardu

- Pacienti s rizikem srdeční anebo mozkové ischemie v případě akutní hypotenze

Úvodní fáze léčby vyžaduje zvláštní lékařský dohled.

Operace

Tam, kde je to možné, se doporučuje ukončit léčbu inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, jako je např. ramipril, jeden den před operací.

Sledování renálních funkcí

Před zahájením léčby a po dobu léčby mají být sledovány funkce ledvin. Zvláště důkladné sledování je nutné u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2). Riziko zhoršení funkce ledvin existuje hlavně u pacientů s městnavým selháním srdce anebo po transplantaci ledviny.

Angioedém

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně ramiprilu byl hlášen výskyt angioedému (viz bod 4.8). Toto riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) může být zvýšeno u pacientů užívajících současně léky, které mohou způsobit angioedém, jako jsou inhibitory mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (např. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin nebo inhibitory neprilysinu (NEP) (jako je racekadotril). Kombinace ramiprilu se sakubitrem/valsartanem je kontraindikována kvůli zvýšenému riziku angioedému (viz body 4.3 a 4.5).

V případě angioedému musí být léčba ramiprilem ukončena.

Okamžitě má být zahájena akutní léčba. Pacient má být pod dohledem po dobu nejméně 12 až 24 hodin a může být propuštěn až po úplném vymizení příznaků.

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně ramiprilu (viz bod 4.8) byl hlášen intestinální angioedém, Tito pacienti si stěžovali na bolesti břicha (s nauzeou nebo se zvracením nebo bez nich).

Anafylaktické reakce po dobu desenzibilizace

Pravděpodobnost a závažnost anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na jed hmyzu a další alergeny se v důsledku inhibice ACE zvyšuje. Před desenzibilizací je potřeba zvážit dočasné pozastavení léčby přípravkem Nebotruv.

Monitoring elektrolytů: Hyperkalemie

U některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně ramiprilu byla pozorována hyperkalemie.

K pacientům s rizikem výskytu hyperkalemie patří pacienti s poruchou funkce ledvin, starší pacienti (> 70 let), pacienti s nekontrolovaným diabetem mellitem nebo pacienti užívající draselné soli, kalium šetřící diuretika, a další léčivé látky zvyšující hladinu draslíku v plazmě nebo pacienti se stavy, jako je dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza.

Pokud je současné užívání výše uvedených látek považováno za vhodné, doporučuje se pravidelné sledování hladiny draslíku v séru (viz bod 4.5).

Monitoring elektrolytů: Hyponatremie

U některých pacientů léčených ramiprilem byl pozorován syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (*Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone, SIADH*) a následná hyponatremie. U starších pacientů a pacientů, u nichž existuje riziko hyponatremie, je doporučeno pravidelně monitorovat hladinu sodíku v séru.

Neutropenie / agranulocytóza

Vzácně se vyskytla neutropenie/agranulocytóza stejně jako trombocytopenie a anémie a rovněž byl hlášen útlum kostní dřeně. Doporučuje se sledovat počet bílých krvinek, aby bylo možné odhalit možnou leukopenii. Častější sledování je doporučeno v počátečních fázích léčby a u pacientů s poruchami funkce ledvin, u pacientů, kteří mají současně kolagenní onemocnění (např. lupus erythematodes nebo sklerodermii) a u pacientů léčených jinými přípravky, které mohou navozovat změny krevního obrazu (viz body 4.5 a 4.8).

Rozdíly mezi etniky

Inhibitory ACE způsobují vyšší výskyt angioedému u pacientů černošského původu v porovnání s pacienty jiné rasy. Podobně jako další inhibitory ACE může být ramipril méně účinný při snižování

krevního tlaku u pacientů černošského původu, pravděpodobně kvůli vyšší prevalenci hypertenze s nízkou hladinou reninu v populaci černošského původu s hypertenzí.

Kašel

Při užívání inhibitorů ACE byl hlášen kašel. Charakterizuje se jako neproduktivní, přetrvávající, a vymizí po ukončení léčby. Kašel vyvolaný inhibitorem ACE je třeba zohlednit v rámci diferenciální diagnózy kašle.

Pomocné látky

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

Klinická studie hodnotící lékové interakce nebyla s přípravkem Nebotruv provedena. U přípravku Nebotruv se mohou objevit interakce, které byly identifikovány ve studiích s jednotlivými složkami přípravku Nebotruv (nebivolol nebo ramipril). Při současném podávání nebivololu v dávce 10 mg jednou denně s ramipilem v dávce 5 mg jednou denně po dobu 10 dní nebyla pozorována žádná klinicky relevantní farmakokinetická interakce mezi jednotlivými složkami.

