

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20090289
Разрешение №	
BG/MA/MP -	65476 / 20-05-2024
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Небиволол-Тева 5 mg таблетки
Nebivolol-Teva 5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5,45 mg небивололов хидрохлорид, еквивалентни на 5 mg небиволол.

Помощно вещество с известно действие: 192,4 mg лактоза монохидрат в 1 таблетка.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кръгли, бели, двойноизпъкнали таблетки с диаметър 9 mm, с две кръстосани делителни черти от едната страна и маркирани с „N 5“ от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на равни половини и четвъртини.

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, като добавка към стандартната терапия при пациенти в старческа възраст ≥ 70 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония

Възрастни пациенти

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

Понижаване на артериалното налягане настъпва 1-2 седмици след началото на терапията.

Понякога оптималният ефект се достига след 4 седмици.

Комбинация с други антихипертензивни лекарства

Бета-блокери могат да се използват самостоятелно или едновременно с други антихипертензивни продукти. До настоящия момент допълнителен антихипертензивен ефект е бил наблюдаван само при комбинирането на небиволол с хидрохлоротиазид в доза 12,5-25 mg.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречна недостатъчност препоръчителната начална доза е 2,5 mg дневно. Ако е необходимо дневната доза може да бъде повишена до 5 mg.

Чернодробно увреждане

Данните при пациенти с чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция са ограничени. Затова употребата на небиволол при тези пациенти е противопоказана.

Старческа възраст

При пациенти над 65-годишна възраст препоръчителната начална доза е 2,5 mg дневно. Ако е необходимо, дневната доза може да се повиши до 5 mg. Все пак, от гледна точка на ограниченият опит при пациенти над 75 годишна възраст, при такива хора е необходимо повишено внимание и непосредствено наблюдение.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на небиволол при деца и юноши под 18 години не са установени. Не са налични данни. Следователно не се препоръчва употреба при деца и юноши.

Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

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

Пациентите би трябвало да са с хронична сърдечна недостатъчност без остри епизоди през последните шест седмици. Препоръчва се лекуващият лекар да има опит в лечението на хроничната сърдечна недостатъчност.

При пациенти получаващи сърдечносъдови лекарства, включително диуретици и/или дигоксин и/или АСЕ-инхибитори и/или антагонисти на ангиотензин II, дозата на тези лекарства трябва да бъде стабилизирана през изминалите две седмици преди започване на лечението с небиволол.

Първоначалното повишаване на дозата трябва да се направи съобразно следващите стъпки, на интервали от 1-2 седмици въз основа поносимостта на пациента:

1,25 mg небиволол може да бъде повишен до 2,5 mg небиволол веднъж дневно, след това до 5 mg веднъж дневно и след това до 10 mg веднъж дневно.

Максималната препоръчителна доза е 10 mg небиволол веднъж дневно.

Започването на терапията и всяко повишаване на дозата трябва да се прави под непосредственото наблюдение на лекар с опит за период от поне 2 часа, за да се гарантира, че клиничният статус (особено по отношение на артериално налягане, сърдечна честота, проводни нарушения, белези за влошаване на сърдечната недостатъчност) остава стабилен.

Появата на нежелани реакции може да възпрепятства всички пациенти да се лекуват с максималната препоръчана доза. Ако е необходимо, постигнатата доза може да бъде намалена постепенно и след това, ако е подходящо въведена отново.

По време на повишаването на дозата, в случай на влошаване на сърдечната недостатъчност или поява на непоносимост, се препоръчва първо да се намали дозата на небиволол или ако е необходимо да се спре незабавно (в случай на тежка хипотония, влошаване на сърдечна недостатъчност с остър белодробен оток, кардиогенен шок, симптоматична брадикардия или AV-блок).

Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с небиволол като продължително лечение.



Не се препоръчва внезапното спиране на терапията с небиволол, тъй като това би могло да доведе до преходно влошаване на сърдечната недостатъчност. Ако се налага спиране, дозата трябва да се понижава постепенно на интервали от половин седмица.

