

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100835
Разрешение №	
BG/MA/MP -	68803 12-05-2025
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неволен 5 mg таблетки
Nevolen 5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg небиволол (*nebivolol*), еквивалентен на 5,45 mg небивололов хидрохлорид (*nebivolol hydrochloride*).

Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 143,48 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки, с две перпендикулярно пресичащи се делителни черти от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на четири равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Небиволол е показан при възрастни за лечение на:

- есенциална хипертония;
- стабилна, лека до умерена хронична сърдечна недостатъчност, в допълнение към стандартната терапия при пациенти в старческа възраст (≥ 70 години).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония

Възрастни

Дозата е една таблетка (5 mg) дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден.

Таблетките могат да се приемат по време на хранене.

Антихипертензивният ефект се проявява до 1-2 седмици след започване на лечението.

Оптималният ефект обикновено се постига само след 4 седмици.

Комбинация с други антихипертензивни лекарства

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

Пациенти с бъбречна недостатъчност



При пациенти с бъбречна недостатъчност, препоръчителната начална доза е 2,5 mg дневно. При необходимост, дневната доза може да се увеличи до 5 mg.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Данните за пациенти с чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция са ограничени. Поради това, употребата на небиволол от тези пациенти е противопоказана.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчителната начална доза при пациенти над 65 годишна възраст е 2,5 mg дневно. Ако е необходимо, дневната доза може да бъде увеличена до 5 mg. Поради ограничен опит, приложението при пациенти над 75 години трябва да бъде с повишено внимание, като пациентите трябва да се проследяват отблизо.

Педиатрична популация

Употребата на небиволол при деца и юноши под 18 години не се препоръчва, поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността на лекарствения продукт.

Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност трябва да започне с постепенно увеличаване на дозата до постигане на оптималната индивидуална поддържаща доза. Пациентите трябва да са със стабилна хронична сърдечна недостатъчност, без епизоди на остра недостатъчност през предходните 6 седмици. Препоръчително е лекуващият лекар да има опит при лечението на хроничната сърдечна недостатъчност.

При пациенти, които са на лечение със сърдечно-съдови лекарства като диуретици и/или дигоксин и/или АСЕ инхибитори и/или ангиотензин-II-антагонисти, дозирането на тези лекарства трябва да бъде стабилизирано през предходните две седмици, преди започване на лечението с небиволол.

Титрирането на дозата трябва да се извършва на интервали от 1-2 седмици, в зависимост от толерантността на пациента, по следните стъпки: 1,25 mg небиволол да се увеличи до 2,5 mg небиволол веднъж дневно, а след това до 5 mg веднъж дневно и после до 10 mg веднъж дневно. Максималната препоръчителна доза е 10 mg небиволол веднъж дневно.

Започване на лечението и всяко увеличение на дозата трябва да се извършва под наблюдение на лекар в продължение на поне 2 часа, за да е сигурно, че клиничното състояние (особено по отношение на кръвно налягане, сърдечна честота, проводни нарушения и симптоми на влошаване на сърдечната недостатъчност) остава стабилно.

Наличието на нежелани реакции може да ограничи приложението на максималната препоръчителна доза при всички пациенти. При необходимост, достигнатата доза може да се намали стъпка по стъпка и постепенно увеличаване да се започне отново, когато е възможно.

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

Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с небиволол обикновено е продължителен процес.

Не е препоръчително лечението да бъде прекратявано 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 е необходима корекция на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност, тъй като титрирането 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, употребата на небиволол при тези пациенти не се препоръчва.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Данните за пациенти с чернодробна недостатъчност са ограничени. Ето защо, приложението на небиволол е противопоказано.

Пациенти в старческа възраст

Няма нужда да се коригира дозата, тъй като титрирането до максималната поносима доза е индивидуално.

Педиатрична популация

Небиволол не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години, поради липсата на достатъчно данни за безопасността и ефикасността на продукта при тези пациенти.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетките могат да бъдат приемани по време на хранене, както и независимо от приема на храна.

Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (например чаша вода).

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, изискваща интравенозна инотропна терапия.

В допълнение, подобно на останалите бета-блокери, небиволол е противопоказан при:

- синдром на болния синусов възел, включително сино-атриален блок;
- втора или трета степен сърдечен блок (без пейсмейкър);
- анамнеза за бронхоспазм и 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

Следните предупреждения и предпазни мерки важат за бета-адренергичните антагонисти като цяло (вж. също точка 4.8).

