

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № <u>20090358</u>	
Разрешение №	
BG/МА/МР -	
Одобрено на	<u>29-05-2023</u>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Небикор 5 mg таблетки
Nebicor 5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в една таблетка:

Всяка таблетка съдържа небиволол (*nebivolol*) 5 mg, като небиволол хидрохлорид (*nebivolol hydrochloride*) 5,45 mg

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат
За пълния списък на помощните вещества вижте точка.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките са бели, кръгли, двойно-изпъкнали с две делителни черти (на кръст) от едната страна.

Делителните черти позволяват разделянето на таблетката на 4 равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на есенциална хипертония

Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Добавка към стандартната терапия на стабилна средно изразена сърдечна недостатъчност у възрастни пациенти над 70 години.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Есенциална хипертония

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

Антихипертензивният ефект се проявява след 1-2 седмици от началото на лечението. В някои случаи за постигането на оптимален ефект са необходими 4 седмици.

Комбинация с други антихипертензивни средства

Бета-блокери може да бъдат използвани самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства. В настоящия момент допълнителен антихипертензивен ефект е наблюдаван, само при комбинирането на небиволол с хидрохлоротиазид (12,5-25 mg).

Пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност, препоръчаната начална доза е **2,5 mg дневно**.

При необходимост дневната доза може да бъде повишена до 5 mg.



Пациенти с чернодробна недостатъчност

Данните при пациенти с чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция са ограничени. Ето защо, приложението на лекарствения продукт при тези пациенти е противопоказано.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчаната начална доза при пациенти над 65 годишна възраст е 2,5 mg дневно. При необходимост дневната доза може да бъде повишена до 5 mg. Въпреки това, поради ограничения опит при пациенти над 75 годишна възраст, този лекарствен продукт трябва да бъде прилаган с повишено внимание и под строг медицински контрол.

Деца и юноши

Не са провеждани проучвания при деца и юноши. Ето защо, не се препоръчва приложението на продукта при тази група пациенти.

Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Лечението при хронична сърдечна недостатъчност трябва да започне с постепенно повишаване на дозата, до достигането на оптималната поддържаща доза за всеки отделен пациент.

Пациентите трябва да бъдат със стабилна хронична сърдечна недостатъчност, без епизоди на остра недостатъчност през последните 6 седмици. Препоръчва се лечението да бъде провеждано от лекар, имащ опит в лечението на хронична сърдечна недостатъчност.

При пациентите на лечение с други сърдечно-съдови лекарствени продукти, включително диуретици и/или дигоксин и/или АСЕ-инхибитори и/или ангиотензин II-антагонисти, дозата на тези лекарства трябва да бъде стабилизирана през последните две седмици, преди началото на лечението с небиволол.

Титрирането (повишаването) на дозата трябва да става през 1-2 седмичен интервал, в зависимост от индивидуалния отговор и поносимост на пациента, както следва: началната доза от 1,25 mg небиволол трябва да бъде повишена до 2,5 mg небиволол веднъж дневно, след това до 5 mg веднъж дневно и накрая до 10 mg веднъж дневно. Максималната препоръчана доза е 10 mg, веднъж дневно.

Началото на лечението и всяко повишаване на дозата, трябва да става под наблюдението на лекар, притежаващ необходимия опит, за период от най-малко 2 часа, с цел осигуряване на стабилното клинично състояние на пациента (особено по отношение на кръвното налягане, сърдечната честота, проводните нарушения и симптомите на влошаване на сърдечната недостатъчност).

Появата на нежелани ефекти може да не позволи лечението с максималната препоръчана доза при всички пациенти. При необходимост, достигнатата доза може също да бъде постепенно намалена и след това отново повишена, ако е подходящо.

По време на титрационната фаза, в случай на влошаване на сърдечната недостатъчност или при непоносимост, се препоръчва първо понижаване дозата на небиволол, а при необходимост и незабавно преустановяване на приема (в случай на тежка хипотония).



влошаване на сърдечната недостатъчност, остър белодробен оток, кардиогенен шок, симптоматична брадикардия или AV-блок).