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Nebotruv

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

Současné podávání cimetidinu zvýšilo plazmatické hladiny nebivololu bez změny klinického účinku. Současné podávání ranitidinu neovlivnilo farmakokinetiku nebivololu. Je-li nebivolol podáván s jídlem a antacidum je užíváno mezi jídly, je možné obě léčby předepsat společně.

Kombinace nebivololu s nikardipinem mírně zvýšila plazmatické hladiny obou léků bez změny v klinickém účinku. Současné podávání alkoholu, furosemidu nebo hydrochlorothiazidu neovlivnilo farmakokinetiku nebivololu.

Účinky přípravku Nebotruv na jiné léčivé přípravky

Nebivolol neovlivňuje farmakokinetiku warfarinu.

Farmakodynamické interakce

Údaje z klinických studií prokázaly, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

- Kontraindikované kombinace

Sakubitril/valsartan

Souběžné podávání inhibitorů ACE a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4). Léčba ramipilem nesmí být zahájena dříve než 36 hodin po užití poslední dávky sakubitrilu/valsartanu. Léčba sakubitrilem/valsartanem nesmí být zahájena dříve než 36 hodin po poslední dávce ramiprilu.

Mímotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy, jako je dialýza nebo hemofiltrace s určitými vysoce propustnými membránami (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteinů s nízkou hustotou s dextransulfátem, z důvodu zvýšeného rizika závažných

anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Při léčbě tohoto typu je nutné zvážit použití jiného typu dialyzační membrány nebo léčivého přípravku z jiné skupiny antihypertenziv.

- Nedoporučované kombinace:

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 vliv na kontraktilitu a atrioventrikulární vedení. Intravenózní podání verapamilu pacientům léčeným beta-blokátory může vést k výrazné hypotenzi a atrioventrikulárnímu bloku (viz. bod 4.4).

Centrálně působící antihypertenziva (klonidin, guanfacin, moxonidin, methyldopa, rilmenidin): Současné podávání centrálně působících antihypertenziv může zhoršit srdeční selhání v důsledku snížení centrálního sympatického tonu (snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje, vazodilatace) (viz. bod 4.4). Náhlé vysazení, a to zejména před vysazením beta-blokátoru, může zvyšovat riziko „rebound hypertenze“.

- Kombinace, které vyžadují opatrnost:

Antiarytmika III třídy (amiodaron): Účinek na dobu atrioventrikulárního vedení může být zesílen.

Anestetika – těkavá halogenovaná: Současné použití beta-blokátorů a anestetik může tlumit reflexní tachykardii a zvýšit riziko hypotenze (viz bod 4.4). Obecně platí, že léčba beta-blokátorem nesmí být náhle ukončena. Pokud pacient užívá nebulolol, anesteziolog o tom musí být informován.

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

Soli draslíku, heparin, kalium šetřící diuretika a další přípravky zvyšující hladinu draslíku v plazmě (včetně antagonistů angiotenzinu II, trimethoprimu a ve fixní kombinaci se sulfamethoxazolem, takrolimem, cyklosporinem):
Může se objevit hyperkalemie, proto je nutné pečlivé sledování hladiny draslíku v séru.

Jiná antihypertenziva (např. diuretika) a další látky, které mohou snižovat krevní tlak (např. nitráty, tricyklická antidepresiva, akutní konzumace alkoholu, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin):

Je třeba předpokládat zvýšení rizika hypotenze.

- Kombinace, které je třeba zvážit

Digitalisové glykosidy: současné podávání může prodlužovat dobu atrioventrikulárního vedení. V klinických studiích s nebulolem nebyly prokázány klinické známky interakce. Nebivolol nemá vliv na kinetiku digoxinu.

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

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

Vasopresorická sympatomimetika a další látky (např. izoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin): Současné podávání může snížit antihypertenzní účinek nebivololu a ramiprilu. Beta-blokátory mohou způsobit nekontrolovanou alfa-adrenergní aktivitu sympatomimetik s alfa- i beta-adrenergními účinky (riziko hypertenze, závažné bradykardie a srdečního bloku). Doporučuje se sledovat krevní tlak.

Alopurinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatika a další látky, které mohou změnit počet krvinek:

Zvýšená pravděpodobnost hematologických reakcí (viz bod 4.4).

