

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Небиволол Актавис 5 mg таблетки
Nebivolol Actavis 5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg небиволол (neбиволол), като небиволол хидрохлорид (neбиволол hydrochloride) 5,45 mg.

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
Всяка таблетка съдържа 192,4 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Кръгли, бели, изпъкнали таблетки с диаметър 9 mm, с две кръстосани черти от едната страна и маркировка "N5" от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на есенциална хипертония.

Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Лечение на стабилна лека до умерена хронична сърдечна недостатъчност в допълнение към стандартната терапия при пациенти в старческа възраст (> 65 години).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония

Възрастни

Дозата е по 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.

Обикновено оптимален ефект се постига само след около 4 седмици.

Комбинация с други антихипертензивни лекарства

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 небиволол 5 mg с хидрохлоротиазид 12,5-25 mg

Пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност, препоръчителната начална доза е 5 mg дневно. При необходимост дневната доза може да се повиши до 5 mg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20070092
BG/MAMP-44611/14-02-2019
Разрешение №
BG/MAMP-53417/04-07-2012
Одобрение №



Пациенти с чернодробна недостатъчност

Данните за пациенти с чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция са ограничени. Поради това лечението с небиволол е противопоказано при тази група пациенти.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчителната начална доза при пациенти над 65 годишна възраст е 2,5 mg дневно. При необходимост дневната доза може да се повиши до 5 mg. Поради ограничен опит при пациенти над 75 години, се изисква повишено внимание и непосредствен медицински контрол.

Педиатрична популация:

Не са провеждани проучвания при деца и юноши. Поради това приложението при деца и юноши под 18 години не се препоръчва.

Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

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

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

При пациенти, които получават лекарства, оказващи влияние върху сърдечно-съдовата система, като диуретици и/или дигоксин и/или АСЕ инхибитори и/или ангиотензин II антагонисти, дозата на тези лекарства трябва да не е променяна през последните две седмици, преди започване на лечението с небиволол.

Дозата трябва да се титрира първоначално на интервали от 1-2 седмици в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента на следните етапи: 1,25 mg небиволол се повишава 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 еднократно дневно.

При започване на лечението и при всяко повишаване 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 артериално налягане, сърдечна честота, проводни нарушения, белези на влошена сърдечна недостатъчност).

Проявата 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 е препоръчително лечението с небиволол да се преустановява внезапно, тъй като това може да доведе до временно влошаване на сърдечната недостатъчност. Ако е необходимо преустановяване на лечението, дозата трябва да се понижава постепенно, 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 при титриране на дозата повишението ѝ до максималната поносима доза е безопасно.



Няма опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (серумен креатинин $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Поради това не се препоръчва приложението на небиволол при тези пациенти.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Данните за пациенти с чернодробна недостатъчност са ограничени. Поради това лечението с небиволол е противопоказано при тази група пациенти.

Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата, тъй като повишението при титриране на дозата до максималната поносима доза е индивидуално.

Педиатрична популация:

Не са провеждани проучвания при деца и юноши. Поради това приложението при деца и юноши не се препоръчва.

Начин на приложение

Таблетката трябва да се поглъща с достатъчно количество течност (напр. чаша вода).
Таблетките могат да бъдат приемани със или без храна.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното 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, Небиволол Актавис е противопоказан при:

- Синдром на болния синусов възел (SS-синдром), включително синоатриален (SA) блок;
- AV-блок II-ра и III-та степен (без поставен пейсмейкър);
- Анамнеза за бронхоспазм или бронхиална астма;
- Нелекуван феохромоцитом;
- Метаболитна ацидоза;
- Брадикардия (сърдечна честота < 60 удара/минута преди началото на лечението);
- Хипотония (систолично артериално налягане $< 90 \text{ mmHg}$);
- Тежки нарушения в периферното кръвообращение.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вижте също и точка 4.8.

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

Анестезия

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

Необходимо е внимание при приложението на някои анестетици, които потискат 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-блокери не трябва да се използват при пациенти с нелекувана засяйна сърдечна недостатъчност (CHF), с изключение на случаите, когато състоянието на пациента е стабилично.



При пациенти с исхемична болест на сърцето, приложението на бета-блокери трябва да се преустановява постепенно, в продължение на повече от 1-2 седмици. При необходимост в този период се започва заместителна терапия, за да се избегне обостряне на стенокардната симптоматика.

Бета-блокери могат да предизвикат брадикардия. Поради това при понижаване на сърдечната честота под 50-55 удара/минута в покой и/или при симптоми, насочващи за брадикардия, дозата трябва да се понижи.

