

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20130061
Разрешение №	BG1HAKP-51076
Одобрение №	13-07-2020

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кардиостад 5 mg таблетки  
Cardiostad 5 mg tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа небивололов хидрохлорид (*nebivolol hydrochloride*), еквивалентен на 5 mg небиволол (*nebivolol*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа: 167,05 mg лактоза монохидрат (вижте точка 4.4 и 6.1)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Бели, кръгли таблетки с две делителни черти на кръст.

Таблетката може да бъде разделена на четири равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Хипертония

Лечение на есенциална хипертония.

#### Хронична сърдечна недостатъчност

Лечение на стабилна лека до умерена хронична сърдечна недостатъчност в допълнение към основното лечение на пациенти в старческа възраст ( $\geq 70$  години).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Когато се прилага при хипертония

#### Възрастни:

Дозата е една таблетка (5 mg) дневно, за предпочитане по едно и също време на деня. Таблетките могат да се приемат по време на хранене.

Антихипертензивният ефект се проявява след 1-2 седмици от началото на лечението. Понякога оптималният ефект се постига само след четири седмици.

#### *Комбинация с други антихипертензивни средства*

Бета-блокери могат да се използват самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни лекарства. До момента допълнителен антихипертензивен ефект е наблюдаван само при комбинация на Кардиостад 5 mg с хидрохлоротиазид -12,5 mg -25 mg.

#### Пациенти с бъбречна недостатъчност

Препоръчителна доза при пациенти с бъбречна недостатъчност е 2,5 mg дневно. При необходимост, дозата може да бъде повишена до 5 mg.



#### Пациенти с чернодробна недостатъчност

Данните за пациенти с чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция са ограничени. Поради това приложението на Кардиостад 5 mg при тези пациенти е противопоказано (вижте точка 4.3).

#### Старческа възраст

Препоръчителна начална доза при пациенти над 65 години е 2,5 mg дневно. При необходимост дневната доза може да се увеличи до 5 mg. Поради ограничен опит при пациенти над 75-годишна възраст, Кардиостад трябва да се прилага внимателно и пациентите да се проследяват отблизо.

#### Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания при деца и юноши. Ето защо приложението при деца и юноши не се препоръчва.

#### *Когато се прилага при хронична сърдечна недостатъчност (XCH)*

Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност трябва да започне с постепенно увеличение на дозата до постигане на оптималната индивидуална поддържаща доза.

Пациентите трябва да са със стабилна хронична сърдечна недостатъчност, без епизоди на остра недостатъчност през изминалите шест седмици. Препоръчително е лекуващият лекар да има опит при лечението на хронична сърдечна недостатъчност.

При пациенти, които получават сърдечно-съдови лекарства, като диуретици и/или дигоксин и/или АСЕ инхибитори и/или ангиотензин II-антагонисти, дозирането на тези лекарства трябва да не се променя през изминалите две седмици, преди започване на лечение с небиволол.

Дозата се титрира първоначално на интервали 1-2 седмици и според индивидуалната поносимост на пациента по следните стъпки:

1,25 mg небиволол се увеличава на 2,5 mg небиволол еднократно дневно, след това на 5 mg небиволол еднократно дневно и след това на 10 mg небиволол еднократно дневно.

Максималната препоръчителна доза е 10 mg дневно.

При започване на лечението и при всяко повишение на дозата е необходим медицински контрол в продължение на поне 2 часа, за да е сигурно, че клиничното състояние е стабилно (особено по отношение на кръвно налягане, сърдечна честота, проводни нарушения, белези на влошена сърдечна недостатъчност).

Появата на нежелани ефекти може да ограничи приложението на максималната препоръчителна доза при всички пациенти. При необходимост, достигнатата доза трябва да се намали стъпка по стъпка и да се започне отново, когато е възможно.

По време на фазата на титриране, при влошаване на сърдечната недостатъчност или при непоносимост, се препоръчва първо да се намали дозата небиволол или при необходимост да се спре веднага (при тежка хипотония, влошаване на сърдечната недостатъчност с остър белодробен оток, кардиогенен шок, симптоматична брадикардия или AV блок).

Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с небиволол обикновено е продължително.