Бъбречно увреждане

Тъй като титрирането до максимално поносимата доза е индивидуално при лека до умерена бъбречна недостатъчност, не се налага адаптация на дозата. Няма опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (серумен креатинин $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Затова употребата на небиволол при тези пациенти не се препоръчва.

Чернодробно увреждане

Данните за пациенти с чернодробно увреждане са ограничени. Затова употребата на небиволол при тези пациенти е противопоказана.

Старческа възраст

Тъй като титрирането до максимално понасяната доза се определя индивидуално, не се налага адаптиране на дозата.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на небиволол при деца и юноши под 18 години не са установени. Не са налични данни. Следователно, не се препоръчва употреба при деца и юноши.

Начин на приложение

За перорално приложение. Таблетката трябва да се поглъща с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Таблетката може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Чернодробна недостатъчност или чернодробно увреждане
- Остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок или епизод на декомпенсирана сърдечна недостатъчност, изискващ интравенозно приложение на инотропна терапия

В допълнение, както и при другите бета-блокери, небиволол е противопоказан при:

- синдром на болния синусов възел, включително синоатриален блок
- сърдечен блок от II или III степен (без пейсмейкър)
- анамнеза за бронхоспазм и бронхиална астма
- нелекуван феохромоцитом
- метаболитна ацидоза
- брадикардия (сърдечна честота $< 60 \text{ bpm}$ преди започване на терапията)
- хипотония (сistolно артериално налягане $< 90 \text{ mmHg}$)
- тежки нарушения на периферната циркулация

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Виж също точка 4.8. Нежелани лекарствени реакции

За бета-адренергичните антагонисти като цяло са валидни следните предупреждения и предпазни мерки.



Анестезия

Продължаването на бета-блокадата намалява риска от аритмии по време на въвеждането в анестезия и интубирането. Ако бета-блокадата е прекъсната по време на подготовката за оперативна интервенция, бета-адренергичните антагонисти трябва да се спрат поне 24 часа преди това.

При анестетици, които могат да предизвикат потискане на миокардния контрактилитет е необходимо внимание. Пациентът може да бъде протектиран срещу вагусова реакция посредством интравенозно приложение на атропин.

Сърдечносъдови

Като цяло бета-адренергичните антагонисти не трябва да се използват при пациенти с нелекувана застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) до стабилизиране на състоянието им.

При пациенти с исхемична болест на сърцето лечението с бета-адренергични антагонисти трябва се спира постепенно, т.е. за повече от 1-2 седмици. Ако е необходимо, заместителната терапия трябва да започне по същото време, за да се предотврати влошаване на *angina pectoris*.

Бета-адренергичните антагонисти могат да индуцират брадикардия: ако пулсовата честота спадне под 50-55 удара/минута в покой и/или пациентът получава симптоми, които са показателни за брадикардия, дозата трябва да бъде намалена.

Бета-адренергичните антагонисти трябва да се използват внимателно:

- при пациенти с периферно съдово заболяване (болест или синдром на Raynaud, *claudicatio intermittens*), тъй като може да настъпи влошаване на състоянието
- при пациенти с първа степен сърдечен блок, поради отрицателния ефект на бета-блокери върху проводното време
- при пациенти с ангина на Prinzmetal, тъй като може да настъпи коронарен вазоспазъм медиран от алфа-рецепторите, които не се блокират: бета-адренергичните антагонисти могат да увеличат броя и продължителността на ангинозните пристъпи.

Комбинацията на небиволол с блокери на калциевите канали от групата на верапамил или дилтиазем, с антиаритмични продукти от клас I и с някои централно действащи антихипертензивни продукти като цяло не се препоръчва, за подробности моля вижте точка 4.5.

Метаболизъм/Ендокринна система

Небиволол не повлиява нивото на кръвната захар при пациенти със захарен диабет. Все пак при такива пациенти е необходима предпазливост, тъй като небиволол може да маскира определени симптоми на хипогликемията (тахикардия, сърцебиене).

Бета-адренергичните блокери могат да маскират проявите на тахикардия при хипертиреозидизъм. Внезапното им спиране може да интенфицира симптомите.