Анестезия

Продължаване на бета-блокадата намалява риска от аритмии по време на въвеждане в анестезия и интубиране. Ако бета-блокадата се прекъсне при подготовка за операция, приемането на бета-адренергичен антагонист трябва да бъде преустановено поне 24 часа преди това. Трябва да се внимава при приложението на някои анестетици, като например циклопропан, етер или трихлоретилен, които причиняват миокардна депресия. Интравенозно приложен атропин може да предотврати появата на вагусови реакции.

Сърдечно-съдова система

По принцип, бета-адренергични антагонисти не трябва да се използват при пациенти с нелекувана застойна сърдечна недостатъчност, докато състоянието им не се стабилизира.



При пациенти с исхемична болест на сърцето, лечението с бета-адренергични антагонисти трябва да бъде прекратено постепенно, т.е. в продължение на повече от 1-2 седмици. При необходимост, през този период се започва заместваща терапия, за да се избегне влошаване на ангина пекторис.

Бета-адренергичните антагонисти могат да причинят брадикардия: ако честотата на пулса се понижи под 50-55 удара в минута в покой и/или пациентът прояви симптоми на брадикардия, дозата трябва да бъде намалена.

Бета-адренергичните антагонисти трябва да бъдат използвани внимателно при:

- пациенти с нарушено периферно кръвообращение (болест или синдром на Рейно, интермитентно накуцване), тъй като те могат да се усложнят;
- пациенти със сърдечен блок I-ва степен, поради негативния ефект на бета-блокери върху времето на провеждане;
- пациенти с ангина на Принцметал, поради предизвиканата от алфа-рецепторите констрикция на коронарната артерия. Бета-адренергичните антагонисти могат да увеличат броя и продължителността на ангинозните пристъпи.

Метаболизъм/Ендокринна система

Небиволол не повлиява нивата на глюкозата при пациенти с диабет. Все пак трябва да се внимава при пациенти с диабет, тъй като небиволол може да маскира определени симптоми на хипогликемия (тахикардия, сърцебиене). Бета-блокери могат допълнително да увеличат риска от тежка хипогликемия, когато се използват едновременно със сулфонилурейни производни. Пациентите с диабет трябва да бъдат съветвани да следят внимателно нивата на кръвната захар. (вижте точка 4.5).

Дихателна система

При пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), бета-адренергични антагонисти трябва да се използват предпазливо, тъй като могат да засилят спазъма на дихателните пътища.

Други

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

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

Започването на лечение на хронична сърдечна недостатъчност с небиволол изисква постоянно наблюдение. За дозировка и начин на приложение, вижте точка 4.2. Лечението не бива да се прекъсва внезапно, освен ако не е категорично показано (вж. точка 4.2).

Комбинацията на небиволол с калциеви антагонисти от типа на верапамил или дилтиазем, с клас I антиаритмици и с централно действащи антихипертензивни лекарствени средства не е препоръчителна (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, *Lapp* - лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

По принцип за бета-адренергичните антагонисти са характерни следните взаимодействия:

Непрепоръчителни комбинации



Клас I антиаритмици (хинидин, хидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон): може да се потенцира ефектът върху атрио-вентрикуларното време за провеждане и да се усили негативният инотропен ефект (вж. точка 4.4).

Калциеви антагонисти от типа на верапамил или дилтиазем: негативно влияние 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 (AV-блок) (вж. точка 4.4).

Централно действащи антихипертензивни лекарства (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин): едновременното приложение на централнодействащи антихипертензивни лекарства може да влоши сърдечната недостатъчност чрез понижаване на централния симпатиков тонус (понижаване на сърдечната честота и сърдечния дебит, вазодилатация) (вж. точка 4.4).

Внезапно спиране на лекарствата, особено преди преустановяване употребата на бета-блокери, може да увеличи риска от “*rebound* - хипертония”.

Комбинации, при които трябва да се внимава

Клас III антиаритмични средства (амиодарон): може да се потенцира ефектът върху атрио-вентрикуларното време за провеждане.

Анестетици – летливи халогенати: едновременната употреба на бета-адренергични антагонисти и анестетици може да намали проявата на рефлекторна тахикардия и да увеличи риска от хипотония (вж. точка 4.4). Като правило, избягвайте внезапното прекъсване на лечение с бета-блокери. Анестезиологът трябва да бъде уведомен, ако пациентът приема небиволол.