Не се препоръчва лечението с небиволол да се преустанови внезапно, тъй като това може да доведе до временно влошаване на сърдечната недостатъчност. Ако е необходимо преустановяване на лечението, дозата трябва постепенно да се понижи, като на седмица се намалява наполовина.



#### Пациенти с бъбречна недостатъчност

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност, тъй като повишението при титриране на дозата е индивидуално. Няма опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (серумен креатинин  $\geq 250 \mu\text{mol/l}$ ). Ето защо не се препоръчва приложението на небиволол при тези пациенти.

#### Пациенти с чернодробна недостатъчност

Данните за пациенти с чернодробна недостатъчност са ограничени. Ето защо приложението на Кардиостад при тези пациенти е противопоказано (вижте точка 4.3).

#### Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата, тъй като повишението при титриране на дозата е индивидуално.

#### Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания при деца и юноши. Ето защо приложението при деца и юноши не се препоръчва.

#### *Начин на приложение:*

Таблетката трябва да се поглъща с достатъчно количество течност (например чаша вода).

Таблетката може да се приема с или без храна.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция
- Остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок или епизоди на декомпенсирана сърдечна недостатъчност, налагащи интравенозно приложение на инотропна терапия

Освен това, подобно на другите бета-блокери, Кардиостад е противопоказан при:

- Синдром на болния синусов възел, включително сино-атриален блок
- Втора и трета степен сърдечен блок (без пейсмейкър)
- Анамнеза за бронхоспазъм или бронхиална астма
- Нелекуван феохромоцитом
- Метаболитна ацидоза
- Брадикардия (сърдечна честота  $< 60$  удара/минута преди началото на лечението);
- Хипотония (сistolно артериално налягане  $< 90 \text{ mmHg}$ )
- Тежки нарушения в периферното кръвообращение.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Вижте също точка 4.8.

По принцип за бета-адренергичните антагонисти са в сила следните предупреждения и предпазни мерки при употреба:

#### *Анестезия*

Ако не се преустанови, бета-блокадата намалява риска от аритмии по време на въвеждане в анестезия или интубиране. Когато бета-блокадата се прекъсва при подготовка за оперативна намеса, приложението на бета-блокери трябва да се преустанови поне 24 часа преди това.

Необходимо е внимание при приложението на някои анестетици, които подтискат миокардната функция. За да се предотврати появата на вагусови реакции при тези пациенти, може да се приложи интравенозно атропин.



### *Сърдечно-съдова система*

По принцип бета-адренергичните антагонисти не трябва да се използват при пациенти с нелекувана застойна сърдечна недостатъчност, с изключение на случаите, когато състоянието на пациента е стабилизирано.

При пациенти с исхемична болест на сърцето приложението на бета-адренергичните антагонисти трябва да се преустанови постепенно в продължение на повече от 1-2 седмици. При необходимост през този период се започва заместваща терапия, за да се избегне екзацербация на ангина пекторис. Бета-адренергичните антагонисти могат да индуцират брадикардия: ако честотата на пулса се понижи под 50-55 удара/минута в покой и/или при симптоми, насочващи за брадикардия, дозата трябва да се намали.

Бета-адренергичните антагонисти могат да индуцират брадикардия; ако честотата на пулса се понижи под 50-55 удара/минута в покой и/или при симптоми, насочващи за брадикардия, дозата трябва да се намали.

Бета-адренергичните антагонисти трябва да се използват с внимание при:

- Пациенти с нарушено периферно кръвообращение (болест или синдром на Рейно, интермитентно клаудикацио), тъй като може да настъпи утежняване на тези нарушения;
- При пациенти с I-ва степен сърдечен блок, поради негативния ефект на бета-блокери върху времето на провеждане;
- При пациенти с ангина на Принцметал, тъй като при тях се наблюдава коронарен вазоспазъм, медиран от алфа-рецепторите, които не се блокират. Бета-адренергичните антагонисти могат да увеличат честотата и продължителността на ангиозните пристъпи.

Не се препоръчва комбинирането на небиволол с калциеви антагонисти от верапамил или дилтиаземов тип, с антиаритмици клас I и с централно действащи антихипертензивни лекарства (за повече информация виж точка 4.5).

### *Метаболизъм /Ендокринна система*

Небиволол не повлиява нивата на кръвната глюкоза при пациенти със захарен диабет. По принцип е препоръчително да се внимава при диабетици, тъй като небиволол може да маскира някои от симптомите на хипогликемия (тахикардия, палпитации).