Дихателна система

При пациенти с хронична обструктивна белодробна болест бета-адренергичните антагонисти трябва да се използват предпазливо, тъй като могат да влошат симптомите на бронхоспазъм.

Други

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

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

Започването на терапия на хронична сърдечна недостатъчност с небиволол се нуждае от системно наблюдение. За дозировката и начина на приложение вижте точка 4.2. Спирането на



лечението не трябва да става рязко, освен ако няма категорични показания за това. За допълнителна информация, моля вижте точка 4.2.

Помощни вещества

Натрий

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

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен 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

Принципно за бета-адренергичните антагонисти са характерни следните взаимодействия.

Комбинации, които не се препоръчват

Антиаритмични лекарства клас I (хинидин, хидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропafenон): може да се потенцира ефектът върху атрио-вентрикуларното провеждане и да се усили отрицателния инотропен ефект (вж. точка 4.4).

Калциеви антагонисти от верапамил/дилтиаземов тип: негативно влияние върху контрактилитета и атрио-вентрикуларната проводимост. Интравенозното приложение на верапамил на пациенти на лечение с бета-блокери може да доведе до тежка хипотония и атрио-вентрикуларен блок (вж. точка 4.4).

Централно действащи антихипертензивни лекарства (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин): едновременната употреба на централно действащи антихипертензивни лекарства може да влоши сърдечната недостатъчност чрез понижаване на централния симпатиков тонус (понижаване на сърдечната честота и ударния обем, вазодилатация) (вж. точка 4.4). Внезапното спиране на лечението, особено при предшестващо прекратяване на лечението с бета-блокери може да повиши риска от “rebound хипертония”.

Комбинации, които трябва да се използват с внимание

Антиаритмични лекарства клас III (Амиодарон): могат да се потенцират ефектите върху атрио-вентрикуларната проводимост.

Анестетици – летливи халогенати: едновременната употреба на бета-блокери и анестетици може да отслаби рефлекторната тахикардия и да повиши риска от хипотония (вж. точка 4.4). Като правило, внезапното спиране на лечението с бета-блокер трябва да се избягва. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът приема небиволол.

Инсулин и перорални антидиабетни лекарства: макар, че небиволол не повлиява нивата на кръвната захар, едновременната употреба може да маскира някои симптоми на хипогликемия (сърцебиене, тахикардия).

Баклофен (антиспастично вещество), амифостин (допълнително вещество към антинеопластично лечение): едновременната употреба с антихипертензивни средства възможно да усили понижението на кръвното налягане; следователно, дозата на антихипертензивното лекарство трябва да бъде коригирана подходящо.



Комбинации, които трябва да се обмислят

Дигиталисови гликозиди: едновременната им употреба може да удължи атрио-вентрикуларното време за провеждане. Клиничните изпитвания с небиволол не са дали клинични доказателства за взаимодействие. Небиволол не повлиява кинетиката на дигоксина.

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин): едновременната употреба може да повиши риска от хипотония, а риска от допълнително влошаване на помпената функция на камерите при пациенти със сърдечна недостатъчност не може да бъде изключен.

Антипсихотици, антидепресанти (трициклични антидепресанти, барбитурати и фенотиазини): едновременната употреба може да усилва хипотензивния ефект на бета-блокери (адитивен ефект).

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

Симпатикомиметични лекарства: едновременната употреба може да противодейства на ефекта на бета-адренергичните антагонисти. Бета-адренергичните лекарства могат да доведат до безпрепятствена алфа-адренергична активност на симпатикомиметиците с алфа- и бета-адренергични ефекти (риск от хипотония, тежка брадикардия и сърдечен блок).

Фармакокинетични взаимодействия

Тъй като метаболизмът на небиволол ангажира CYP2D6 изоензима, едновременното приложение с вещества инхибиращи този ензим и особено пароксетин, флуоксетин, тиоридазин и хинидин може да доведе до повишаване на плазмените нива на небиволол, свързано с повишен риск от тежка брадикардия и нежелани реакции.

