

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20090133
Разрешение № 68555 22-04-2025
Всички/и/ /
Оборудване № /

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Небикард 5 mg таблетки
Nebicard 5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие: 85,96 mg лактоза монохидрат в таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки, с две перпендикулярно пресичащи се делителни линии от едната страна, с диаметър приблизително 9 mm.

Небикард може да бъде разделен на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Терапия на есенциална хипертония.

Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Добавка към стандартната терапия на стабилна, средноизразена сърдечна недостатъчност у възрастни пациенти над 70 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение

За перорално приложение.

Таблетката или част от нея се приема през устата с достатъчно количество течност (напр. 1 чаша вода). Приемът на Небикард не зависи от храненето.

Дозировка

Хипертония

Възрастни: 1 таблетка (5 mg) дневно, за предпочитане по едно и също време на деня.

Понижението на кръвното налягане става видимо след 1-2 седмици терапия. Рядко оптималния ефект се постига едва след 4 седмици.

Комбинация с други антихипертензивни медикаменти

Бета-блокери могат да се използват самостоятелно или съчетано с други антихипертензивни медикаменти. За сега допълнителен антихипертензивен ефект се е наблюдавал само при комбинация на Небикард 5 mg с хидрохлоротиазид 12,5-25 mg.



Пациенти с бъбречна недостатъчност

Препоръчителната стартова доза при пациенти с бъбречна недостатъчност е 2,5 mg дневно. При необходимост дневната доза може да бъде увеличена до 5 mg.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Липсват данни за ефектите при пациенти с чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция. Поради това употребата на Небикард при тях е контраиндицирана.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти над 65 години препоръчителната стартова доза е 2,5 mg дневно. При необходимост тя може да бъде увеличена до 5 mg. Поради липсата на достатъчно опит с пациенти над 75 години, при тях прилагането трябва да става много внимателно и те да бъдат под непрекъснато наблюдение.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания при деца и юноши. Поради тези причини употребата му при деца и юноши не се препоръчва.

Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Терапията на стабилна хронична сърдечна недостатъчност трябва да започне с постепенно титриране на дозата до достигане на оптималната индивидуална поддържаща доза.

Пациентите трябва да имат стабилна ХСН, без екзацербации в последните шест седмици. Препоръчително е лекарят, назначаващ терапията, да има опит в лечението на ХСН.

За тези пациенти на сърдечно-съдова терапия, включваща диуретици и/или дигоксин и/или АСЕ инхибитори и/или ангиотензин II антагонисти, дозировката на тези медикаменти трябва да бъде стабилизирана в последните две седмици преди началото на терапията с Небикард.

Началното титриране на дозировката трябва да се извършва в интервали от 1-2 седмици, в зависимост от толерантността на пациента, в следната последователност: 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.