Обикновено, лечението на стабилната сърдечна недостатъчност с небиволол е продължително.

Не се препоръчва рязкото преустановяване приема на небиволол, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на сърдечната недостатъчност. При необходимост от преустановяване на лечението, дозата трябва да бъде понижавана постепенно (разделена на половини седмично).

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност, тъй като повишаването на дозата до максималната поносима доза 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 продукта при тези пациенти.

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Данните при пациенти с чернодробна недостатъчност са ограничени. Ето защо, приложението на лекарствения продукт при тези пациенти е противопоказано.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата, тъй като повишаването на дозата до максималната поносима доза е индивидуално.

Деца и юноши

Не са провеждани проучвания при деца и юноши под 18 години. Ето защо, не се препоръчва приложението на продукта при тази група пациенти.

4.3. Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества;
- чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция;
- остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок или епизоди на декомпенсирана сърдечна недостатъчност, изискващи интравенозно инотропно лечение.

Подобно на останалите бета-блокери, небиволол е противопоказан и при:

- синдром на болния синусов възел, включително сино-атриален блок
- втора и трета степен на сърдечен блок (без пейсмейкър)
- анамнеза за бронхоспазъм или бронхиална астма
- нелекуван феохромцитом
- метаболитна ацидоза
- брадикардия (сърдечна честота < 60 удара в минута, преди началото на лечението)
- хипотония (систолично налягане $< 90 \text{ mmHg}$)
- остри периферни нарушения на кръвообръщението.
- комбинации с флоктафенин и султоприд (вж. т.4.5.).



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вж. също точка 4.8. Нежелани лекарствени реакции.

Следните предупреждения и специални мерки важат за бета-адренергичните антагонисти като цяло.

Анестезия

Продължаването на бета-блокадата намалява риска от аритмии по време на въвеждането в анестезия и при интубиране. Ако бета-блокадата бъде прекъсната при подготовка за оперативна интервенция, то приема на бета-блокера трябва да бъде преустановен поне 24 часа преди това.

Необходимо е повишено внимание при приложението на някои анестетици, които водят до потискане функцията на миокарда. За предотвратяване на вагусовите реакции, при тези пациенти може да бъде приложен интравенозно атропин.

Сърдечно-съдова система

По принцип, бета-адренергичните антагонисти не трябва да бъдат прилагани при пациенти с нелекувана застойна сърдечна недостатъчност, освен ако състоянието на пациента не е стабилизирано.

При пациенти с исхемична болест на сърцето, лечението с бета-адренергични антагонисти трябва да бъде преустановявано постепенно, в продължение на повече от 1-2 седмици. При необходимост, по време на този период може да бъде приложено заместващо лечение, с цел предотвратяване екзацербацията (влошаването) на ангина пекторис.

Бета-адренергичните антагонисти може да доведат до появата на брадикардия: необходимо е намаляване на дозата, ако честотата на пулса спадне под 50-55 удара в минута при покой и/или при симптоми, предполагащи наличието на брадикардия.

Бета-адренергичните антагонисти трябва да се прилагат с повишено внимание при следните случаи:

- пациенти с нарушена периферна циркулация (болест или синдром на Рейно, интермитентно накуцване), поради възможност от влошаване на състоянието.
- пациенти с първа степен на сърдечен блок, поради отрицателния ефект на бета-блокери върху проводното време.
- при пациенти с ангина на *Prinzmetal*, поради възможност за появата на коронарен вазоспазъм, медиран от неблокираните алфа-адренорецептори. Бета-адренергичните антагонисти може да повишат честотата и продължителността на ангинозните пристъпи.

Не се препоръчва комбинирането на небиволол с калциеви антагонисти от верапамилон или дилтиаземов тип, с антиаритмици клас I, както и с централно-действащи антихипертензивни средства (вж. също т. 4.5).

Метаболизъм/ендокринна система

Небиволол не повлиява нивата на глюкозата при пациенти с диабет. Въпреки това, е необходимо повишено внимание при пациентите с диабет, тъй като небиволол може да маскира някои от симптомите на хипогликемия (тахикардия, палпитации).