Приложението на бета-блокери при пациенти с хипертиреозидизъм може да маскира симптоми на тахикардия. Внезапното прекъсване на лечението може да засили симптомите.

### *Дихателна система*

Бета-блокери трябва да се прилагат предпазливо при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест, тъй като могат да засилят спазма на дихателните пътища.

### *Други*

Пациенти с анамнеза за псориазис трябва да приемат бета-блокери само след внимателна преценка.

Бета-адренергичните антагонисти могат да засилят чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции.

Започването на лечение на хроничната сърдечна недостатъчност с небиволол изисква редовно проследяване. За дозировка и начин на приложение, виж точка 4.2. Лечението не трябва да се преустановява внезапно, освен ако не е категорично показано. За повече информация, виж точка 4.2.

### *Помощни вещества*

Този лекарствен продукт съдържа лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие** **Фармакодинамични взаимодействия**

За бета-блокери са характерни следните взаимодействия:

##### *Комбинации, които не се препоръчват*

Антиаритмични лекарства клас I (хинидин, хидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон): може да се потенцира ефектът върху атрио-вентрикуларното проводно време и да се усили отрицателният инотропен ефект (виж точка 4.4).

*Калциеви антагонисти от верапамил/дилтиаземов тип:* негативен ефект върху контрактилитета и атрио-вентрикуларната проводимост. Интравенозното приложение на верапамил при пациенти, приемащи бета-блокери, може да доведе до тежка хипотония и атрио-вентрикуларен блок (виж точка 4.4).

Централно-действащи антихипертензивни лекарства (*клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин*): едновременното приложение на централно-действащи антихипертензивни лекарства може да влоши сърдечната недостатъчност чрез понижаване на централния симпатиков тонус (понижаване в сърдечната честота и сърдечния дебит, вазодилатация) (виж точка 4.4). Внезапно преустановяване, особено преди преустановяване на бета-блокери, може да повиши риска от „rebound- хипертония“.

##### *Комбинации, които трябва да се прилагат с внимание:*

Антиаритмични лекарства клас III (амиодарон): може да се потенцира ефектът върху атрио-вентрикуларното проводно време.

*Анестетици – летливи халогени:* едновременното приложение на бета-адренергични блокери и анестетици може да повиши риска от хипотония (виж точка 4.4). По принцип да се избягва внезапното преустановяване на бета-блокери. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът приема Кардиостад.

*Инсулин и антидиабетни лекарствени продукти:* въпреки че небиволол не повлиява нивата на кръвната глюкоза, може да се маскира някои симптоми на хипогликемията (палпитации, тахикардия).

##### *Баклофен (антиспастично лекарство), амифостин (антинеопластичен адювант):*

Вероятно е едновременното им приложение с антихипертензивни лекарствени продукти да повиши рязкото спадане на кръвното налягане, затова дозировката на антихипертензивното средство трябва да бъде подходящо адаптирана.

##### *Комбинации, които трябва да се имат предвид:*

Дигиталисови гликозиди: едновременното приложение може да увеличи атрио-вентрикуларното проводно време. Клиничните изпитвания с небиволол не показват клинични доказателства за взаимодействия. Небиволол не повлиява кинетиката на дигоксин.

*Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин):* едновременното приложение може да увеличи риска от хипотония и не може да се изключи увеличен риск от допълнително влошаване на камерната помпена функция при пациенти със сърдечна недоистатъчност.

*Антипсихотици, антидепресанти (трициклични, барбитурати и фенотиазини):*



Едновременното приложение може да засили хипотензивния ефект на бета-блокери (адитивен ефект).

*Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС):* нямат ефект върху понижаващия кръвното налягане ефект на небиволол.

*Симпатикомиметични лекарства:* едновременното приложение може да противодейства на бета-антагонистичната активност. Бета-блокери могат да доведат до безпрепятствена алфа-адренергичната активност на симпатикомиметиците с алфа- и с бета-адренергична активност (опасност от хипертония, тежка брадикардия и сърдечен блок).