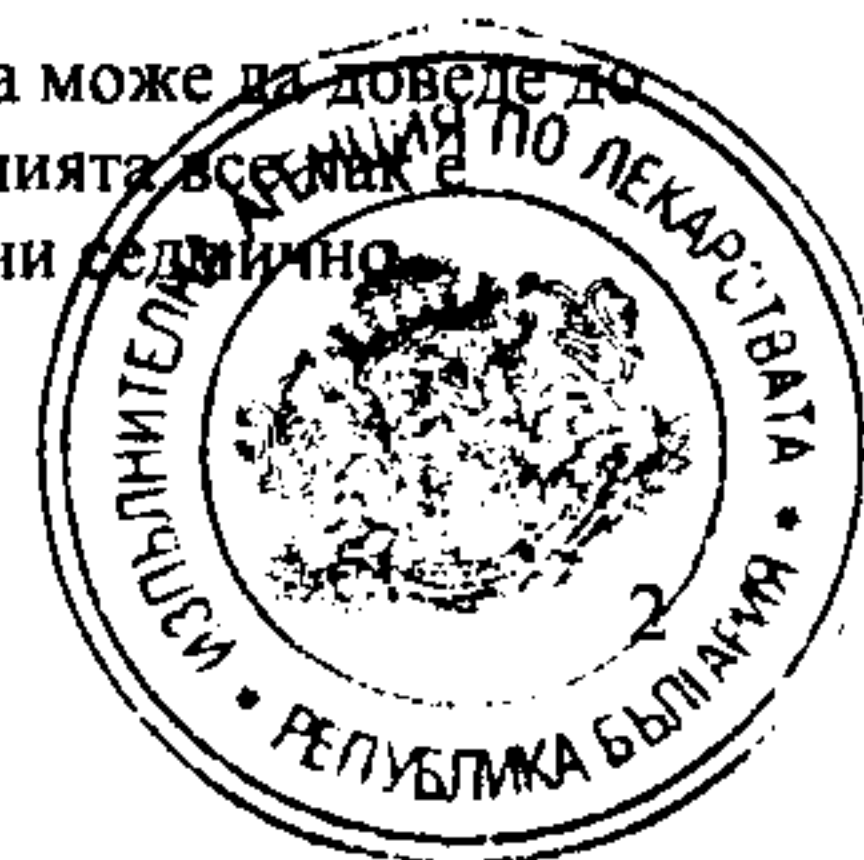
Започването на терапията и всяко увеличение на дозата трябва да се извършват под наблюдението на опитен лекар в период от поне 2 часа, за да се увери, че клиничното състояние (особено що се отнася до кръвно налягане, сърдечна честота, проводни нарушения, симптоми за влошаване на сърдечната недостатъчност) остава стабилно.

Наличието на нежелани реакции може да не позволи третирането на всички пациенти с максимални дози. При нужда достигнатата доза може да се намали стъпка по стъпка и да се прилага подходяща по-ниска доза.

По време на титрационната фаза, в случай на влошаване на сърдечната недостатъчност или непоносимост, се препоръчва да се намали дозата на небиволол или при необходимост (в случай на остра хипотензия, влошаване на сърдечната недостатъчност с остър белодробен оток, кардиогенен шок, симптоматична брадикардия с AV блок) терапията да се спре незабавно.

Терапията на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с небиволол е обикновено дългосрочна.

Не се препоръчва терапията с небиволол да се спира внезапно, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на сърдечната недостатъчност. Ако спирането на терапията все пак е наложително, дозата трябва да се понижи постепенно, разделена на половини седмично.



Пациенти с нарушена бъбречна функция

Не е необходима корекция на дозата при пациенти със слаба до средно нарушена бъбречна функция, тъй като титрирането на дозата до максималната поносима доза е индивидуално. Няма данни при пациенти с тежко нарушена бъбречна функция (серумен креатинин ≥ 250 $\mu\text{mol/l}$). Поради това употребата на небиволол при тези пациенти не се препоръчва.

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Няма достатъчно данни при пациенти с нарушена чернодробна функция, поради което употребата на Небикард при тях е контраиндицирана.

Пациенти в напреднала възраст

Не е необходима промяна на дозата, тъй като титрирането до максималната поносима доза е индивидуално.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания при деца и юноши. Поради тези причини употребата му при деца и юноши не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.
- Чернодробна недостатъчност или нарушение на чернодробната функция.
- Остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок или епизоди на сърдечна недостатъчност с декомпенсация, налагаща интравенозна инотропна терапия.

Небикард, както и другите бета-блокери, е противопоказан при:

- Синдром на болния синус, вкл. синусатриален блок.
- AV блок II-ра и III-та степен (без пейсмейкър).
- Анамнеза за бронхоспазм и бронхиална астма.
- Нелекувана феохромоцитома.
- Метаболитна ацидоза.
- Брадикардия (сърдечна честота < 60 уд/мин преди започване на терапията).
- Хипотензия (систолично кръвно налягане < 90 mmHg).
- Остри периферни нарушения на кръвообращението.
- Комбинации с флоктафенин и султоприд (виж т. 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Виж също т. 4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

Анестезия

Продължението на бета-блокадата намалява риска от аритмии по време на индукция на анестезията и интубация. Ако бета-блокадата се спира като подготовка за операция, бета-адренергичните антагонисти трябва да се спрат поне 24 часа преди това.