Soli lithia:

Inhibitory ACE mohou snižovat vylučování lithia, a proto může být toxicita lithia vyšší. Proto je třeba sledovat hladinu lithia.

Antidiabetika včetně inzulínu:

Ačkoli nebivolol neovlivňuje hladinu glukózy, současné podávání může maskovat některé příznaky hypoglykemie (palpitace, tachykardie). Ramipril však může způsobit hypoglykemické reakce. Doporučuje se sledování hladiny glukózy v krvi. Současné podávání beta-blokátorů s deriváty sulfonylurey může zvýšit riziko závažné hypoglykemie (viz bod 4.4).

Nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID) a kyselina acetylsalicylová:

Lze očekávat oslabení antihypertenzního účinku ramiprilu. Současná léčba inhibitory ACE a NSAID může navíc vést ke zvýšenému riziku zhoršení renální funkce a ke zvýšení hladiny draslíku v krvi. NSAID nemají žádný vliv na hypotenzní účinek nebivololu.

Inhibitory mTOR nebo DPP-IV inhibitory:

U pacientů současně užívajících inhibitory mTOR (např. temsirolimus, everolimus, sirolimus) nebo vildagliptin, existuje zvýšené riziko angioedému. Při zahajování léčby je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

Inhibitory neprilysinu (NEP):

Při současném podávání inhibitorů ACE a inhibitorů NEP, jako je rasekadotril, bylo zjištěno zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

Nebivolol neovlivňuje farmakodynamiku warfarinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Nebotruv těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity přípravku Nebotruv na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Na základě dostupných údajů o jednotlivých složkách se podávání přípravku Nebotruv v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4) a je kontraindikováno v druhém a třetím trimestru těhotenství (viz bod 4.3).

Ramipril

Podávání ramiprilu se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4) a v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity po expozici inhibitorům ACE v prvním trimestru těhotenství nebyly přesvědčivé; mírné zvýšení rizika však nelze vyloučit. Pokud není pokračování v léčbě inhibitory ACE považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství mají být převedeny na alternativní antihypertenzní léčbu, která má prokázaný bezpečnostní profil pro použití v těhotenství. Pokud je těhotenství diagnostikováno, má se léčba inhibitory ACE okamžitě ukončit a v případě potřeby má být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že terapie inhibitory ACE /blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) v druhém a třetím trimestru vyvolává u člověka fetotoxicitu (snížená funkce ledvin, oligohydramnion, zpožděná osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Pokud došlo k expozici inhibitorům ACE od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření funkce ledvin a lebky. Novorozenci, jejichž matky užívaly inhibitory ACE, mají být pečlivě sledováni z hlediska hypotenze, oligurie a hyperkalemie (viz také body 4.3 a 4.4).

Nebivolol

Nebivolol má farmakologické účinky, které mohou mít škodlivý vliv na těhotenství a/nebo plod/novorozence. Beta-blokátory obecně snižují prokrvení placenty, což bývá spojeno s růstovou retardací, nitroděložním úmrtím, potratem nebo předčasným porodem. Nežádoucí účinky (např. hypoglykemie a bradykardie) se mohou objevit i u plodu a novorozeného dítěte. Pokud je léčba beta-blokátory nutná, upřednostňují se beta₁-selektivní blokátory.

Nebivolol nemá být v těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Je-li léčba neбивololem považována za nezbytnou, má být sledován uteroplacentární průtok krve a růst plodu. Při škodlivém účinku na těhotenství nebo plod má být zvážena alternativní léčba. Novorozenec musí být pečlivě sledován. Příznaky hypoglykemie a bradykardie lze obvykle očekávat v prvních 3 dnech.

Kojení

Podávání přípravku Nebotruv se v období kojení nedoporučuje.

Ramipril

Vzhledem k nedostatečným informacím o podávání ramiprilu v období kojení (viz bod 5.2) se podávání ramiprilu v období kojení nedoporučuje a je upřednostňována alternativní léčba s lépe doloženým bezpečnostním profilem v období kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo předčasně narozené děti.

Nebivolol

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

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o vlivu přípravku Nebotruv na fertilitu.

Ramipril

Ve studii na zvířatech ramipril neovlivnil fertilitu (viz bod 5.3: Fertilita nebyla narušena ani u samců, ani u samic potkanů).

