

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Небилет 5 mg таблетки
Nebilet 5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Небилет съдържа 5 mg небиволол (като небиволол хидрохлорид): 2,5 mg SRRR-небиволол (или d-небиволол) и 2,5 mg RSSS-небиволол (или l-небиволол).

Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 141,75 mg лактоза монохидрат (вж. т. 4.4 и 6.1).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бяла, кръгла таблетка, с две делителни черти на кръга.
Таблетката може да бъде разделена на четири равни дози.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	9900162
Издание №	65357 24-04-2024
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

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 основното лечение при пациенти в напреднала 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 на деня.

Антихипертензивният ефект се проявява след 1-2 седмици от началото на лечението. Обикновено оптималният ефект се постига само след 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 Небилет 5 mg с хидрохлортиазид 12,5-25 mg.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Препоръчителната начална доза при пациенти с бъбречна недостатъчност е 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. Ето защо приложението на Небилет при тези пациенти е противопоказано.

Старческа възраст

Препоръчителната начална доза при пациенти над 65 годишна възраст 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, Небилет трябва да се прилага внимателно и пациентите да се проследяват отблизо.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на Небилет при деца и юноши на възраст под 18 години не е установена. Липсват данни. Ето защо приложението при деца и юноши не се препоръчва.

Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

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 Небилет.

Дозата се титрира 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 еднократно 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).

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 стабилната 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 на половина.

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 Небилет при тези пациенти е противопоказано.

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на Небилет при деца и юноши на възраст под 18 години не е установена. Ето защо приложението при деца и юноши не се препоръчва. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Таблетките могат да бъдат приемани по време на хранене.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества
- 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, Небилет е противопоказан при:

- синдром на болния синусов възел, включително сино-атриален блок;
- втора и трета степен сърдечен блок (без пейсмейкър);
- анамнеза за бронхоспазм или бронхиална астма;
- нелекуван феохромоцитом;
- метаболитна ацидоза;
- брадикардия (сърдечна честота <60 удара/минута преди началото на лечението);
- хипотония (сistolно артериално налягане <90 mmHg);
- тежки нарушения в периферното кръвообращение.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Виж също т. 4.8. Нежелани лекарствени реакции.

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

Анестезия

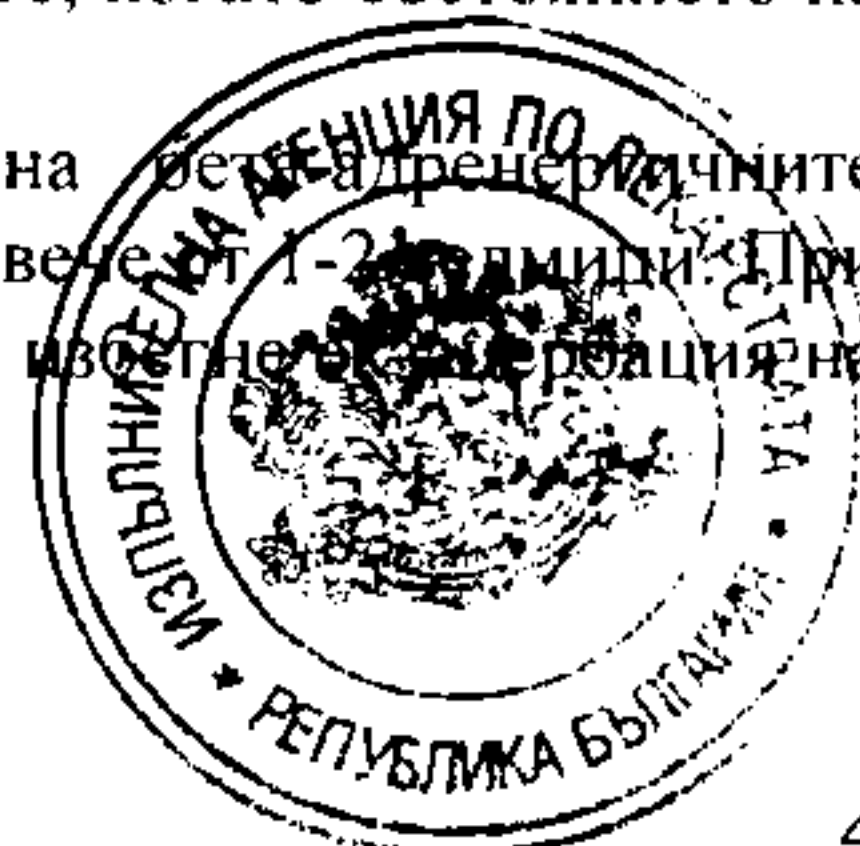
Ако не се преустанови, бета-блокадата намалява риска от аритмии по време на въвеждане в анестезия и интубиране. Когато бета-блокадата се прекъсва при подготовка за оперативна намеса, приложението на бета-блокери трябва да се преустанови поне 24 часа преди това.