Трябва да се внимава с някои анестетици, които причиняват миокардна депресия. Пациентът може да бъде протектиран от вагусова реакция чрез интравенозно приложение на атропин.

Сърдечносъдови



Като цяло бета-адренергичните антагонисти не трябва да се използват при пациенти с нетретирана застойна сърдечна недостатъчност (ХСН), освен ако тяхното състояние не се стабилизира.

Терапията с бета-адренергични антагонисти при пациенти с исхемична болест на сърцето трябва да се спре постепенно, напр. за 1-2 седмици. При необходимост, за да се спре влошаването на ангина пекторис, трябва да се започне заместваща терапия.

Бета-адренергичните антагонисти могат да предизвикат брадикардия: дозата следва да бъде намалена, ако пулсовата честота в покой падне под 50-55 уд/мин и/или пациентът има симптоми, предполагащи брадикардия.

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

- пациенти с периферни циркулаторни заболявания (болест на Рейно или синдром на интермитентна клаудикация), тъй като те могат да се усложнят;
- при пациенти с АВ блок I-ва степен, поради негативния ефект на бета-блокери върху проводното време;
- при пациенти с ангина на Принцметал, поради предизвиканата от алфа-рецептори констрикция на коронарните съдове, бета-адренергичните антагонисти могат да увеличат броя и продължителността на ангинозните атаки.

Комбинацията на небиволол с калциеви блокери от верапамил и дилтиаземов тип, с Клас I антиаритмични медикаменти и с централнодействащи антихипертензивни медикаменти по принцип не се препоръчва, за детайли виж т. 4.5.

Метаболитни/Ендокринни

Небиволол не повлиява нивата на кръвната захар у пациенти с диабет. Все пак трябва да се внимава при такива пациенти, тъй като небиволол може да маскира някои симптоми на хипогликемия (тахикардия, палпитации). 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).

Бета-адренергичните антагонисти могат да маскират тахикардни симптоми при хипертиреозидизъм. Острото прекъсване на терапията може да изостри тези симптоми.

Респираторни

При пациенти с ХОББ бета-адренергичните антагонисти трябва да се ползват с внимание, тъй като могат да доведат до усилване на констрикцията на въздухоносните пътища.

Други

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

Бета-адренергичните антагонисти могат да увеличат сензитивността към алергени и остротата на анафилактичните реакции.

Бета-блокери могат да причинят намалена лакримация.

Започването на терапия с небиволол на хронична сърдечна недостатъчност изисква постоянно наблюдение. За дозировка и метод на приложение виж т. 4.2. Прекъсването на лечението не трябва да става внезапно, освен при специални индикации. За повече информация виж т. 4.2.

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



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Контраиндицирани комбинации:

Флоктафенин (НСПВС): бета-блокери могат да затруднят компенсаторните кардиоваскуларни реакции, свързани с хипотензия или шок, предизвикани от floctafenine.

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

Следните взаимодействия се прилагат за бета-адренергичните антагонисти като цяло.

Комбинации, които не са препоръчителни:

Клас I антиаритмични средства (хинидин, хидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон): ефектът върху атрио-вентрикуларното проводно време може да бъде потенциран и негативния инотропен ефект да бъде увеличен (виж т. 4.4).

Калциеви антагонисти от верапамил или дилтиаземов тип: негативно влияние върху контрактилността и атрио-вентрикуларното провеждане на импулсите. Интравенозното въвеждане на верапамил при пациенти на терапия с бета-блокери може да доведе до тежка хипотония и AV блок (виж т. 4.4).

Централнодействащи антихипертензивни медикаменти (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин): съчетаната употреба с централно действащи антихипертензивни медикаменти може да влоши сърдечната недостатъчност, като намали централния симпатиков тонус (намаление на сърдечната честота и фракция на изтласкване, вазодилатация) (виж т. 4.4). Рязко спиране на медикацията, в частност преди спиране на лечението с бета-блокери, може да увеличи риска от „ребаунд хипертензия“.