Бета-блокери може да маскират симптомите на тахикардия при хипертиреозидизъм. Рязкото преустановяване на приема може да засили симптомите.

Дихателна система

Поради опасност от повишаване констрикцията на дихателните пътища, небиволол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест.



Други

Пациентите с анамнеза за псориазис трябва да приемат бета-блокери, само след внимателна преценка на състоянието.

Бета-адренергичните антагонисти може да повишат както чувствителността към алергените, така и тежестта на анафилактичните реакции.

Започването на лечението с небиволол при хронична сърдечна недостатъчност изисква редовно проследяване. За дозировката и начина на приложение, вж. точка 4.2. Лечението не трябва да бъде преустановявано изведнъж, освен в случаите на абсолютна необходимост. За допълнителна информация, вж. точка 4.2.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Ето защо, пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lарр-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

Контраиндицирани комбинации

Флоктафенин (НСПВ): бета-блокерите могат да затруднят компенсаторните кардоваскуларни реакции, свързани с хипотензинзия или шок, предизвикани от флоктафенин.

Султоприд(антипсихотик): небиволол не трябва да се прилага съвместно със султоприл поради увеличен риск от вентрикуларна аритмия.

Комбинации, които не са препоръчителни

Антиаритмици от клас I (хинидин, хидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропafenон): възможно е потенциране на ефекта върху атрио-вентрикуларното време на провеждане и усилване на отрицателния инотропен ефект.

Калциеви антагонисти от верапамил/дилтиаземов тип: отрицателен 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 (вж. точка 4.4.)

Централно-действащи антихипертензивни средства (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин): едновременното приложение с централно-действащи антихипертензивни средства може да влоши сърдечната недостатъчност чрез понижение на централния симпатиков тонус (понижение на сърдечната честота и сърдечния обем, вазодилатация) (вж. точка 4.4.). Внезапното преустановяване, особено преди преустановяване на бета-блокера, може да повиши риска от така наречената “ребаунд хипертония”.

Комбинации, които трябва да се прилагат с повишено внимание

Антиаритмични средства от клас III (амиодарон): може да се потенцира ефектът върху атрио-вентрикуларното преводно време.

Анестетици - летливи халогенати: едновременното приложение на бета-адренергични блокери и анестетици може да намали проявата на рефлекторна тахикардия и да повиши риска от хипотония (вж. точка 4.4). По принцип, трябва да се избягва внезапното преустановяване на бета-блокера. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациента приема небиволол.

Инсулин и перорални антидиабетни средства: въпреки, че небиволол не повлиява нивата на кръвната глюкоза, той може да маскира някои от симптомите на хипогликемия (палпитации, тахикардия).



Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

Дигиталисови гликозиди: едновременното приложение може да удължи атрио-вентрикуларното проводно време. Клиничните изпитвания с небиволол не са показали данни за взаимодействие. Небиволол не повлиява кинетиката на дигоксин.

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин): едновременното приложение може да увеличи както риска от хипотония, така и риска от допълнително влошаване на камерната функция при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Антипсихотици, антидепресанти (трициклични, барбитурати и фенотиазини): едновременното приложение може да засили хипотензивният ефект на бета-блокери.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): нямат влияние върху антихипертензивния ефект на небиволол.

Симпатикомиметици: едновременното приложение може да противодейства на бета-антагостичната активност. Бета-блокери може да не противодействат на алфа-адренергичното действие на симпатикомиметиците с алфа- и бета-адренергична активност (опасност от хипертония, тежка брадикардия и сърдечен блок).

Фармакокинетични взаимодействия

Метаболизмът на небиволол се осъществява с помощта на изоензима CYP2D6. Ето защо, едновременното приложение на продукти, които инхибират този ензим, особено пароксетин, флуоксетин, тиоридазин и хинидин, може да доведе до повишаване нивата на небиволол, което е свързано с повишен риск от тежка брадикардия и нежелани ефекти.

Едновременното приложение на циметидин води до повишаване на плазмените нива на небиволол, без промяна на клиничния ефект. Приложението на ранитидин не променя фармакокинетиката на небиволол. Двата продукта може да се комбинират, като небиволол се приема по време на хранене, а антиацидът - между две хранения.