Инсулин и перорални антидиабетни лекарства: въпреки че небиволол не повлиява нивото на глюкозата, съпътстващата употреба може да маскира някои симптоми на хипогликемия (сърцебиене, тахикардия). Едновременната употреба на бета-блокери със сулфонилурейни производни може да повиши риска от тежка хипогликемия. (вижте точка 4.4).

Баклофен (антиспастично лекарство), амифостин (антинеопластично помощно средство): едновременното приложение с антихипертензивни лекарства може да допринесе за по-бързо спадане на кръвното налягане, поради което се налага да се съобразява дозата на антихипертензивното лекарство.

Комбинации, които трябва да се имат предвид

Дигиталисови гликозиди: едновременната употреба може да увеличи атрио-вентрикуларното време за провеждане. Клинични изпитвания с небиволол не показват клинично значими данни за взаимодействие.

Небиволол не повлиява кинетиката на дигоксин.

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

Антипсихотици, антидепресанти (трициклични, барбитурати и фенотиазини): едновременната употреба може да засили хипотоничния ефект на бета-адренергичните антагонисти (адитивен ефект).

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



Симпатикомиметични лекарства: едновременно приложение може да намали ефекта на бета-адренергичните антагонисти. Бета-адренергичните лекарства могат да доведат до безпрепятствена алфа-адренергична активност на симпатикомиметиците с алфа- и с бета-адренергична активност (риск от хипертония, тежка брадикардия и сърдечен блок).

Фармакокинетични взаимодействия

Тъй като в метаболизма на небиволол участва изоензимът CYP2D6, едновременната употреба на вещества, потискащи този ензим, особено пароксетин, флуоксетин, тиоридазин и хинидин, може да доведе до повишаване на плазмените нива на небиволол, което е свързано с увеличен риск от тежка брадикардия и нежелани реакции.

Едновременното приложение на циметидин увеличава плазмените нива на небиволол без да променя клиничния му ефект. Едновременното приемане на ранитидин не оказва влияние върху фармакокинетиката на небиволол. Лечение с небиволол и антиацидно лекарство може да се провежда едновременно, ако небиволол се приема по време на хранене, а антиацидът – между храненията.

Комбинацията на небиволол с никардипин незначително увеличава плазмените нива и на двете лекарства без да променя клиничните им ефекти. Едновременното приемане с алкохол, фуросемид или хидрохлоротиазид не оказва влияние върху фармакокинетиката на небиволол. Небиволол не повлиява фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Небиволол има фармакологични ефекти, които могат да причинят вредни ефекти по време на бременност и/или на плода или новороденото. По принцип бета-блокери намаляват перфузията на плацентата, което се свързва със забавяне на растежа, вътреутробна смърт, аборт или преждевременно раждане. Нежелани ефекти (например хипогликемия и брадикардия) могат да се наблюдават при плода и новороденото. Ако е наложително лечение с бета-адренорецепторни блокери, препоръчително е те да са бета₁-селективни адренорецепторни блокери.

Небиволол не бива да се приема по време на бременност, освен в случай на крайна необходимост. Утероплацентарното кръвообращение и растежът на плода трябва да се мониторира, в случай че терапията с небиволол е необходима. В случай на увреждащо действие по време на бремеността или върху плода, трябва да се приложи алтернативно лечение. Новороденото трябва да бъде под постоянно наблюдение. Симптоми на хипогликемия и брадикардия обикновено се очакват в първите 3 дни.

Кърмене

Опитите с животни показват, че небиволол се отделя в кърмата. Няма данни дали лекарството се отделя в човешката кърма. Повечето бета-блокери, особено липофилните съединения като небиволол и активните му метаболити, преминават в кърмата в различна степен. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Поради това, кърменето по време на лечение с небиволол не се препоръчва.

Фертилитет

Небиволол няма ефект върху фертилитета на плъхове, освен при дози, няколко пъти по-високи от максималната препоръчвана доза при хора, когато са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи при плъхове и мишки. Ефектът на небиволол върху фертилитета при хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изпитвания за влиянието на небиволол върху способността за шофиране и работа с машини. Фармакодинамичните проучвания показват, че небиволол не засяга психомоторната функция. При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че редки случаи могат да възникнат световъртеж или отпадналост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Нежелани лекарствени реакции са изброени отделно за хипертония и за хронична сърдечна недостатъчност, поради различия в съпътстващите заболявания.