Nebivolol

Nebivolol neměl žádný vliv na fertilitu potkanů s výjimkou dávek několikanásobně vyšších, než je maximální doporučená dávka pro člověka, kdy byly pozorovány nežádoucí účinky na samčí a samičí reprodukční orgány u potkanů a myší (viz bod 5.3). Účinek neбивololu na fertilitu u člověka není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie zabývající se vlivem na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly s přípravkem Nebotruv provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je však třeba vzít v úvahu, že se občas mohou vyskytnout závratě, ospalost a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky jednotlivých složek nebivololu a ramiprilu v klinických studiích, poregistračních studiích bezpečnosti a spontánních hlášeních jsou shrnuty v níže uvedené tabulce.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Pro klasifikaci výskytu nežádoucích účinků byla použita následující terminologie:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 1: Přehled nežádoucích účinků jednotlivých složek přípravku Nebotruv

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Nebivolol	Ramipril
Poruchy krve a lymfatického systému	Snížení hemoglobinu	-	Vzácné
	Snížení počtu červených krvinek	-	Vzácné
	Snížení počtu bílých krvinek (včetně neutropenie nebo agranulocytózy)	-	Vzácné
	Eozinofilie	-	Méně časté
	Snížení počtu krevních destiček	-	Vzácné
	Selhání kostní dřeně	-	Není známo
	Pancytopenie	-	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hemolytická anémie	-	Není známo
	Zvýšení antinukleárních protilátek	-	Není známo
Endokrinní poruchy	Hypersenzitivita na léky, včetně anafylaktických nebo anafylaktoidních reakcí	Není známo	Není známo
	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	-	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšení hladiny draslíku v krvi	-	Časté
	Snížení hladiny sodíku v krvi	-	Není známo
	Snížená chuť k jídlu	-	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Deprese	Méně časté	Méně časté
	Noční můry	Méně časté	-
	Úzkost	-	Méně časté
	Nervozita	-	Méně časté
	Neklid	-	Méně časté

	Porucha spánku včetně somnolence	-	Méně časté
	Stav zmatenosti	-	Vzácné
	Porucha pozornosti	-	Není známo
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté	Časté
	Bolest hlavy	Časté	Časté
	Parestezie	Časté	Méně časté
	Synkopa	Velmi vzácné	Časté
	Vertigo	-	Méně časté
	Ageuzie	-	Méně časté
	Dysgeuzie	-	Méně časté
	Třes	-	Vzácné
	Porucha rovnováhy	-	Vzácné
	Mozková ischemie včetně ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky	-	Není známo
	Zhoršení psychomotorických dovedností	-	Není známo
	Pocit pálení	-	Není známo
	Parosmie	-	Není známo
	Poruchy oka	Zhoršení vidění včetně rozmazaného vidění	Méně časté
Konjunktivitida		-	Vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Zhoršení sluchu	-	Vzácné
	Tinnitus	-	Vzácné
Srdeční poruchy	Bradykardie	Méně časté	-
	Srdeční selhání	Méně časté	-
	Zpomalení AV vedení / AV blok	Méně časté	-
	Ischemie myokardu včetně anginy pectoris nebo infarktu myokardu	-	Méně časté
	Tachykardie	-	Méně časté
	Arytmie	-	Méně časté
	Palpitace	-	Méně časté
	Periferní edém	-	Méně časté
Cévní poruchy	Hypotenze	Méně časté	Časté
	(zvýšení) intermitentní klaudikace	Méně časté	-
	Snížení ortostatického krevního tlaku	-	Časté
	Zrudnutí	-	Méně časté
	Cévní stenóza	-	Vzácné
	Hypoperfuze	-	Vzácné
	Vaskulitida	-	Vzácné
	Raynaudův fenomén	-	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchospasmus včetně zhoršení astmatu	Méně časté	Méně časté
	Kašel	-	Časté
	Dušnost	Časté	Časté