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 трябва да се използват с внимание при:

- пациенти с нарушено периферно кръвообращение (болест или синдром на Рейно, интермитентно накуцване), тъй като може да настъпи утежняване на тези заболявания;
- при пациенти с първа 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 вазоспазм, медиран от алфа-рецепторите, които не се блокират. Бета-адренергичните антагонисти могат да увеличат честотата и продължителността на ангинозните пристъпи.

По принцип не се препоръчва комбинирането на небиволол с калциеви антагонисти от верапамилон или дилтиаземов тип, с антиаритмици клас I и с централно-действащи антихипертензивни лекарства, за повече информация вижте точка 4.5).

Метаболизъм/Ендокринна система

Небилет 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 хипертиреоидизъм 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, вижте точка 4.2. Лечението не трябва да се преустановява внезапно, освен ако не е категорично показано. За повече информация, вижте точка 4.2.

Този лекарствени продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени нарушения на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствени продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

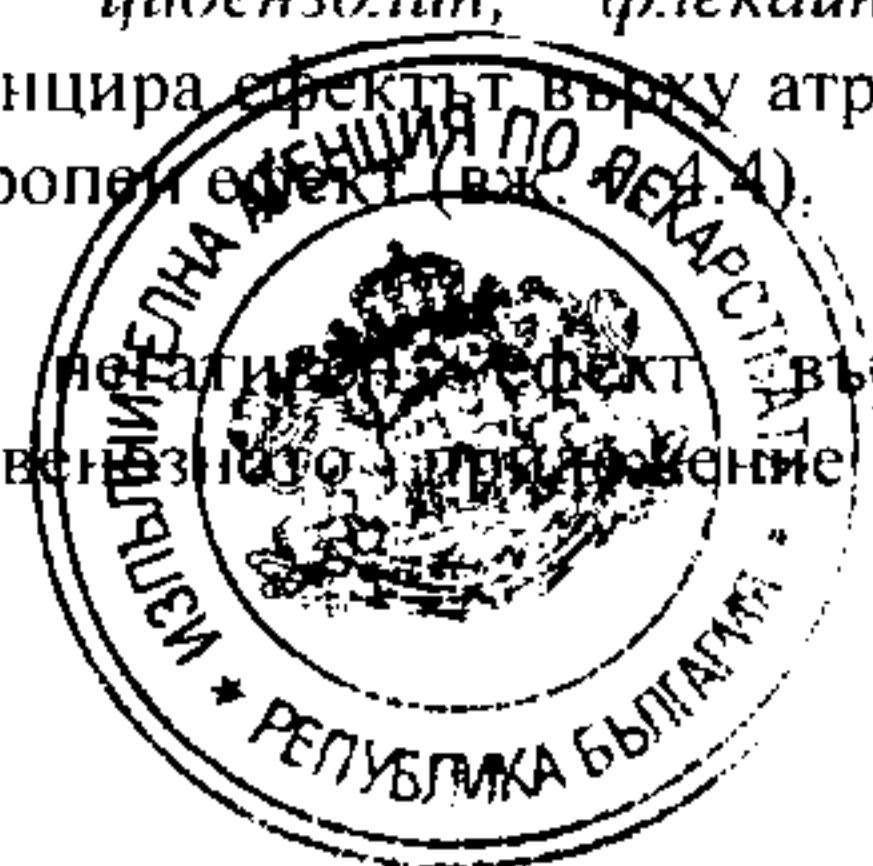
Фармакодинамични взаимодействия

По принцип за бета-блокери са характерни следните взаимодействия:

Комбинации, които не се препоръчват

Антиаритмични 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 (вж. точка 4.4).