Комбинации, които трябва да се прилагат с повишено внимание:

Клас III антиаритмични средства (амиодарон): потенцира ефекта върху атрио-вентрикуларното проводно време.

Анестетици – халогенни производни: съвместната употреба на бета-адренергични антагонисти и анестетици може да отслаби рефлексната тахикардия и увеличи риска от хипотензия (виж т. 4.4). Като общо правило да се избягва внезапното прекъсване на терапията с бета-блокери. Анестезиологът трябва да бъде уведомен, когато пациента приема Небикард.

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

Баклофен (спазмолитик), амифостин (антинеопластична добавка): съвместната употреба с антихипертензивни медикаменти води до по-силен спад в кръвното налягане; дозата на антихипертензивния медикамент следва да бъде съответно коригирана.

Мефлохин (антималариеен медикамент): теоретично съвместната терапия с бета-адренергичен антагонист може да допринесе за удължаване на QT интервала.



Комбинации, които трябва да се вземат под внимание:

Гликозиди на дигиталиса: съвместната употреба може да доведе до удължаване на атрио-вентрикуларното проводно време. Клинични проучвания с небиволол не са показали клинично значими данни за взаимодействие. Небиволол не повлиява фармакокинетиката на дигоксин.

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин): съвместната им употреба може да увеличи риска от хипотензия; не може да бъде изключено увеличение на риска от бъдещо влошаване на вентрикуларната помпена функция при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Антипсихотици, антидепресанти (трициклични антидепресанти, барбитурати и фенотиазини), органични нитрати и други антихипертензивни медикаменти: съвместната употреба може да засили хипотензивния ефект на бета-блокери (адитивен ефект).

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

Трябва да се вземе под внимание, че малки дневни антитромботични дози ацетилсалицилова киселина (напр. 50 или 100 mg) могат безопасно да се употребяват с Небикард.

Симпатикомиметици: съвместната им употреба може да намали ефекта от бета-адренергичните антагонисти. Бета-адренергични медикаменти могат да доведат до алфа-адренергична активност от симпатикомиметични средства с бета- и алфа-адренергични ефекти (риск от хипертензия, остра брадикардия и AV блок).

Фармакокинетични взаимодействия

Метаболизма на небиволол минава през CYP2D6 изоензим. Съвместното прилагане с медикаменти, инхибиращи този ензим и по-специално пароксетин, флуоксетин, тиоридазин, хинидин, тербинафин, бупропион, хлорохин и левомепромазин, може да доведе до увеличени плазмени нива на небиволол, свързано с увеличен риск от ексцесивна брадикардия и нежелани реакции.

Съвместното приложение с циметидин увеличава плазмените нива на небиволол, без да променя клиничния му ефект. Съвместното приложение с ранитидин няма ефект върху фармакокинетиката на небиволол. Терапия с Небикард и антиациден медикамент може да се провежда едновременно, ако Небикард се приема по време на хранене, а антиацида - между храненията.

Комбиниране на небиволол с никардипин леко увеличава плазмените нива на двата медикамента, без да променя клиничния им ефект. Съвместното приложение с алкохол, фуросемид или хидрохлоротиазид няма ефект върху фармакокинетиката на небиволол. Небиволол не повлиява фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Небиволол има фармакологични действия, които могат да предизвикат опасни ефекти върху бременността и/или плода/новороденото. Като цяло бета-адренергичните блокери намаляват плацентарната перфузия, което е свързано с изоставане в растежа, интраутеринна смърт, аборт или ранно раждане. Нежелани реакции (хипогликемия и брадикардия) могат да се появят във фетуса или новороденото. Бета-селективните блокери се предпочитат, ако е необходима терапия с бета-блокери.



Небиволол не трябва да се използва по време на бременност, освен при крайна необходимост. Утероплацентарното кръвообращение и феталния растеж трябва да се мониторира в случай, че терапията с небиволол е необходима. В случай на увреждащо действие върху бременността и плода трябва да се мисли за алтернативно лечение. Новороденото трябва да бъде под постоянно наблюдение. Брадикардия и хипогликемия се очакват в първите три дни.