	Bronchitida	-	Časté
	Sinusitida	-	Časté
	Nosní kongesce	-	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Zánět gastrointestinálního traktu	-	Časté
	Břišní diskomfort	-	Časté
	Zácpa	Časté	Méně časté
	Průjem	Časté	Časté
	Dyspepsie	Méně časté	Časté
	Plynatost	Méně časté	-
	Nauzea	Časté	Časté
	Zvracení	Méně časté	Časté
	Pankreatitida (případy s fatálním koncem byly velmi výjimečně hlášeny u inhibitorů ACE)	-	Méně časté
	Zvýšení hodnot pankreatických enzymů	-	Méně časté
	Angioedém tenkého střeva	-	Méně časté
	Bolest horní poloviny břicha včetně gastritidy	-	Méně časté
	Sucho v ústech	-	Méně časté
	Glositida	-	Vzácné
	Aftózní stomatitida	-	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení jaterních enzymů a/nebo konjugovaného bilirubinu	-	Méně časté
	Cholestatická žloutenka	-	Vzácné
	Poškození jaterních buněk	-	Vzácné
	Akutní jaterní selhání	-	Není známo
	Cholestatická nebo cytolytická hepatitida (fatální následky byly velmi výjimečné)	-	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Angioedém	Není známo	Méně časté
	Pruritus	Méně časté	Méně časté
	Zhoršení lupénky	Velmi vzácné	Není známo
	Erytematózní vyrážka	Méně časté	-
	Vyrážka, zejména makulopapulózní	-	Časté
	Kopřivka	Není známo	Vzácné
	Hyperhidróza	-	Méně časté
	Exfoliativní dermatitida	-	Vzácné
	Onycholýza	-	Vzácné
	Fotosenzitivní reakce	-	Velmi vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	-	Není známo
	Stevensův-Johnsonův syndrom	-	Není známo
	Erythema multiforme	-	Není známo
	Pemfigus	-	Není známo
	Psoriaziformní dermatitida	-	Není známo
	Pemfigoidní nebo lichenoidní exantém nebo enantém	-	Není známo
	Alopecie	-	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	-	Časté
	Svalové křeče	-	Časté

	Artralgie	-	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin	-	Méně časté
	Zvýšení výdeje moči	-	Méně časté
	Zhoršení již existující proteinurie	-	Méně časté
	Zvýšení hladiny močoviny v krvi	-	Méně časté
	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	-	Méně časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektivní dysfunkce	Méně časté	Méně časté
	Snížené libido	-	Méně časté
	Gynekomastie	-	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest na hrudi	-	Časté
	Únava	Časté	Časté
	Pyrexie	-	Méně časté
	Astenie	-	Vzácné
	Otok	Časté	-

U některých beta-blokátorů byly hlášeny také následující nežádoucí účinky: halucinace, psychózy, zmatenost, studené/cyanotické končetiny, Raynaudův fenomén, suché oči a okulomukokutánní toxicita praktolového typu.

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 prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Neexistují žádné informace o předávkování přípravkem Nebotruv u člověka.

Příznaky předávkování týkající se každé monokomponentní látky a vhodná léčba, jak je uvedeno níže, se vztahuje i na fixní kombinaci v přípravku Nebotruv.

Ramipril

Příznaky

K příznakům spojeným s předávkováním inhibitory ACE může patřit nadměrná periferní vazodilatace (s výraznou hypotenzí, šokem), bradykardie, poruchy elektrolytů a selhání ledvin.

Léčba

Pacienta je třeba důkladně monitorovat, léčba má být podpůrná a symptomatická. Navrhovaná opatření zahrnují primární detoxifikaci (výplach žaludku, podání adsorbentů) a opatření pro obnovu hemodynamické stability, včetně podání agonistů alfa-1 adrenergních receptorů nebo podání angiotenzinu II (angiotenzinamidu). Ramiprilát, aktivní metabolit ramiprilu, se hemodialýzou obtížně odstraňuje z celkového oběhu.

Nebivolol

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. Má mu být kontrolována hladina glukózy v krvi. Vstřebání případných reziduí léku, která mohou být ještě přítomna v gastrointestinálním traktu, lze zabránit výplachem žaludku a podáním aktivního uhlí a laxativ. Může být nutné i umělé dýchání. Bradykardie nebo výrazné vagové reakce mají být léčeny podáním atropinu nebo methylatropinu. Hypotenze a šokový stav mají být léčeny podáním plasmu / náhrad plasmu 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 refrakterních případech lze isoprenalin kombinovat s dopaminem. Pokud se ani tímto způsobem nedosáhne žádoucího účinku, je třeba zvážit intravenózní podání glukagonu v dávce 50–100 µg/kg i.v. Je-li to nutné, tato injekce se aplikuje znovu do jedné hodiny a poté následuje – je-li to nutné – i.v. infuze glukagonu v dávce 70 µg/kg/hod. V krajních případech bradykardie rezistentní na léčbu lze zavést kardiostimulátor.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, inhibitory ACE, jiné kombinace, ATC kód: dosud nepřirazen

Přípravek Nebotruv je kombinací ramiprilu, inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), a nebivololu (ve formě nebivolol-hydrochloridu), vysoce selektivního β_1 -blokátoru s vazodilatační aktivitou zprostředkovanou oxidem dusnatým (NO). Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak ve větší míře než každá z látek samostatně.