#### Фармакокинетични взаимодействия:

В метаболизирането на небиволол участва изоензима CYP2D6. Ето защо едновременното приложение на вещества, които потискат този ензим, особено пароксетин, флуоксетин, тиоридазин и хинидин, може да доведе до повишени нива на небиволол, свързани с повишен риск от тежка брадикардия и нежелани ефекти.

Едновременното приложение на циметидин повишава плазмените нива на небиволол без да променя клиничния ефект. Приложението на ранитидин не променя фармакокинетиката на небиволол. Двете лекарства може да се предпишат заедно, като небиволол се приема по време на хранене, а антицидът – между две хранения.

Едновременното приложение на небиволол и нитроглицерин води до леко повишение на плазмените нива и на двете лекарства без да променя клиничния ефект. Едновременното приложение на алкохол, фуросемид или хидрохлоротиазид не променя фармакокинетиката на варфарин.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Небиволол притежава фармакологични ефекти, които могат да причинят вредни ефекти при бременност и/или у плода/новороденото. По принцип, бета-адренорецепторните блокери намаляват перфузията на плацентата, което може да доведе до забавен растеж, вътреутробна смърт, аборт или преждевременно раждане. Възможно е да се проявят и нежелани реакции (например хипогликемия и брадикардия) у плода и новороденото. Ако приложението на бета-блокери е наложително, се предпочитат приложението на бета-1 селективни блокери.

Небиволол не трябва да се използва по време на бременност, освен при наличие на категорична необходимост. Ако приложението на небиволол е наистина необходимо, трябва да се проследяват утеро-плацентарния кръвоток и растежа на плода. При наличие на вреден ефект върху бременността или у плода, трябва да се приложи друго лечение. Новороденото трябва внимателно да се проследява. Симптомите на хипогликемия и брадикардия по принцип се очакват в рамките на първите 3 дни.

##### Кърмене

Опитите с животни показват, че небиволол се екскретира в кърмата. Не е известно дали небиволол се екскретира в майчиното мляко при човек. По-голяма част от бета-блокери, най-вече липофилните вещества като небиволол и неговите активни метаболити, преминават в майчиното мляко в различна степен. Ето защо не се препоръчва кърмене по време на приложението на небиволол.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Липсват изпитвания за влиянието върху способността за шофиране и работа с машини.

Фармакодинамични проучвания показват, че небиволол не повлиява психомоторната функция.



шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че в редки случаи могат да възникнат световъртеж или отпадналост.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени отделно за хипертония и за хронична сърдечна недостатъчност поради базови разлики в тези две заболявания.

##### Хипертония

Повечето нежелани лекарствени реакции са с лека до умерена проява. Те са изброени по-долу, класифицирани по системи и органи и подредени по честота на проява.

Система Орган клас	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1,000$ до $\leq 1/100$ )	Много редки ( $\leq 1/10,000$ )	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната система				Ангионевро- тичен оток, свръхчувстви- телност
Психични нарушения		Кошмари, депресия		
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност, парестезия		синкоп	
Зрителни нарушения		Нарушено виждане		
Сърдечни нарушения		Брадикардия, сърдечна недостатъчност, забавена AV проводимост/AV -блок		
Съдови нарушения		Хипотония, (повишаване на) интермитентно клаудикацио)		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	диспнеа	бронхоспазъм		
Стомашно- чревни нарушения	Констипация, гадене, диария	диспепсия, флатуленция, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		пруритус, ерите- матозен обрив	Утежняване на псориазиса	уртикария





Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		импотентност		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	отпадналост, оток			

Освен това при приложението на някои бета-блокери се съобщават и следните нежелани лекарствени реакции: халюцинации, психози, объркване, студени/цианотични крайници, феномен на Рейно, сухота в очите, окуло-мукокутанейна токсичност от практолов тип.

#### *Хронична сърдечна недостатъчност*

Данните за нежелани реакции при пациенти с ХСН са налични от плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 1067 пациенти, приемащи небиволол и 1061 пациенти, приемащи плацебо. В това проучване общо 449 (42,1%) пациенти, приемащи небиволол, съобщават за поне вероятно свързани нежелани реакции, в сравнение с 334 пациенти (31,5%), приемащи плацебо. Най-често докладваните нежелани реакции при пациентите на небиволол са брадикардия и замаяност, като и двете се проявяват при около 11% от пациентите. Честотата при плацебо е съответно 2% и 7%.