Кърмене

Опити с животни са показали, че небиволол се екскретира с кърмата. Не е ясно дали се екскретира в човешкото мляко. Повечето бета-блокери и по-точно, липофилните съединения като небиволол и активните му метаболити, преминават в кърмата в различна степен. Поради това кърменето по време на терапия с небиволол не се препоръчва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е изследван ефекта на небиволол при шофиране и работа с машини. Фармакодинамични изследвания са показали, че небиволол не повлиява психомоторната функция.

По време на шофиране или работа с машини е необходимо да се има предвид, че е възможна поява на замайване или чувство на умора.

Тези ефекти най-често се проявяват след началото на терапията или след увеличение на дозата.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са дадени поотделно за хипертензията и ХСН поради различия в придружаващите заболявания.

Хипертен

Докладваните нежелани реакции, които в повечето случаи са слабо до средно изразени по интензитет са представени в таблицата по-долу, разделени по орган или система и подредени по честота.

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				ангионевротичен оток, свръхчувствител- ност
Психични нарушения		кошмари, депресия		
Нарушения на нервната система	главоболие, замаяност, парестезии		припадък/синкоп	
Нарушения на очите		нарушено зрение		
Сърдечни нарушения		брадикардия, сърдечна недостатъчност, забавена AV проводимост /AV блок		
Съдови нарушения		хипотензия, екзацербация на клаудикацио		



		интермитенс		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея	бронхоспазъм		
Стомашно-чревни нарушения	запек, гадене, диария	диспепсия, флатуленция, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		пруритус, еритематозен обрив	обостряне на псориазис	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		импотенция		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора, оток			

Следните нежелани реакции са наблюдавани и при някои бета-адренергични антагонисти: халюцинации, психози, объркване, студени/цианотични крайници, феномен на Рейно, ксерофталмия, очно-кожно-лигавична токсичност от практололов тип.

Бета-блокери могат да предизвикат понижена продукция на слъзи от очите.

Хронична сърдечна недостатъчност

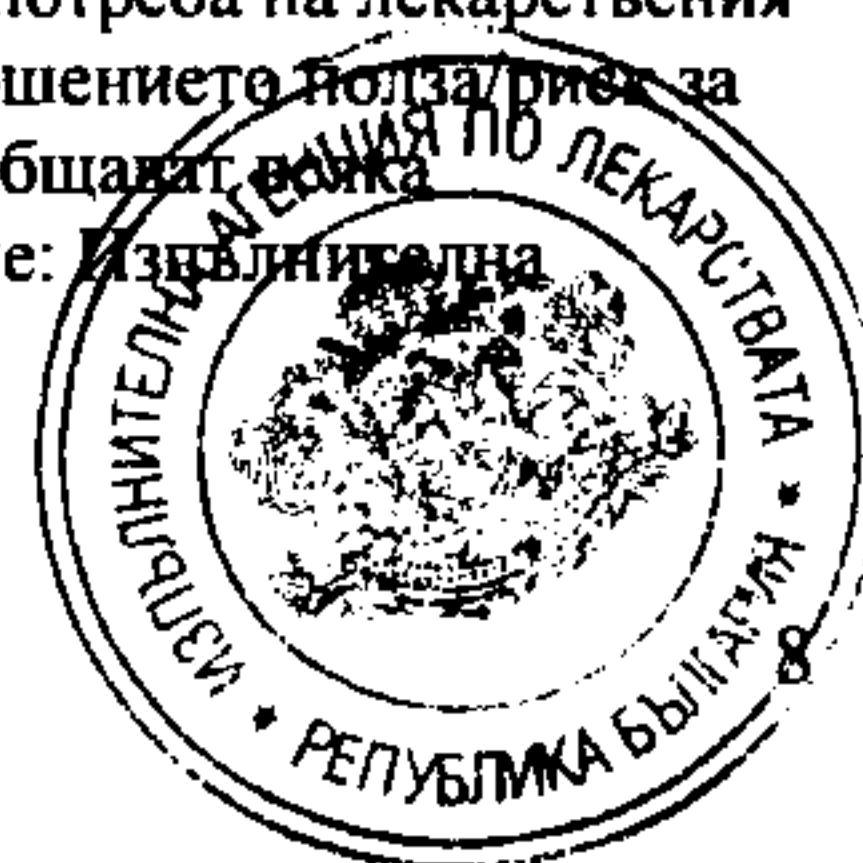
Данните за нежелани реакции при ХСН са от едно плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 1067 пациенти, приемащи небиволол, и 1061 пациенти, приемащи плацебо. В това проучване 449 пациенти на небиволол (42,1%) съобщават за възможни нежелани реакции в сравнение с 334 пациенти на плацебо (31,5%). Най-честата заявена нежелана реакция при пациенти на небиволол е била брадикардия и замаяност, като те се проявяват едновременно у почти 11% от пациентите. Честотата им у пациенти на плацебо е съответно 2% и 7%.