Ramipril/Nebivolol

Klinická účinnost a bezpečnost

Otevřená intervenční studie fáze IV (MEIN/22/NeRam-Hyp/001; studie ARTEMISIA) hodnotila účinnost a bezpečnost extemporánní kombinace nebivololu v dávce 5 mg a ramiprilu v dávce 2,5 mg, 5 mg nebo 10 mg u hypertenzních pacientů, jejichž krevní tlak nebyl kontrolován monoterapií nebivololem v dávce 5 mg nebo ramiprilem v dávce 5 mg. Po 12 týdnech léčby poskytla extemporánní kombinace statisticky významné průměrné snížení vsedě měřeného systolického a diastolického krevního tlaku o -19,2 (\pm 8,62) mmHg a -16,3 (\pm 7,99) mmHg, v uvedeném pořadí, oproti výchozí hodnotě (tj. hodnotám naměřeným po 4 týdnech monoterapie buď nebivololem v dávce 5 mg, nebo ramiprilem v dávce 5 mg). Extemporánní kombinace nebivololu v dávce 5 mg a ramiprilu v dávce 2,5 mg, 5 mg nebo 10 mg jednou denně byla bezpečná a dobře tolerovaná a byla v souladu se známým bezpečnostním profilem obou monoterapií.

Ramipril

Mechanismus účinku

Ramiprilát, aktivní metabolit proléčiva ramiprilu, inhibuje enzym dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonyma: angiotenzin konvertující enzym, kinináza II). V plazmě a v tkáních tento enzym katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na aktivní vazokonstrikční látku angiotenzin II a zároveň rozklad aktivního vazodilatátoru bradykininu. Snížená tvorba angiotenzinu II a inhibice rozkladu bradykininu vedou k vazodilataci.

Protože angiotenzin II stimuluje také uvolňování aldosteronu, vyvolává ramiprilát snížení sekrece aldosteronu. Průměrná odpověď na monoterapii inhibitory ACE byla nižší u pacientů černošského

původu (afro-karibské populace) s hypertenzí (obvykle jde o populaci s nízkoreninovou hypertenzí) než u pacientů jiného původu. V klinických studiích zahrnujících kombinovanou terapii však nebyla pozorována snížená účinnost.

Farmakodynamické účinky

Antihypertenzní vlastnosti:

Podání ramiprilu vyvolává výrazné snížení periferní arteriální rezistence. Obecně nedochází k velkým změnám v renálním plazmatickém průtoku ani v glomerulární filtraci. Podávání ramiprilu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku vleže a ve stoje bez kompenzace zvýšením srdeční frekvence.

U většiny pacientů dochází po jednorázovém perorálním podání k nástupu antihypertenzního účinku během 1 až 2 hodin. Maximálního účinku jednorázové dávky je obvykle dosaženo během 3 až 6 hodin po perorálním podání. Antihypertenzní účinek jednorázové dávky obvykle trvá 24 hodin.

Maximální antihypertenzní účinek při kontinuální léčbě ramiprilem je obecně pozorován po 3 až 4 týdnech. Bylo prokázáno, že antihypertenzní účinek přetrvává při dlouhodobé léčbě trvající 2 roky. Náhlé vysazení ramiprilu nevyvolává rychlý a výrazný návrat vzestupu krevního tlaku.

Nebivolol

Mechanismus účinku

Nebivolol je racemát dvou enantiomerů, SRRR-nebivololu (nebo d-nebivololu) a RSSS-nebivololu (nebo l-nebivololu). Kombinuje dva farmakologické účinky:

Je kompetitivním a vysoce selektivním β_1 -blokátorem: tento účinek je přičítán SRRR-enantiomeru (d-enantiomeru).

V důsledku interakce s dráhou L-arginin/oxid dusnatý má vazodilatační vlastnosti.

Farmakodynamické účinky

Jednorázové a opakované dávky nebivololu snižují u normotenzních jedinců i hypertenzních pacientů srdeční frekvenci a krevní tlak v klidu i při zátěži. Antihypertenzní účinek přetrvává i při chronické léčbě.

Při podávání terapeutických dávek nevykazuje nebivolol alfa-adrenergní antagonismus.

Během akutní a chronické léčby nebivololem je u pacientů s hypertenzí systémová vaskulární rezistence snížena.

Navzdory snížení srdeční frekvence může být snížení srdečního výdeje v klidu a při zátěži omezeno v důsledku zvýšení tepového objemu. Klinický význam těchto hemodynamických rozdílů ve srovnání s dalšími β_1 -blokátory nebyl plně objasněn.