За нежеланите реакции е докладвана следната честота (поне вероятно свързани с лечението), които се приемат за специфично значими при лечението на хроничната сърдечна недостатъчност:

- Влошаване на сърдечната недостатъчност – проявява се при 5,8 % от пациентите на небиволол в сравнение с 5,2 % от пациентите на плацебо;
- Постурална хипотония – проявява се при 2,1% от пациентите на небиволол в сравнение с 1,0% от пациентите на плацебо
- Непоносимост към лекарството – проявява се при 1,6% от пациентите на небиволол в сравнение с 0,8% от пациентите на плацебо;
- Атрио-вентрикуларен блок I степен – проявява се при 1,4% от пациентите на небиволол в сравнение с 0,9% от пациентите на плацебо;
- Оток на долните крайници – проявява се при 1,0 % от пациентите на небиволол в сравнение с 0,2 % от пациентите на плацебо.

#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев” № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Липсват данни за предозиране с Кардиостад.

*Симптоми*



Симптоми на предозиране с бета-блокери са: брадикардия, хипотония, бронхоспазъм и остра сърдечна недостатъчност.

### *Лечение*

В случаи на предозиране или свръхчувствителност пациентът трябва да се наблюдава непрекъснато и да се лекува в интензивно отделение. Трябва да се контролират стойностите на кръвната захар. Резорбцията на евентуално останало количество от лекарството в гастроинтестиналния тракт може да се предотврати чрез стомашен лаваж и приложението на активен въглен или лаксативни средства. Може да се наложи и изкуствено дишане. Брадикардията или силно изразените вагусови реакции се лекуват чрез приложението на атропин или метилатропин. При хипотония и шок се прилага плазма или плазмени заместители и при необходимост – катехоламин. На бета-блокиращия ефект може да се противодейства чрез бавно интравенозно приложение на изопреналин хидрохлорид с начална доза около 5 µg/min или добутамин с начална доза 2,5 5 µg/min до достигане на желания ефект. При рефрактерни случаи изопреналин може да се комбинира с допамин. Ако отново не се постигне желания ефект, може да се обмисли интравенозно приложение на 50-100 5 µg/kg i.v. глюкагон и при необходимост да се повтори в рамките на един час, последвано от интравенозна инфузия глюкагон 70 µg/kg/h. В екстремни случаи на брадикардия може да се постави пейсмейкър.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: бета-блокери, селективни, АТС код: C07AB12

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Небиволол е рацемат от два енантиомера, SRRR- небиволол (или d-небиволол) и RSSS-небиволол (или l-небиволол). Небиволол съчетава два фармакологични ефекта:

- Небиволол е конкурентен и селективен бета-рецепторен антагонист: този ефект се дължи на SRRR – енантиомера (d-енантиомера);
- Има леко вазодилатативно действие в резултат на взаимодействие със системата L-аргинин/азотен окис.

Еднократното и многократно приложение на небиволол понижава сърдечната честота и кръвното налягане в покой и при усилие при нормотензивни индивиди и хипертензивни пациенти.

Антихипертензивният ефект се запазва и при продължително лечение.

Небиволол в терапевтични дози е лишен от алфа-антагонистичната активност.

При остро и продължително лечение на хипертоници с небиволол се понижава периферното системно съдово съпротивление. Независимо от понижението на сърдечната честота, благодарение на увеличаването на ударния обем се ограничава намалението на клиничното значение на тези хемодинамични параметри в сравнение с други селективни бета-1 блокери.

При хипертоници, небиволол повишава NO-медиацията отговор на съдовете към ацетилхолин (АцХ), който е понижен при пациенти с ендотелна дисфункция.

#### Клинична ефикасност и безопасност

В плацебо-контролирано проучване за заболяемост и смъртност с 2128 пациенти  $\geq 70$  години (средна възраст 75,2 години) със стабилна хронична сърдечна недостатъчност с или без нарушена левокамерна фракция на изтласкване (LVEF:  $36 \pm 12,3$  %, при следното разпределение: LVEF по-малко от 35% при 56% от пациентите, LVEF между 35% и 45% при 25% от пациентите и LVEF повече от 45% при 19% от пациентите) проследени в продължение средно на 20 месеца, небиволол, добавен към стандартното лечение, сигнификантно удължава времето до проява на смъртен изход или хоспитализация по повод сърдечно-съдови събития (първичен краен изход за ефикасност), като релативният риск намалява с 14% (абсолютно намаление: 4,2%). Намалението на риска се