Едновременното прилагане на циметидин е повишило плазмените нива на небиволол без да промени клиничния ефект. Едновременното прилагане на ранитидин не е повлияло фармакокинетиката на небиволол. При условие, че Небиволол-Тева 5 mg таблетки се приема с храна и антиациди между отделните хранения, двата вида лекарства могат да се изписват заедно.

Комбинирането на небиволол с никардипин е повишило леко плазмените нива на двете лекарства, без да променя клиничния ефект.

Едновременното прилагане на алкохол, фуросемид или хидрохлоротиазид не е променило фармакокинетиката на небиволол.

Небиволол не променя фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Небиволол притежава фармакологични ефекти, които могат да се окажат вредни за бременността и/или фетуса/новороденото. Като цяло бета-адренорецепторните блокери намаляват плацентарния кръвоток, което се свързва със забавяне на растежа, вътрематочна смърт, аборт или преждевременно раждане. Във фетуса или новороденото могат да проявят нежелани реакции (напр. хипогликемия и брадикардия). Ако лечението с бета-адренорецепторни блокери е необходимо, за предпочитане е да се използват бета-1-селективни адренорецепторни блокери.

Небиволол не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако лечението с небиволол е наистина необходимо, трябва да се проследяват



утероплацентарния кръвоток и феталния растеж. В случай на вредни ефекти върху бременността или фетуса, трябва да се обмисли алтернативно лечение. Новороденото трябва да бъде внимателно наблюдавано. Като цяло, симптомите на хипогликемия и брадикардия се очаква да се появят в рамките на първите 3 дни.

Кърмене

Проучванията при животни са показали, че небиволол се екскретира в млякото. Не е известно дали това лекарство се екскретира в кърмата при хора. Повечето бета-блокери и особено липофилните вещества като небиволол и неговите активни метаболити преминават в кърмата, макар и в различна степен. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Ето защо майки, приемащи небиволол, не трябва да кърмят.

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 проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Фармакодинамичните проучвания са установили, че небиволол не повлиява психомоторната функция. При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че понякога могат да се появят световъртеж и отпадналост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са описани поотделно за хипертония и ЗСН, поради различията в основните заболявания.

Хипертония

СИСТЕМО ОРГАНИ КЛАСОВЕ	Чести ($\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до <1/100)	Много редки (<1/10\,000)	С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни)
Нарушения на имунната система				ангионевротичен оток, свръхчувствителност
Психични нарушения		кошмари, депресия		
Нарушения на нервната система	главоболие, световъртеж, парестезии		синкоп	
Нарушения на очите		нарушено зрение		
Сърдечни нарушения		брадикардия, сърдечна недостатъчност, забавено AV провеждане/ AV блок		
Съдови нарушения		хипотония, (влошаване на) <i>claudicatio intermittens</i>		



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея	бронхоспазъм		
Стомашно-чревни нарушения	констипация, гадене, диария	диспепсия, флатуленция, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожните тъкани		пруритус, еритематозен обрив	влошен псориазис	уртикария
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		импотентност		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	уморяемост, отоци			

При някои от бета-адренергичните антагонисти са били докладвани и следните нежелани лекарствени реакции: халюцинации, психози, обърканост, студени/цианотични крайници, феномен на Raynaud, сухи очи и очна кожно-лигавична токсичност от прокталолов тип.

Хронична сърдечна недостатъчност

Данните за нежеланите лекарствени реакции при пациенти с ХСН са получени от плацебо контролирано клинично изпитване, включващо 1067 пациенти приемали небиволол и 1061 пациенти приемали плацебо. В това изпитване общо 449 пациенти получаващи небиволол (42,1%) са съобщили поне възможно свързани с лечението нежелани реакции, в сравнение с 334 пациенти на плацебо (31,5%). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при пациентите с небиволол са били брадикардия и световъртеж, наблюдавани приблизително при 11% от пациентите. Сред пациентите с плацебо честотата на тези реакции е била съответно 2% и 7%.