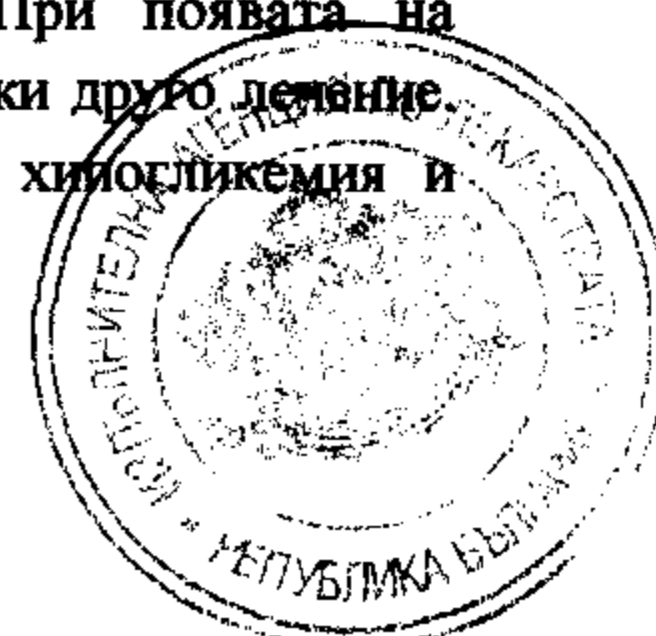
Едновременното приложение на небиволол и никардипин, води до леко повишение на плазмените нива и на двата продукта, без това да повлиява клиничния ефект. Едновременния прием на алкохол, фуросемид или хидрохлоротиазид не променя фармакокинетиката на небиволол. Небиволол не повлиява фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Фармакологичният ефект на небиволол може да доведе до появата на неблагоприятни ефекти по време на бременност за плода и/или новороденото. По принцип, бета-блокери намаляват перфузията на плацентата, което може да доведе до забавяне на растежа, вътреутробна смърт, аборт или преждевременно раждане. Възможна е и появата на нежелани реакции (напр. хипогликемия и брадикардия) у плода и новороденото. Ако приложението на бета-блокери е наложително, се предпочита приложението на бета-1 селективни бета-блокери.

Небиволол не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на абсолютна необходимост. Ако приложението на небиволол е абсолютно необходимо, то е наложително проследяване на утеро-плацентарния кръвоток и растежа на плода. При появата на неблагоприятен ефект върху бременността или у плода, трябва да се приложи друго лечение. Необходимо е внимателно проследяване на новороденото. Симптоми на хипогликемия и брадикардия по принцип може да се очакват в рамките на първите 3 дни.



Кърмене

Проучванията при животни показват, че небиволол се екскретира в кърмата. Не е известно дали небиволол се екскретира в майчиното мляко при човека. Повечето от бета-блокери, особено липофилните, както е небиволол и неговите активни метаболити, преминават в майчиното мляко, макар и в различна степен. Ето защо, не се препоръчва кърмене по време на лечението с небиволол.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Фармакодинамичните проучвания показват, че небиволол не повлиява психомоторната функция. При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, възможността за поява на замаяност и умора.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са представени отделно при хипертония и при хронична сърдечна недостатъчност.

Хипертония

Честотата и системо-органната класификация на нежеланите лекарствени реакции е представена съгласно MedDRA конвенцията, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Повече от съобщаваните нежелани реакции са леки до умерени по тежест

Системо-органна класификация	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Много редки ($< 1/10\ 000$)
Психични нарушения		нощни кошмари, депресия	
Нарушения на нервната система	главоболие, замаяност, парастезии		Припадаък/синкоп
Нарушения на очите		нарушено зрение	
Сърдечни нарушения		брадикардия, сърдечна недостатъчност, забавена AV-проводимост /AV-блок	
Съдови нарушения		Хипотония, (влошаване на) интермитентно клаудикацио	
Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения	диспнея	бронхоспазъм	
Стомашно-чревни нарушения	констипация, гадене, диария	диспепсия, флатуленция,	



		повръщане	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, еритематозен	ангионевротичен оток, влошаване на псориазиса
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		импотентност	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора, оток		

При някои бета-блокери са съобщавани и следните нежелани реакции: халюцинации, психози, объркване, студени/цианотични крайници, феномен на Рейно, сухота в очите, окуло-мукокутанеусна токсичност от практололов тип.