Следните специфично свързани с терапията на хронична сърдечна недостатъчност събития са докладвани като нежелани реакции (възможно лекарствено свързани):

- засилване на сърдечната недостатъчност се проявява у 5,8% от пациентите на небиволол в сравнение с 5,2% от пациентите на плацебо.
- Позиционна хипотензия се докладва у 2,1% от пациентите на небиволол в сравнение с 1% от пациентите на плацебо.
- Лекарствена непоносимост се проявява у 1,6% от пациентите на небиволол в сравнение с 0,8% от пациентите на плацебо.
- I-ва степен AV блок се наблюдава у 1,4% от пациентите на небиволол в сравнение с 0,9% от пациентите на плацебо.
- Оток на долните крайници се наблюдава у 1% 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 националната система за съобщаване: Изпълнителна



агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8; 1303 София; тел.: +35 928903417; уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма данни за предозиране с небиволол.

Симптоми

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

Лечение

В случай на предозиране или свръхчувствителност пациентът трябва да се държи под постоянно наблюдение и да се лекува в интензивно отделение. Нивата на кръвната захар трябва да се проверят. Абсорбцията на все още налични остатъци от лекарството в гастроинтестиналния тракт може да се предотврати чрез стомашна промивка и приемане на активен въглен и слабително. Може да се наложи командно дишане. Брадикардия или свръхсилни вагусови реакции се купират с приложение на атропин или метилатропин. Хипотензия и шок се лекуват с плазма или плазмозаместители и при необходимост катехоламини. Ефектът на бета-блокерите може да се намали с бавно венозно приложение на изопреналин хидрохлорид, като се започва с доза от около 5 µg/min или добутамин със стартова доза от 2,5 µg/min до получаване на желания ефект. При неподдаващи се на лечение случаи може да се комбинира изопреналин с добутамин. Ако пак не се постигне желания ефект, може да се мисли за интравенозно приложение на 50-100 µg/kg глюкагон. При необходимост дозата може да се повтори в рамките на 1 час и да бъде последвана (при нужда) от интравенозна инфузия на глюкагон 70 µg/kg/h. В крайни случаи на резистентна на лечение брадикардия може да се наложи ползване на пейсмейкър.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективен бета-блокер.

ATC код: C07AB12

Небиволол е смес от два енантиомера, SRRR-небиволол (или d-небиволол) и RSSS-небиволол (или l-небиволол). Той комбинира две фармакологични активности:

- той е конкурентен и селективен бета-рецепторен антагонист: този ефект се присъжда на SRRR-енантиомера (d-енантиомер).
- Има слаби вазодилаторни ефекти поради взаимодействието си с L-аргинин/азотен оксид пътя.

Единични и многократни дози небиволол намаляват пулса и кръвното налягане в покой и по време на натоварване както при нормотензивни, така и при хипертензивни пациенти. Антихипертензивният ефект се запазва по време на продължително лечение.