Като нежелани реакции (за които е възможно да имат връзка с лекарството), за които се счита че са специфично свързани с лечението на хронична сърдечна недостатъчност са били съобщени следните случаи:

- Влошаване на сърдечната недостатъчност е било наблюдавано при 5,8% от пациентите с небиволол, в сравнение с 5,2% от пациентите с плацебо.
- Ортостатична хипотония е била докладвана при 2,1% от пациентите получаващи небиволол, в сравнение с 1% от пациентите с плацебо.
- Непоносимост към лекарството при 1,6% от пациентите с небиволол в сравнение с 0,8% от пациентите с плацебо.
- Атриовентрикуларен блок I степен е бил наблюдаван при 1,4% от пациентите с небиволол спрямо 0,9% от тези с плацебо.
- При 1% от пациентите получаващи небиволол е докладвано за оток на долните крайници, спрямо 0,2% от тези с 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. „Давид Брънев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Няма налични данни за предозиране с небиволол.

Симптоми

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

Лечение

В случай на предозиране или реакция на свръхчувствителност, пациентът трябва да бъде под непрекъснато наблюдение и лечение в отделение за интензивни грижи. Трябва да се контролира нивото на кръвната захар. Абсорбцията на нерезорбирани остатъци от лекарството може да бъде предотвратена посредством стомашна промивка, приложение на активен въглен и лаксативно действащи лекарствени продукти.

Може да се наложи прилагането на асистирана вентилация. Брадикардията или тежките вагусови реакции трябва да се лекуват с приложение на атропин или метилатропин. За лечение на хипотония и шок се използват плазма/плазмени заместители и ако е необходимо катехоламини. Бета-блокиращият ефект може да бъде възпрепятстван с бавно интравенозно приложение на изопреналинов хидрохлорид, като се започне с доза от приблизително 5 микрограма/мин. или добутамин с начална доза от 2,5 микрограма/минута до достигане на желания ефект. В рефрактерни на лечение случаи изопреналинът може да се комбинира с допамин. Ако и това не доведе до желания ефект, може да се обсъди интравенозното приложение на 50-100 микрограма/кг глюкагон.

Ако е необходимо, инжекцията трябва да се повтори в рамките на един час и ако се налага да се последва от интравенозно приложен глюкагон в доза 70 микрограма/кг/час. В изключително тежки случаи на резистентна на лечение брадикардия, може да се постави пейсмейкър.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета-блокери, селективни

АТС код: C07AB12

Небиволол е рацемична смес на два енантиомера, SRRR-небиволол (или d-небиволол) и RSSS-небиволол (или l-небиволол). Комбинира две фармакологични действия:

- Конкурентен и селективен бета-рецепторен антагонист: този ефект се дължи на SRRR-енантиомера (d-енантиомер).
- Има леко изразени съдоразширяващи свойства вследствие взаимодействие с оксидационния път на L-аргинин/азотен оксид.

Фармакодинамични ефекти

Единична и многократни дози небиволол намаляват сърдечната честота и артериалното налягане в покой и по време на физическо натоварване при нормотонични пациенти и такива с хипертония. Антихипертоничният ефект се поддържа по време на хронично лечение.

В терапевтични дози небиволол не проявява алфа-адренергичен антагонизъм.

В хода на остро или продължаващо лечение с небиволол, при пациенти с хипертония намалява системната периферна съдова резистентност. Въпреки намалената сърдечна честота намаляването на сърдечния минутен обем в състояние на покой или физическо натоварване е незначително поради повишения ударен обем. Клиничното значение на тези хемодинамични различия в сравнение с други бета₁-рецепторни антагонисти не е напълно изяснено.



При пациенти с хипертония, небиволол повишава медирания от азотен оксид съдов отговор на ацетилхолина, който е намален при пациенти с ендотелна дисфункция.