Калциеви антагонисти от верапамилон/дилтиаземов тип: негативен ефект върху контрактилитета и атрио-вентрикуларната проводимост. Интравенозно приложение на



верапамил при пациенти, приемащи бета-блокери, може да доведе до тежка хипотония и атрио-вентрикуларен блок (вж. т. 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) (вж. т. 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 намали проявата на рефлекторна тахикардия и да повиши риска от хипотония (вж. т. 4.4). По принцип да се избягва внезапното преустановяване на бета-блокери. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът приема Небивол.

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

Баклофен (антиспазмично средство), амифостин (антинейропластична добавъчна терапия): едновременната употреба на антихипертензивни лекарствени продукти е вероятно да увеличи понижението на кръвното налягане; поради това дозировката на антихипертензивните лекарствени продукти трябва да се коригира своевременно.

Комбинации, които трябва да се имат предвид:

Дигиталисови гликозиди: едновременното приложение може да увеличи атрио-вентрикуларното проводно време. Клиничните изпитвания с небивол не показват клинични доказателства за взаимодействия. Небивол 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 недостатъчност.

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

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

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

Фармакокинетични взаимодействия

В метаболизирането на небивол 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 Небилет 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 двете лекарства без да променя клиничния 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 фармакологичен ефект, който може да причини вредни ефекти при бременност и/или у плода/новороденото. По принцип бета-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 (напр. хипогликемия и брадикардия) у плода и новороденото. Ако приложението на бета-блокери е наложително, се предпочита 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-плацентарният кръвоток и растежът 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-блокерите, най-вече липофилните вещества като небиволол и неговите активни метаболити, преминават в майчиното мляко в различна степен. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Ето защо при майки, приемащи небиволол не се препоръчва кърмене.

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 хората не е известен.

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 Небилет 5 mg не повлиява психомоторната функция. При 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	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
Нарушения на имунната система				Ангioneвротичен оток, свръхчувствителност
Психични нарушения		Кошмари, депресия		
Нарушения на нервната система	Главоболие, световъртеж, парестезии		Синкоп	
Зрителни нарушения		Нарушено зрение		
Сърдечни нарушения		Брадикардия, сърдечна недостатъчност, забавена AV-проводимост/AV-блок		
Съдови нарушения		Хипотония, (влошаване на) интермитентно клаудикацио		
Нарушения на дихателна система, гръден кош и медиастиnum	Диспнея	Бронхоспазъм		
Гастро-интестинални нарушения	Констипация, гадене, диария	Диспепсия, флатуленция, повръщане		
Нарушения на кожа и подкожие		Пруритус, еритематозен обрив	Утежняване на псориазис	Уртикария
Нарушения на репродуктивна система, млечна жлеза		Импотентност		
Общи нарушения и усложнения на мястото на прилагане	Отпадналост, оток			

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

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 национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 28903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