Хронична сърдечна недостатъчност:

Данните за нежелани реакции при пациенти с ХСН са получени от плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 1067 пациенти, приемали небиволол и 1061 пациенти, приемали плацебо. В това проучване, общо 449 (42,1 %) пациенти, приемали небиволол, са съобщили за поне една вероятно свързана нежелана реакция, в сравнение с 334 пациенти (31,5 %), приемали плацебо. Най-често докладваните нежелани реакции при пациентите на небиволол са били брадикардия и замаяност, като и двете реакции са се проявили при около 11 % от пациентите. Честотата при плацебо е била съответно 2% и 7 %.

По-долу е представена честотата на нежеланите реакции (поне вероятно свързани), преценени като клинично значими при лечението на хроничната сърдечна недостатъчност:

- Влошаване на сърдечната недостатъчност, проявяващо се при 5,8 % от пациентите на небиволол в сравнение с 5,2 % от пациентите на плацебо;
- Постурална хипотония, докладвана при 2,1 % от пациентите на небиволол в сравнение с 1,0 % от пациентите на плацебо;
- Лекарствена непоносимост, наблюдавана при 1,6% от пациентите на небиволол в сравнение с 0,8 % от пациентите на плацебо;
- Първа степен атрио-вентрикуларен блок при 1,4 % от пациентите на небиволол в сравнение с 0,9 % от пациентите на плацебо;
- Оток на долните крайници, съобщаван 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 лекарствен 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.: +35928903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Липсват данни за предозиране с небиволол.

Симптоми

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

Лечение

В случай на предозиране или свръхчувствителност, пациентът трябва да бъде под постоянно наблюдение и лечение в интензивно отделение. Необходимо е проследяване стойностите на кръвната захар. Абсорбцията на останалото в стомашно-чревния тракт количество от лекарственото вещество може да бъде предотвратена с помощта на стомашна промивка, прилагането на активен въглен или лаксатив. Може да е необходимо и прилагането на изкуствено дишане. Брадикардията или силно изразените вагусови реакции трябва да се лекуват чрез приложението на атропин или метилатропин. Хипотонията и шока трябва да бъдат повлияни чрез приложението на плазма или плазмени заместители, а при необходимост - катехоламини. На бета-блокация ефект може да се противодейства чрез бавно интравенозно приложение на изопреналин хидрохлорид с начална доза от около 5 µg в минута или добутамин с начална доза от 2,5 µg в минута, до постигането на желания ефект. При рефрактерни случаи изопреналин може да бъде комбиниран с допамин. Ако отново не се постигне желания ефект, може да се обмисли интравенозно приложение на глюкагон в доза 50-100 µg/kg. При необходимост, инжекцията може да бъде повторена в рамките на 1 час, последвано от интравенозна инфузия на глюкагон 70 µg/kg/h. В екстремни случаи, при неповлияваща се брадикардия може да се постави пейсмейкър.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихипертензивни средства, селективни бета-блокери. АТС код: С 07АВ12.

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

- конкурентен и селективен бета-рецепторен антагонизъм, дължащ се на SRRR-енантиомера (l-енантиомера);
- леко вазодилатативно действие в резултат на взаимодействието със системата L-аргинин/азотен окис.

Еднократното и многократно приложение на небиволол понижава сърдечната честота и артериалното налягане в покой и при усилие, както при нормотензивни индивиди, така и при пациенти с хипертония. Антихипертензивният ефект се запазва и при продължително лечение. В терапевтични дози, небиволол е лишен от алфа-адренергичен антагонизъм.

При остро и продължително лечение на пациенти с хипертония, небиволол води до понижаване на системната съдова резистентност. Независимо от понижението на сърдечната честота, намалението на минутния сърдечен обем в покой и при физическа активност се ограничава в резултат на повишението на ударния обем. Клиничното значение на тези хемодинамични параметри в сравнение с други селективни бета-1 блокери, все още не е добре установено.