проявява след 6-ия месец от лечението и се поддържа по време на цялото лечение (средна продължителност: 18 месеца). Ефектът на небиволол е независим от възраст, пол и левокамерна фракция на изтласкване на проучваната популация. Ползите по отношение общата смъртност не достигат сигнификантна разлика в сравнение с плацебо (абсолютно намаление: 2,3 %). Намаление на внезапната сърдечна смърт се наблюдава при пациентите, лекувани с небиволол (4,1 % спрямо 6,6%, релативно намаление с 38%).

Ин витро и ин vivo изследванията с животни показват, че небиволол е лишен от вътрешна симпатикомиметична активност.

Ин витро и ин vivo изследванията с животни показват, че фармакологични дози на небиволол нямат мембрано-стабилизиращо действие.

При здрави доброволци небиволол не оказва значително действие върху максималния физически капацитет и издръжливост.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

И двата енантиомера се абсорбират бързо след перорално приложение. Абсорбцията на небиволол не се повлиява от храната; небиволол може да се приема с или без храна.

### Разпределение

В плазмата, и двата енантиомера на небиволол се свързват главно с албумин. Свързването с плазмените белтъци е 98,1% за SRRR-небиволол и 97,9% за RSSS-небиволол.

### Биотрансформация

Небиволол се метаболизира изцяло, отчасти в активни хидрокси-метаболити. Небиволол се метаболизира чрез алициклична и ароматна хидроксилация, N-деалкилация и глюкоронидизация; в допълнение се образуват глюкорониди на хидрокси-метаболитите.

Метаболизмът на небиволол чрез ароматна дехидроксилация е предмет на CYP2D6 зависим оксидативен полиморфизъм. Бионаличността на небиволол при перорално приложение е средно 12% при пациентите с бърз метаболизъм и почти пълна при пациентите с бавен метаболизъм. При пациентите с бавен метаболизъм пиковите плазмени концентрации на непроменения небиволол са около 23 пъти по-високи в сравнение с пациентите с бърз метаболизъм, отчетени в равновесно състояние и при едни и същи дози. Ако се има предвид сумата от непромененото лекарство плюс активните метаболити, разликата в пиковите плазмени концентрации е около 1,3 до 1,4 пъти.

Поради разликите в скоростта на метаболизиране, дозата небиволол трябва винаги да се съобразява с индивидуалните изисквания на пациента и в този смисъл при пациентите с бавен метаболизъм са необходими по-ниски дози.

При пациентите с бърз метаболизъм, елиминационен полуживот на енантиомерите на небиволол е средно 10 часа. При пациентите с бавен метаболизъм това време е 3-5 пъти по-дълго. При пациентите с бърз метаболизъм плазмените нива на RSSS-енантиомера са малко по-високи от тези на SRRR-енантиомера. При пациентите с бавен метаболизъм тази разлика е по-голяма. При пациентите с бърз метаболизъм елиминационен полуживот на хидрокси-метаболитите на двата енантиомера е около 24 часа, а при пациенти с бавен метаболизъм е около 2 пъти по-дълго.

Равновесните плазмени нива при повечето пациенти (с бърз метаболизъм) се постигат в рамките на 24 часа за небиволол и за няколко дни за хидрокси-метаболитите.

Плазмените концентрации са пропорционални на дозата в рамките на 1-30 mg. Фармакокинетиката на небиволол не се повлиява от възрастта.

### Елиминиране



Една седмица след приложението 38% от дозата се екскретира в урината и 48% във фецеса. Екскретираният непроменен небиволол в урината е по-малко от 0,5% от дозата.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието..

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Повидон К30  
Лактоза монохидрат  
Царевично нишесте, прежелатинизирано  
Кроскармелоза натрий  
Силициев диоксид, колоиден, безводен  
Магнезиев стеарат  
Кросповидон

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

5 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30<sup>0</sup> С.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Таблетките се предлагат в блистери (PVC/Алуминиев блистер).  
Налични опаковки от 28 и 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



20130061

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА  
УПОТРЕБА**

11.02.2013 г. /03.10.2017

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

17.01.2020