Клинична ефикасност и безопасност

В едно плацебо контролирано клинично изпитване на заболяемост и смъртност, проведено при 2 128 пациенти ≥ 70 години (средна възраст 75,2 години) със стабилна хронична сърдечна недостатъчност със или без нарушена фракция на изтласкване на лява камера (средна ФИЛК $36 \pm 12,3$ % със следното разпределение: ФИЛК под 35 % при 56 % от пациентите, ФИЛК между 35 % и 45 % при 25 % от пациентите и ФИЛК по-висока от 45 % при 19 % от пациентите), проследени средно за 20 месеца, небиволол като стандартна терапия значително е удължил преживяемостта или времето до хоспитализация поради сърдечно-съдови причини (първична крайна точка за ефикасност) с намаление на относителния риск от 14 % (абсолютно намаление 4,2 %). Намалението на риска се е развило след 6 месеца лечение и е било поддържано през цялата продължителност на лечението (средна продължителност 18 месеца). Ефектът на небиволол е бил независим от възрастта, пола или левокамерната фракция на изтласкване на популацията включена в изпитването. Ефектът върху смъртността не е достигнал статистическа значимост в сравнение с плацебо (абсолютно намаление 2,3 %).

Сред пациентите на лечение с небиволол е било наблюдавано намаление на случаите на внезапна смърт (4,1 % спрямо 6,6 %, относително намаление от 38 %).

Проучванията при животни проведени *in vitro* и *in vivo* са показали, че небиволол не притежава вътрешна симпатикомиметична активност.

Проучванията при животни проведени *in vitro* и *in vivo* са показали, че във фармакологични дози небиволол притежава стабилизираща мембраните активност.

При здрави доброволци небиволол не е показал значим ефект върху максималния физически капацитет или издръжливост.

Наличните предклинични и клинични данни при пациенти с хипертония не показват, че небиволол оказва вредно въздействие върху еректилната функция.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Двата енантиомера на небиволол се абсорбират бързо след перорално приложение. Абсорбцията на небиволол не зависи от храна; небиволол може да се приема с или без храна.

Биотрансформация

Небиволол се метаболизира в голяма степен, частично до активни хидроксид-метаболити. Небиволол се метаболизира чрез алициклично и ароматно хидроксилиране, N-деалкилиране и глюкуронидиране; освен това се формират глюкурониди на хидроксид-метаболитите. Метаболизмът на небиволол посредством ароматно хидроксилиране е предмет на CYP2D6-зависим генетичен оксидативен полиморфизъм. Пероралната бионаличност на небиволол е средно 12% при бързите метаболитизатори и е почти пълна при бавните метаболитизатори. В стационарно състояние при постоянна доза, пиковата плазмена концентрация на непроменения небиволол е около 23 пъти по-висока при лоши метаболитизатори, отколкото при бързите. Когато се коментират непромененото лекарство плюс активните метаболити, разликата в пиковите плазмени концентрации е 1,3 – 1,4 пъти. Поради вариация в степента на метаболизиране, дозата на небиволол трябва винаги да се адаптира индивидуално: затова лошите метаболитизатори може да се нуждаят от по-ниски дози.

При бързи метаболитизатори елиминационният полуживот на небивололовите енантиомери е средно 10 часа. При бавни метаболитизатори той е 3-5 пъти по-дълъг. При бързи метаболитизатори плазмените нива на RSSS-енантиомера са леко по-високи от тези на SRRR-енантиомера. При бавни метаболитизатори тази разлика е по-изразена. При бързи метаболитизатори елиминационният

полуживот на хидроксиметаболитите на двата енантиомера е средно 24 часа, а при бавните е почти 2-кратно по-дълъг.

Разпределение

Стационарно състояние на плазмените нива при повечето пациенти (бързи метаболизатори) се постига в рамките на 24 часа за небиволол и в рамките на няколко дни за неговите хидроксиметаболити.

Плазмените концентрации са пропорционални на дозата между 1 и 30 mg. Фармакокинетиката на небиволол не зависи от възрастта.

В плазмата двата енантиомера се свързват главно с албумин.

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

Елиминиране

Една седмица след перорално приложение 38 % от приложената доза се екскретира с урината, а 48% с фецеса. Уринната екскреция на непроменен небиволол е по-малко от 0,5 % от дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания 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

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен, безцветен PVC/PE/PVdC/Al блистер или PVC/PE/PVdC/Al еднородов блистер.
Опаковки: 7, 8, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 500 и 50 x 1 еднородови блистери (болнична опаковка).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20090239

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

Дата на първо разрешаване: 22 май 2009 г.
Дата на подновяване: 18 ноември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