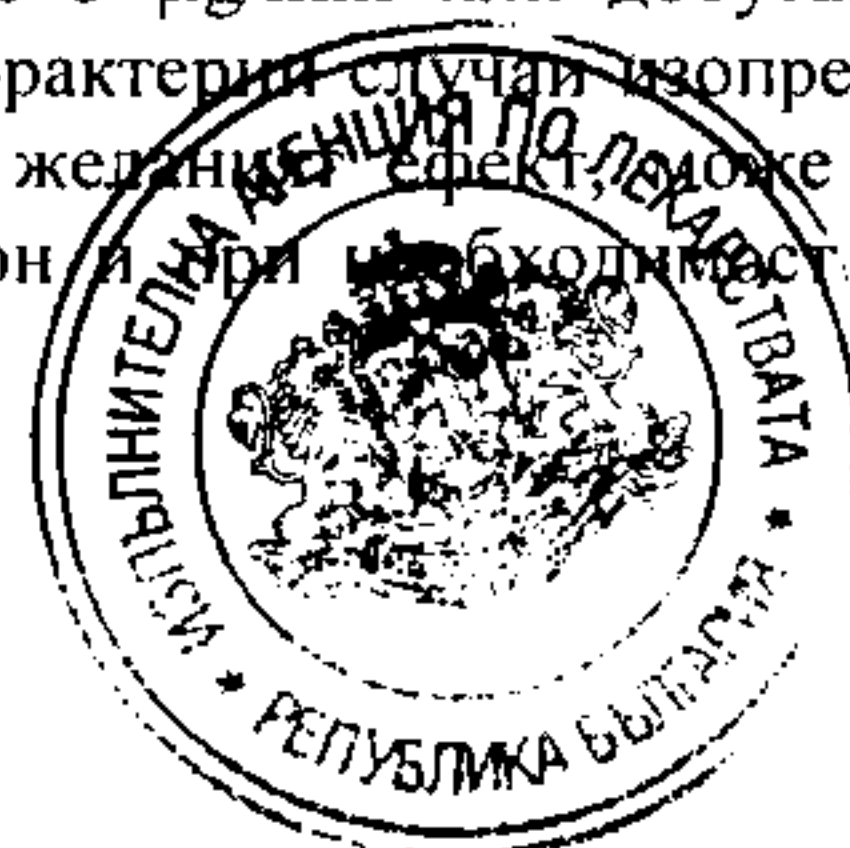
Липсват данни за предозиране с Небилет.

Симптоми

Симптоми на предозиране с бета-блокери са: брадикардия, хипотония, бронхоспазм 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 гастро-интестиналния 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 хипотонията 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 µg/min до достигане на желаните ефекти. При рефрактерни случаи изопреналин може да се комбинира с допамин. Ако отново не се постигне желаните ефекти, може да се обмисли интравенозно приложение на 50-100 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

Фармакотерапевтичен клас: бета-блокери, селективни

АТС код: C07AB12

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

- той 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-антагонистична активност.

При остро и продължително лечение на хипертоници с небиволол се понижава периферното системно съдово съпротивление. Независимо от понижение на сърдечната честота, благодарение на увеличение на ударния обем се ограничава 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 бета-1 блокери.

При хипертоници небиволол повишава NO-медиацията отговор на съдовете към ацетилхолин (АцХ), 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 (първичен краен изход за ефикасност), като релативният риск намалява с 14 % (абсолютно намаление: 4,2 %). Намалението на риска се проявява след 6-я 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%).

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

In vitro и *in 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.

Наличните предклинични и клинични данни при пациенти с хипертония не показват вредни ефекти на небиволол върху еректилната функция.



5.2 Фармакокинетични свойства

И двата енантиомера се резорбират бързо след перорално приложение. Резорбцията на небиволол не се повлиява от храната. Небиволол може да се приема с или без храна. Небиволол се метаболизира изцяло, отчасти в активни хидроксид-метаболити. Небиволол се метаболизира чрез алициклична и ароматна хидроксилация, N-деалкилация и глюкуронидизация; в допълнение се образуват глюкурониди на хидроксид-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 steady-state състояние и при едни и същи дози. Ако се имат 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 Небилет 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 хидроксидметаболитите на двата енантиомера е около 24 часа, а при пациентите с бавен метаболизъм е около 2 пъти по-дълго. Плазмени нива в стабилно състояние при повечето пациенти (с бърз метаболизъм) се постигат в рамките на 24 часа за небиволол и за няколко дни за хидроксидметаболитите. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата в рамките на 1-30 mg. Фармакокинетиката на небиволол не се повлиява от възрастта. 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. 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

Предклиничните данни не разкриват специален риск за хората, базирайки се на конвенционални проучвания за генотоксичност, репродуктивна токсичност, токсичност за развитието и карциногенен потенциал. 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

Полисорбат 80 (E433)
Хипромелоза (E464)
Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Кроскармелоза натрий (E468)
Микрокристална целулоза (E460)
Колоиден, безводен силициев диоксид (E551)
Магнезиев стеарат (E572)

6.2 Несъвместимости



Няма.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Таблетки в блистер (PVC/алуминиев блистер).
7, 14, 28 таблетки.

Не всички опаковки могат да се продават в различните страни.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Липсват специални препоръки.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9900162

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

Дата на първо разрешаване: 13.07.2004

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 29.07.2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

12/2023