В терапевтични дози небиволол е лишен от алфа-адренергичен антагонизъм.

По време на кратко и продължително лечение с небиволол при хипертензивни пациенти системното съдово съпротивление е намалено. Независимо от понижението на пулса, понижението на сърдечния индекс по време на почивка и натоварване може да бъде ограничено.



поради увеличение на ударния обем. Клиничното значение на тези хемодинамични различия от други бета1-рецепторни антагонисти не е напълно изяснено.

При хипертонични пациенти *небиволол* увеличава NO-медиацията съдов отговор на ацетилхолин, който е намален у пациенти с ендотелиална дисфункция.

В смъртност-заболеваемост плацебо-контролирано клинично изпитване, проведено с 2128 пациенти над 70 години (средна възраст 75,2 години), със стабилна хронична сърдечна недостатъчност, с или без нарушена фракция на изтласкване от лявата камера (средна LVEF: $36 \pm 12,3\%$ със следното разпределение LVEF по-малка от 35% у 56% от пациентите, LVEF между 35% и 45% у 25% от пациентите и LVEF повече от 45% у 19% от пациентите), проследени средно 20 месеца, *небиволол*, добавен към стандартната терапия, сигнификантно удължава времето до смърт или хоспитализация за кардиоваскуларни причини (основен белег за ефикасност) с относителна редукция на риска от 14% (абсолютна редукция на риска: 4,2%). Тази редукция на риска е постигната след шест месеца лечение и е задържана по време на цялото лечение (средна продължителност на лечението 18 месеца). Ефектът на *небиволол* е независим от възрастта, пола и фракцията на изтласкване на лявата камера на изследваните пациенти. Намалението на смъртността от всички причини не постига статистически значими стойности в сравнение с плацебо (абсолютно намаление 2,3%).

Понижение на честотата на внезапната смърт се наблюдава при пациенти, лекувани с *небиволол* (4,1% срещу 6,6%, относително намаление от 38%).

In vitro и *in vivo* експерименти с животни доказаха, че *небиволол* няма вътрешна симпатикомиметична активност.

In vitro и *in vivo* експерименти с животни показаха, че при фармакологични дози *небиволол* няма мембраностабилизиращ ефект.

При здрави доброволци *небиволол* няма значим ефект върху издръжливостта или максималната възможност за натоварвания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Небиволол е липофилен кардиоселективен бетаблокатор без вътрешна симпатикомиметична активност или мембраностабилизиращи свойства (l-енантиомер).

Той също има вазодилаторна активност, медирана от азотен оксид (d-енантиомер).