Честотата на нежеланите реакции е определена въз основа на следната конвенция: 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 ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

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.

Системо-органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Много редки ($< 1/10000$)	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система				ангионевротичен оток, свръхчувствителност
Психични нарушения		кошмари, депресия		
Нарушения на нервната система	главоболие, световъртеж, парестезия		синкоп	
Нарушения на очите		нарушено зрение		
Сърдечни нарушения		брадикардия, сърдечна недостатъчност, намалена AV проводимост/AV-блок		
Съдови нарушения		хипотония, (влошаване на) интермитентно накуцване		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея	бронхоспазъм		
Стомашно-чревни нарушения	запек, гадене, диария	диспепсия, метеоризъм, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		пруритус, еритематозен обрив	утежняване на псориазис	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 практололов тип.

Хронична сърдечна недостатъчност

Данните за нежелани реакции при пациенти с ХСН са от плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 1067 пациенти, приемащи небиволол и 1061 пациенти, приемащи плацебо. В това проучване 449 (42,1%) пациенти, приемащи небиволол, съобщават за нежелани реакции, в сравнение с 334 (31,5%) пациенти, 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 %.

Следните случаи са докладвани като нежелани реакции (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 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

4.9 Предозиране

Няма данни за предозиране с небиволол.

Симптоми

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

Лечение

В случай на предозиране или при свръхчувствителност, пациентът трябва да бъде поставен под постоянно наблюдение и лекуван в интензивно отделение. Нивата на кръвната захар трябва да се следят. Абсорбцията на евентуално останало количество от лекарството в стомашно-чревния тракт може да бъде предотвратена чрез стомашна промивка и приемане на активен въглен и лаксативни средства. Може да се наложи изкуствено дишане. Брадикардия или силно изразени вагусови реакции се лекуват чрез приложение на атропин или метилатропин. При хипотония и шок се прилага плазма или плазмени заместители и при необходимост - катехоламини. Ефектът на бета-блокерите може да се намали с бавно интравенозно приложение на изопреналин хидрохлорид, като се започне с доза от приблизително 5 µg/min или добутамин, с начална доза от 2,5 µg/min, до постигане на желанния ефект. При неподдаващи се на лечението случаи, изопреналинът може да се комбинира с допамин. Ако и това не доведе до подобряване, може да се помисли за интравенозно приложение на 50-100 µg/kg глюкагон и при необходимост да се повтори в рамките на 1 час, последвано от интравенозна инфузия на глюкагон от 1 до 2 mg/kg. В екстремни случаи на резистентна на медикаментозно лечение брадикардия може да се постави пейсмейкър.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: бета-блокери, селективни; АТС код: C07AB 12

Механизъм на действие

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

- Той е конкурентен и селективен бета-рецепторен антагонист: този ефект се дължи на SRRR-енантиомера (d-енантиомер);
- Има слаби вазодилаторни ефекти поради взаимодействие със системата L-аргинин/азотен оксид.

Еднократното и многократно приложение на небиволол понижава сърдечната честота и кръвното налягане в покой и при усилие, както при нормотензивни, така и при хипертензивни пациенти. Антихипертензивният ефект се запазва и при продължително лечение.

Фармакодинамични ефекти

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

При интензивно и продължително лечение на хипертоници с небиволол се понижава периферното системно съдово съпротивление. Независимо от понижението на пулса, благодарение на увеличение на ударния обем се ограничава намалението на минутния сърдечен обем в покой или при натоварване. Все още не е добре установено клиничното значение на тези хемодинамични параметри в сравнение с други селективни бета₁-блокери.

При хипертонични пациенти, небиволол увеличава NO-медириания съдов отговор към ацетилхолин (ACh), чийто нива са понижени при пациенти с ендотелна дисфункция.