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

Experimenty *in vitro* a *in vivo* u zvířat prokázaly, že nebivolol nemá žádnou vnitřní sympatomimetickou aktivitu.

Experimenty *in vitro* a *in vivo* u zvířat prokázaly, že farmakologické dávky nebivololu nemají žádný stabilizující účinek na membrány.

U zdravých dobrovolníků nemá nebivolol žádný významný vliv na maximální výkonnost při zátěži ani na vytrvalost.

Dostupné klinické a předklinické údaje u pacientů s hypertenzí neprokázaly nepříznivý vliv nebivololu na erektilní funkci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Byla provedena jedna bioekvivalenční studie u zdravých dobrovolníků za účelem srovnání přípravku Nebotruv 10 mg/5 mg potahované tablety s oběma samostatnými látkami podávanými jako extemporánní kombinace, studie prokázala bioekvivalenci z hlediska parametrů AUC a C_{max}.

Absorpce

Ramipril se po perorálním podání rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu: maximální plazmatické koncentrace ramiprilu je dosaženo v průběhu jedné hodiny. Na základě vylučování močí

je rozsah absorpce nejméně 56 % a absorpce není významně ovlivněna přítomností potravy v gastrointestinálním traktu. Biologická dostupnost aktivního metabolitu ramiprilátu je po perorálním podání 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %.

Maximální plazmatické koncentrace ramiprilátu, jediného aktivního metabolitu ramiprilu, je dosaženo 2–4 hodiny po podání ramiprilu. Rovnovážného stavu plazmatické koncentrace ramiprilátu po podání obvyklých dávek ramiprilu jednou denně je dosaženo přibližně čtvrtý den léčby.

Oba enantiomery neivololu se po perorálním podání rychle vstřebávají. Vstřebávání neivololu není ovlivněno potravou; neivolol může být podáván s jídlem nebo bez jídla.

Biologická dostupnost neivololu po perorálním podání je v průměru 12 % u jedinců s rychlým metabolismem a je v podstatě úplná u jedinců s pomalým metabolismem. V ustáleném stavu a při stejné dávce je maximální plazmatická koncentrace nezměněného neivololu přibližně 23krát vyšší u jedinců s pomalým metabolismem než u jedinců s rychlým metabolismem.

Při zohlednění nezměněné léčivé látky a aktivních metabolitů, je rozdíl v maximálních plazmatických koncentracích 1,3 až 1,4násobný. S ohledem na variabilitu rychlosti metabolismu má být dávkování neivololu vždy upraveno podle individuálních požadavků každého pacienta: jedinci s pomalým metabolismem mohou proto potřebovat nižší dávky.

Distribuce

Přibližně 73 % ramiprilu se váže na sérové proteiny, v případě ramiprilátu je to přibližně 56 %.

V plazmě jsou oba enantiomery neivololu vázány převážně na albumin.

Vazba na plazmatické proteiny činí 98,1 % u SRRR-neivololu a 97,9 % u RSSS-neivololu.

Biotransformace

Ramipril se téměř úplně metabolizuje na ramiprilát a ester diketopiperazinu, kyselinu diketopiperazinovou a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu.

Neivolol je rozsáhle metabolizován, a to z části na účinné hydroxy-metabolity. Neivolol je metabolizován cestou alicyklické a aromatické hydroxylace, N-dealkylace a glukuronidace; kromě toho vznikají také glukuronidy hydroxy-metabolitů. Metabolismus neivololu skrze aromatickou hydroxylaci podléhá genetickému oxidativnímu polymorfismu závislému na CYP2D6.

Eliminace

Metabolity ramiprilu jsou primárně vylučovány ledvinami.

Pokles plazmatické koncentrace ramiprilátu je vícefázový. Vzhledem k silné saturovatelné vazbě na ACE a pomalé disociaci z enzymu vykazuje ramiprilát prodlouženou terminální eliminační fázi při velmi nízkých plazmatických koncentracích.

Po vícenásobných dávkách ramiprilu podávaných jednou denně byl efektivní poločas ramiprilátu 13–17 hodin při dávkách 5–10 mg a delší při nižší dávce 2,5 mg. Tento rozdíl souvisí se saturovatelnou kapacitou enzymu vázat ramiprilát.

U jedinců s rychlým metabolismem je eliminační poločas enantiomerů neivololu v průměru 10 hodin.