Бета-блокери трябва да се използват внимателно при:

- Пациенти с нарушена периферно съдова циркулация (болест или синдром на Raynaud, клаудикацио интермитенс), поради възможност от влошаване на симптоматиката;
- При пациенти с AV блок I-ва степен, поради възможност за допълнително потискане на проводимостта;
- При пациенти с вариантна ангина (ангина на Prinzmetal), тъй като при тях се наблюдава коронарен вазоспазм, медиран от алфа-рецепторите, които не са блокирани. Бета-блокери могат да увеличат честотата и продължителността на ангинозните пристъпи при тези пациенти.

По принцип не се препоръчва комбинирането на небиволол с калциеви антагонисти от верапамил или дилтиазем тип с антиаритмици от клас I и с централно действащи антихипертензивни лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Метаболизъм/Ендокринна система

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

Приложението на бета-блокери може да маскира симптоматичната тахикардия при пациенти с хипертиреоидизъм. Внезапното прекъсване на лечението може да засили тази симптоматика.

Дихателна система

Бета-блокери трябва да се прилагат предпазливо при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест, тъй като могат да провокират или засилят наличния бронхоспазм.

Други

Приложението на бета-блокери при пациенти с анамнеза за псориазис трябва да става само след внимателна преценка.

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

Започването на лечение на хронична сърдечна недостатъчност с небиволол изисква редовно проследяване. За дозировка и начин на приложение вж. точка 4.2. Лечението не трябва да се преустановява внезапно, освен ако не е категорично показано (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна мальабсорбция трябва да приемат това лекарство.

Натрий

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



4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

По принцип за бета-блокери са характерни следните взаимодействия:

Комбинации, които не се препоръчват

Антиаритмични лекарствени продукти от клас I (quinidine, hydroquinidine, cibenzoline, flecainide, disopyramide, lidocaine, mexiletine, propafenone), тъй като може да настъпи потенциране на ефекта им върху атрио-вентрикуларната проводимост и повишаване на отрицателния инотропен ефект (вж. точка 4.4).

Калциеви антагонисти от верапамил или дилтиаземов тип, поради негативният им 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).

Антихипертензивни продукти с централно действие (clonidine, guanfacin, moxonidine, methyl dopa, rilmenidine): едновременното им приложение може да влоши сърдечната недостатъчност чрез централно потискане на симпатиковия тонус (понижаване на сърдечната честота и сърдечния дебит, вазодилатация) (вж. точка 4.4). При внезапно прекъсване на продължително лечение с тези продукти, особено ако това става преди спиране на приложението на бета-блокери, съществува риск от развитие на "rebound хипертония".

Комбинации, които трябва да се използват с повишено внимание

Клас III антиаритмични лекарствени продукти (amiodaron): може да се потенцират ефектите им върху предсърдно-камерната проводимост.

Анестетици - летливи халогени: едновременното приложение на бета-блокери и анестетици може да намали рефлекторната тахикардия и да повиши риска от хипотония (вж. точка 4.4).

Основно правило е да се избягва внезапно прекъсване на приложението на бета-блокери. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът приема небиволол.

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

Баклофен (антиспастичен продукт), *амифостин* (детоксикиращо средство при антинеопластично лечение): едновременното приложение с антихипертензивни продукти засилва понижаването на артериалното налягане. Поради това, дозата на антихипертензивния медикамент, трябва да бъде съответно коригирана.

Комбинации, които трябва да се имат предвид

Дигиталисови гликозиди: едновременното приложение на дигиталисови продукти и бета-блокери може да увеличи атрио-вентрикуларното време на провеждане. Клиничните изпитвания с небиволол не дават клинични доказателства за взаимодействия. Небиволол не повлиява кинетиката на дигоксин.

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин): едновременното им приложение може да повиши риска от хипотония, като не може да се изключи и риск от допълнително влошаване на помпената функция на сърцето при пациенти със сърдечна недостатъчност.

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

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): не оказват ефект върху артериалната кръвна налягане ефект на небиволол.



Симпатикомиметични лекарствени продукти: могат да противодействат на ефектите на бета-адренергичните антагонисти. Бета-блокери могат да доведат до безпрепятствена алфа-адренергична активност на симпатикомиметиците с едновременна алфа- и бета-адренергична активност (опасност от хипертония, тежка брадикардия и сърдечен блок).

Фармакокинетични взаимодействия

Тъй като в метаболизирането на небиволол участва изоензима CYP2D6, едновременното приложение на субстанции инхибиращи този ензим (paroxetine, fluoxetine, thioridazine, quinidine) може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на небиволол, което е свързано с повишен риск от развитие на ексцесивна брадикардия и поява на нежелани реакции.