При пациенти с хипертония, небиволол повишава NO-медириания отговор на съдовете към ацетилхолин, който е понижен при пациенти с ендотелна дисфункция.

В плацебо-контролирано проучване върху заболяемостта и смъртността при 2128



пациенти > 70 години (средна възраст 75,2 години) със стабилна хронична сърдечна недостатъчност с или без нарушена левокамерна фракция на изтласкване (средно LVEF: $36 \pm 12,3\%$, при което 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), проследявани в продължение средно на 20 месеца, небиволол, добавен към стандартното лечение, значително удължава времето до появата на смъртен изход или хоспитализация по повод сърдечно-съдови нарушения (първична крайна точка за ефикасност), при 14% понижение на относителния риск (абсолютно понижение: 4,2 %). Това понижение на риска се проявява след 6-ия месец от лечението и се поддържа по време на целия период на лечение (средна продължителност: 18 месеца). Ефектът на небиволол не е бил зависим от възрастта, пола и левокамерната фракция на изтласкване на проучваната популация. Благоприятният ефект по отношение на общата смъртност не е достигал статистическа значимост в сравнение с плацебо (абсолютно понижение: 2,3%).

При пациентите на лечение с небиволол е наблюдавано понижение на внезапната сърдечна смъртност (4,1% спрямо 6,6%, относително понижение с 38%).

In vitro и *in vivo* проучванията при животни са показали, че небиволол е лишен от вътрешна симпатикомиметична активност.

In vitro и *in vivo* проучванията при животни са показали, че фармакологичните дози на небиволол нямат мембрано-стабилизиращо действие.

При здрави доброволци, небиволол не повлиява в значителна степен максималния физически капацитет или 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.

Метаболизъм:

Небиволол се метаболизира екстензивно, отчасти до активни хидрокси-метаболити. Небиволол се метаболизира чрез алициклично и ароматно хидроксилиране, N-деалкилиране и глюкуронидиране; освен това се образуват и глюкурониди на хидрокси-метаболитите. Метаболизмът на небиволол чрез ароматно дехидроксилиране е предмет на CYP2D6-зависим оксидативен полиморфизъм. Бионаличността на небиволол при перорално приложение е 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 тези при пациентите с бърз метаболизъм, отчетени при стационарно състояние и едни и същи дози. Ако се има предвид сумата от непроменения небиволол и активните метаболити, разликите в пиковите плазмени концентрации са около 1,3-1,4 пъти. Поради различията в скоростта на метаболизиране, дозата на небиволол, винаги трябва да бъде съобразявана с индивидуалните нужди на пациента: пациентите с бавен метаболизъм се нуждаят от по-ниски дози.

При пациентите с бърз метаболизъм, времето на полуелиминиране 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 малко по-голяма. При пациентите с бърз метаболизъм времето на полуелиминиране на хидрокси-



метаболитите на двата енантиомера е около 24 часа, а при пациентите с бавен метаболизъм около 2 пъти по-продължително.

При повечето индивиди (с бърз метаболизъм), стационарни плазмени нива се достигат в рамките на 24 часа за небиволол и в рамките на няколко дни за хидрокси-метаболитите.

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

Разпределение:

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

Елиминирание:

Една седмица след приложението, 38 % от дозата се екскретира в урината, а 48 % чрез фекалиите. Екскретираният непроменен небиволол в урината е по-малко от 0,5 % от приетата доза.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните проучвания за генотоксичност и карциногенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат

Кросповидон тип А

Полоксамер 188

Повидон К-30

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години от датата на производство

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 30°C .

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

10 таблетки в блистер от PVC/Al.

3 блистера заедно с листовка в картонена кутия

15 таблетки в блистер от PVC/Al.

2 блистера заедно с листовка в картонена кутия

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

АДИФАРМ ЕАД

бул. Симеоновско шосе № 130

София 1700, България

8. НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № : 20090358

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

11.08.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май, 2023г.