U jedinců s pomalým metabolismem je 3–5krát delší. U jedinců s rychlým metabolismem jsou plazmatické hladiny RSSS-enantiomeru mírně vyšší než hladiny SRRR-enantiomeru. U jedinců s pomalým metabolismem je tento rozdíl větší. U jedinců s rychlým metabolismem je eliminační poločas hydroxy-metabolitů obou enantiomerů v průměru 24 hodin a u jedinců s pomalým metabolismem je přibližně dvakrát delší.

Ustálených plazmatických hladin neivololu je u většiny jedinců (s rychlým metabolismem) dosaženo do 24 hodin a u hydroxy-metabolitů pak do několika dnů.

Jeden týden po podání se 38 % dávky vylučuje močí a 48 % stolicí. Množství nezměněného neivololu vyloučené močí je nižší než 0,5 % dávky.

Linearita/Nelinearita

Plazmatické koncentrace neivololu jsou úměrné dávce v rozmezí 1 až 30 mg. Farmakokinetika neivololu není ovlivněna věkem.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2)

U pacientů s poruchou funkce ledvin je renální exkrece ramiprilátu snižena a renální clearance ramiprilátu je úměrná clearance kreatininu. To má za následek zvýšenou plazmatickou koncentraci ramiprilátu, která klesá pomaleji než u osob s normální funkcí ledvin.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je metabolismus ramiprilu na ramiprilát opožděn kvůli snížené aktivitě jaterních esteráz a plazmatická hladina ramiprilu je u těchto pacientů zvýšená. Maximální koncentrace ramiprilátu se však u těchto pacientů neliší od koncentrace u osob s normální funkcí jater.

Kojení

Po jednorázové perorální dávce ramiprilu nebyla v mateřském mléce zjištěna detekovatelná hladina ramiprilu a jeho metabolitu. Vliv opakovaných dávek však není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech s kombinací nebivolol/ramipril.

Ramipril

Bylo zjištěno, že perorální podání ramiprilu u hlodavců a psů nevykazuje akutní toxicitu. Studie zahrnující chronické perorální podávání byly prováděny na potkanech, psech a opicích. U těchto tří druhů byly zjištěny změny hodnot plazmatických elektrolytů a změny krevního obrazu. Jako projev farmakodynamické aktivity ramiprilu bylo u psů a opic při denních dávkách od 250 mg/kg/den zaznamenáno výrazné zvětšení juxtaglomerulárního aparátu.

Potkani, psi a opice tolerovali denní dávky 2; 2,5 a 8 mg/kg/den bez škodlivých účinků. U velmi mladých potkanů, kterým byla podána jednorázová dávka ramiprilu, bylo pozorováno ireverzibilní poškození ledvin.

Studie reprodukční toxicity u potkanů, králíků a opic neodhalily žádné teratogenní vlastnosti.

Fertilita nebyla narušena ani u samců, ani u samic potkanů.

Podávání ramiprilu samicím potkanů během fetálního období a laktace vedlo u potomstva k nevratnému poškození ledvin (dilataci ledvinové pánvičky) při denních dávkách 50 mg/kg tělesné hmotnosti nebo vyšších.

Rozsáhlé testování mutagenity s použitím několika testovacích systémů neprokázalo mutagenní ani genotoxické vlastnosti ramiprilu.

Nebivolol

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nežádoucí účinky na reprodukční funkce byly zaznamenány pouze při vysokých dávkách, několikanásobně překračujících maximální doporučenou dávku pro člověka (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

- Mikrokrytalická celulóza
- Sodná sůl kroskarmelózy
- Kukuřičný škrob
- Hypromelóza
- Polysorbát 80
- Natrium-stearyl-fumarát

Potah tablety:

OPADRY růžová, u přípravku Nebotruv 2,5 mg/5 mg, složení:

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 400
Červený oxid železitý (E 172)
Karmín (E 120)

OPADRY žlutá, u přípravku Nebotruv 5 mg/5 mg, složení:

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 400
Žlutý oxid železitý (E 172)

OPADRY bílá, u přípravku Nebotruv 10 mg/5 mg, složení:

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou dodávány v OPA/Al/PVC//Al blistrech.

Velikosti balení: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Menarini International Operations Luxembourg S.A., Avenue de la Gare 1, 1611 Luxembourg,
Lucembursko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Nebotruv 2,5 mg/5 mg potahované tablety: 58/094/25-C

Nebotruv 5 mg/5 mg potahované tablety: 58/095/25-C

Nebotruv 10 mg/5 mg potahované tablety: 58/096/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 5. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 5. 2026