Едновременното приложение на циметидин повишава плазмените концентрации на небиволол, без да променя клиничния ефект. Приложението на ранитидин не променя фармакокинетиката на небиволол. Те могат да се употребяват заедно, като небиволол се приема по време на хранене, а антиацидът между две хранения.

Едновременното приложение на небиволол и никардипин води до леко повишаване на плазмените концентрации и на двата лекарствени продукта, без да се повлиява клиничният им ефект.

Едновременното приложение 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

Небиволол притежава фармакологични ефекти, които могат да окажат вредни ефекти върху бременността и/или върху плода/новороденото. По принцип бета-блокерите намаляват перфузията на плацентата, което може да доведе до забавено развитие, интраутеринна смърт на плода, аборт или преждевременно раждане. Освен това е възможно да се проявят и нежелани реакции като хипогликемия и брадикардия у плода и новороденото. Ако приложението на бета- блокер е наложително, за предпочитане е приложението на бета₁-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 плода, трябва да се приложи друго алтернативно 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 са показали, че небиволол се излъчва в кърмата. Не е известно дали небиволол се екскретира в майчиното мляко при хората. По-голямата част от бета-блокерите, най-вече липофилните, като небиволол и неговите активни метаболити, преминават в майчиното мляко в различна степен. Поради това 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 5 mg не повлиява психомоторната функция. При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че в редки случаи могат да се появят световъртеж и отпадналост.

4.8. Нежелани лекарствени реакции



Нежеланите лекарствени реакции са изброени по отделно за хипертония и за хронична сърдечна недостатъчност, поради базови различия при тези две заболявания.

Хипертония

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

Системно-органична класификация	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Много редки ($\leq 1/10000$)	С неизвестна честота
<i>Нарушения на имунната система</i>				Ангионевротичен оток, свръхчувствителност
<i>Психични нарушения</i>		Кошмари, депресия		
<i>Нарушения на нервната система</i>	Главоболие, световъртеж, парестезии		Синкоп	
<i>Нарушения на очите</i>		Нарушено зрение		
<i>Сърдечни нарушения</i>		Брадикардия, сърдечна недостатъчност, забавена AV проводимост/ AV блок		
<i>Съдови нарушения</i>		Хипотония, (влошаване на) интермитентно клаудикацио		
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Диспнея	Бронхоспазъм		
<i>Гастро-интестинални нарушения</i>	Констипация, гадене, диария	Диспепсия, флатуленция, повръщане		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		Пруритус, еритематозен обрив	Утежняване на псориазис	Уртикария
<i>Нарушения на репродуктивната система и гърдата</i>		Импотентност		
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	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-мукокутанна токсичност от практололов тип.

Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Данните за нежелани реакции при пациенти с ХСН са налични от плацебо-контролирана клинично проучване, включващо 1067 пациенти, приемащи небиволол и 1067 пациенти, приемащи плацебо. В това проучване общо 449 (42,1%) пациенти, приемащи небиволол, съобщават за поне вероятно свързани нежелани реакции, в сравнение с 33 пациенти, приемащи плацебо. Най-често докладваните нежелани реакции при пациенти на небиволол са:



брадикардия и замаяност, като и двете се проявяват при около 11% от пациентите. Честотата при плацебо е съответно 2% и 7%.

Следната честота е докладвана за нежеланите реакции (поне вероятно свързани с лечението), които се приемат за специфично значими при лечението на хронична 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 продукта - 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.: 02 8903417 , уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Липсват данни за предозиране с небиволол таблетки.

Симптоми

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

Лечение

В случай на предозиране, пациентът трябва да се наблюдава непрекъснато в условията на интензивна терапия. Необходимо е да се контролират стойностите на кръвната захар. Резорбцията на евентуалното останало количество от медикамента в гастро-интестиналния тракт може да се предотврати чрез стомашен лаваж и приложение на активен въглен или лаксативни средства. При необходимост се провежда изкуствена белодробна вентилация. Брадикардията или силно изразените вагусови реакции се лекуват чрез приложение на атропин или метилатропин. При хипотония и шок се вливат плазма или плазмени заместители и при необходимост катехоламини. На бета-блокиращия ефект може да се противодейства чрез бавно интравенозно проложение на изопреналин хидрохлорид с начална доза около 5 µg/min или добутамин с начална доза 2,5 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 µg/kg глюкагон и при необходимост да се повтори в рамките на един час, последвано от интравенозна инфузия на глюкагон 70 µg/kg/h. В екстремни случаи на брадикардия може да се наложи поставяне на временен пейсмейкър.