Клинична ефикасност и безопасност

В плацебо-контролирано проучване за заболяемост и смъртност с 2128 пациенти ≥ 70 години (средна възраст 75,2 години) със стабилна хронична сърдечна недостатъчност със или без нарушена левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ: $36\% \pm 12,3\%$, при следното разпределение: ЛКФИ по-малко от 35% при 56% от пациентите, ЛКФИ между 35% и 45% при 25% от пациентите и ЛКФИ по-голяма от 45% при 19% от пациентите), проследени в продължение средно на 20 месеца, небиволол, добавен към стандартното лечение, значително удължава времето до смъртта или хоспитализацията, поради сърдечно-съдови проблеми (първичен краен изход за ефикасност), като релативният риск намалява с 14% (абсолютно намаление: 4,2%). Това намаление на риска е постигнато след 6 месеца лечение и се запазва по време на цялото лечение (средна продължителност 18 месеца). Ефектът на небиволол е независим от възрастта, пола и ЛКФИ на индивидите от проучваната група. Ползите по отношение на общата смъртност не достигат значима разлика в сравнение с плацебо (абсолютно намаление: 2,3%).

Наблюдава се понижение на честотата на внезапна смърт при пациенти, лекувани с небиволол (4,1% спрямо 6,6%, сравнителен спад от 38%).

Проведените *in-vitro* и *in-vivo* изпитвания с животни показват, че при фармакологични дози небиволол няма мембрано-стабилизиращо действие.

При здрави доброволци, небиволол не оказва влияние върху максималния физически капацитет и издръжливост.

Проведените *in vitro* и *in vivo* изпитвания с животни показват, че небиволол няма вътрешна симпатикомиметична активност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция



И двата енантиомера на небиволол се абсорбират бързо след перорално приложение. Абсорбцията на небиволол не се влияе от храна - небиволол може да се приема по време на хранене или между храненията.

Биотрансформация

Небиволол се метаболизира изцяло, отчасти в активни хидроксиметаболити. Той се метаболизира чрез ациклично и ароматно хидроксилиране, N- деалкилиране и глюкуронидизиране; в допълнение се формират глюкурониди на хидроксиметаболитите. Метаболизмът на небиволол чрез ароматно хидроксилиране е предмет на CYP2D6-зависим генетичен 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 при стабилно състояние на пациента и едни и същи дози, са около 23 пъти по-високи в сравнение с пациентите с бърз метаболизъм. Ако се имат предвид количеството непроменено лекарство и активните метаболити, разликата в пиковите плазмени концентрации е 1,3 до 1,4 пъти. Поради разликите в скоростта на метаболизиране, дозата небиволол трябва винаги да бъде индивидуално съобразена, като пациентите с по-бавен метаболизъм имат нужда от по-ниски дози. При пациентите с бърз метаболизъм, елиминационният полуживот на енантиомерите на небиволол е средно 10 часа. При пациентите с бавен метаболизъм, това може да отнеме 3-5 пъти повече време. При пациентите с бърз метаболизъм, плазмените нива на RSSS-енантиомера са малко по-високи от тези на SRRR - енантиомера, докато при тези с бавен метаболизъм разликата е по-голяма. При пациентите с бърз метаболизъм, елиминационният полуживот на хидроксиметаболитите на двата енантиомера е около 24 часа и около два пъти по-дълъг при пациентите с бавен метаболизъм.

Разпределение

Steady-state плазмени нива при повечето пациенти (с бърз метаболизъм) се достигат за около 24 часа за небиволол, а за хидроксиметаболитите – до няколко дни.

Плазмените концентрации са пропорционални на дозата в рамките на 1-30 mg.

Фармакокинетиката на небиволол не зависи от възрастта.

В плазмата и двата енантиомера на небиволол се свързват главно с албумина.

Свързването с плазмени протеини е 98,1% за SRRR-небиволол и 97,9% за RSSS-небиволол.

Елиминиране

Една седмица след приложението, 38% от дозата се екскретира с урината, а 48% - с фекалиите.

Уринарната екскреция на непроменен небиволол е не повече от 0,5% от дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, базирани на конвенционални проучвания за генотоксичност, репродуктивна токсичност, токсичност за развитието и карциногенен потенциал, не показват специален риск за хора. Страничните ефекти върху репродуктивната функция са регистрирани само при високи дози, надвишаващи няколко пъти максималната препоръчвана доза при хора (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Кроскармелоза натрий
Хипромелоза
Целулоза, микрокристална
Силициев диоксид, колоиден, безводен



Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Al блистери

Опаковка от 30 таблетки (3 блистера по 10 таблетки) в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕКОФАРМ ГРУП АД
ул. Атанас Дуков №29, ет. 3,
1407 София, България
тел.: (02) 906 90 70
факс: (02) 906 90 71

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20100835

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

Дата на първо разрешаване: 17 декември 2010 г.

Дата на последно подновяване: 09 декември 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА 02/2025