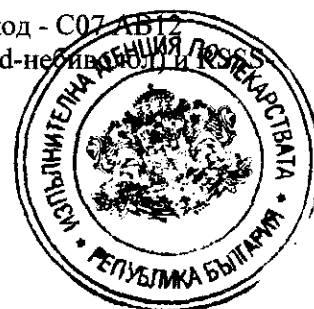
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета-блокиращи агенти, селективни, АТС код - C07 AB12
Небиволол е рацемична смес от два енантиомера, SRRR-небиволол (или d-небиволол) и RRRR-небиволол (или L-небиволол).

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Небиволол съчетава два фармакологични ефекта:



- конкурентен и селективен бета-рецепторен антагонистичен ефект. Този ефект се дължи на SRRR-енантиомера (d-енантиомера);
- проявява слабо вазодилативно действие в резултат на взаимодействие със системата L-аргинин/азотен окис.

Клинична ефикасност и безопасност

Еднократно и многократно приложение на небиволол понижава сърдечната честота и артериалното налягане в покой и при усилие при нормотензивни индивиди и хипертензивни пациенти. Антихипертензивният ефект се запазва и при продължително лечение.

В терапевтични дози небиволол е лишен от алфа-антагонистична активност.

При остро и продължително лечение на хипертоници с небиволол се понижава периферното системно съдово съпротивление. Благодарение на увеличаване на ударния обем, независимо от намаляване на сърдечната честота, се ограничават намалението на минутния сърдечен обем в покой и при движение. Все още не е добре установено клиничното значение на тези хемодинамични параметри в сравнение с други селективни бета₁-блокери.

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

В плацебо-контролирано проучване за заболяемост и смъртност с 2128 пациенти ≥ 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 (първична крайна точка за ефикасност), като релативният риск намалява с 14% (абсолютно намаление: 4,2%). Намалението на риска се проявява след 6-тия месец от началото на 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 на 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%).

In vitro и *in vivo* изследвания върху животни показват, че небиволол е лишен от вътрешна симпатикомиметична активност.

In vitro и *in vivo* изследвания върху животни показват, че във фармакологични дози той няма мембрано-стабилизиращо действие.

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

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

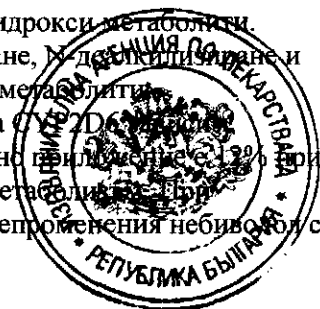
И двата енантиомера се абсорбират бързо след перорално приложение. Абсорбцията на небиволол не се повлиява от храната. Той може да се приема с или без храна.

Разпределение

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

Биотрансформация

Небиволол се подлага на екстензивен метаболизъм, отчасти в активни хидроксидни метаболити. Небиволол се метаболизира чрез алициклично и ароматно хидроксилиране, N-деалкилиране и глюкуронизиране; допълнително се образуват глюкурониди и хидроксидни метаболити. Метаболизмът на небиволол чрез ароматно дехидроксилиране е обект на генетичен 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 пациентите с бърз метаболизъм, отчетени в steady-state състояние и при едни и същи дози. Ако се имат предвид сумата от непромененото лекарство плюс активните метаболити, разликите в пиковите плазмени концентрации е около 1,3-1,4 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, времето на 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 малко по-голяма. При пациентите с бърз метаболизъм, времето на полуживот на хидроксиметаболитите на двата енантиомера е около 24 часа, а при пациентите с бавен метаболизъм е около 2 пъти по-дълго. Плазмени нива в steady-state при повечето пациенти (тези с бърз метаболизъм), се постига в рамките на 24 часа за небиволол и за няколко дни за хидроксиметаболитите.

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 приетата доза.

Линейност/нелинейност

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за генотоксичност и за канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Кроскармелоза натрий
Макрогол 6000
Лактоза монохидрат

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Без специални условия на съхранение.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

По 10 таблетки в блистер от PVDC/AL фолио. По 3 блистера в картонена кутия.
По 14 таблетки в блистер от PVDC/AL фолио. По 2 блистера в картонена кутия.
По 28 таблетки в опаковка за таблетки от HDPE.
По 30 таблетки в опаковка за таблетки от HDPE.



6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. "Люба Величкова" № 9
1407 София
България

8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПАРАЛЕЛЕН ВНОС

"Беста Мед" ЕООД, ул. „Кънчо Скорчев“ №8, 5350 Трявна, България

9. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20070092

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

Дата на първо разрешаване: 09.10.2007 г.

Дата на последно подновяване: 12.11.2012 г.

11. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05.01.2021