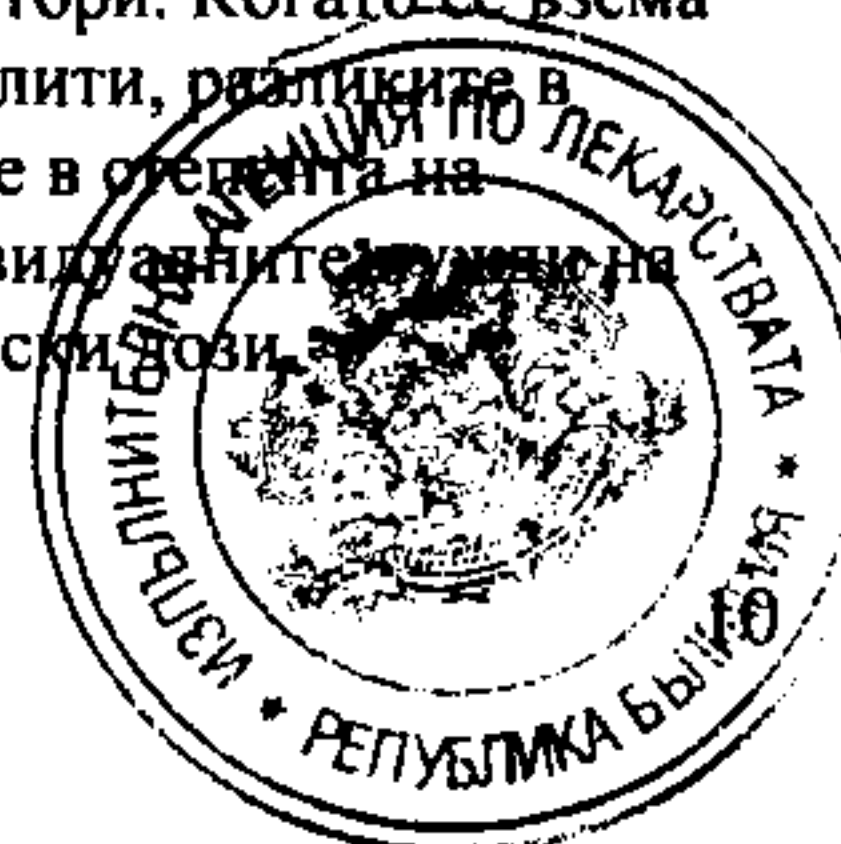
Абсорбция

И двата енантиомера на *небиволол* се абсорбират бързо след орален прием. Абсорбцията на *небиволол* не се влияе от храна; *небиволол* може да се приема по време или между храненията.

Метаболизъм

Небиволол се метаболизира екстензивно, частично до активни хидроксиметаболити. *Небиволол* се метаболизира чрез алициклична и ароматна хидролизация, N-деалкилизиране и глюкуронизиране; в допълнение се формират глюкурониди от хидроксиметаболитите.

Метаболизмът на *небиволол* чрез ароматно хидроксилане е обект на CYP2D6-зависим генетичен полиморфизъм. Оралната бионаличност на *небиволол* е средно 12% при бързи метаболитизатори и е практически пълна при бавни метаболитизатори. В стабилно състояние и при еднакви дозови нива пиковата плазмена концентрация на непроменен *небиволол* е около 23 пъти по-висока у слаби метаболитизатори, в сравнение с бързи метаболитизатори. Когато се взема под внимание непромененото лекарствено вещество и активните метаболити, разликите в пиковите плазмени концентрации е 1,3 до 1,4 кратно. Поради вариациите в степента на метаболизма, дозата на *Небикард* трябва винаги да се коригира по индивидуалните нужди на пациента: следователно слабите метаболитизатори ще се нуждаят от по-ниски дози.



Също така дозата трябва да се коригира за пациенти над 65 години, пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност (виж т. 4.2).

При бързите метаболизатори времето за полуелиминация на енантиомерите на *небиволол* е средно 10 часа. При слабите метаболизатори то е 3-5 пъти по-дълго. При бързите метаболизатори плазмените нива на RSSS-енантиомер са малко по-високи от тези на SRRR-енантиомер. При слаби метаболизатори тази разлика е по-голяма. При бързите метаболизатори времената на полуелиминация на хидроксиметаболитите на двата енантиомера са средно 24 часа и са около 2 пъти по-дълги у бавните метаболизатори.

Плазмените нива в състояние на насищане при повечето пациенти (бързи метаболизатори) се постигат за 24 часа за *небиволол*, и в рамките на няколко дни за хидроксиметаболитите.

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

Разпределение

В плазмата и двата енантиомера на *небиволол* са преимуществено свързани с албумините.

Плазменото свързване с протеини е 98,1% за SRRR-*небиволол* и 97,9% за RSSS-*небиволол*.

Обемът на разпределение е между 10,1 и 39,4 l/kg.

Екскреция

Една седмица след прием 38% от дозата са екскретирани с урината и 48% с фекалиите. Уринарната екскреция на непроменен *небиволол* е по-малко от 0,5% от дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, базирани на конвенционални изследвания за генотоксичност и карциногенен потенциал, не показват заплаха за човешкото здраве.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монхидрат
Кросповидон тип А
Полоксамер 188
Повидон К 30
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не се наблюдават.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение



Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Таблетките се предлагат в PVC/PE/PVDC/Алуминиеви блистери, прозрачни, по 7, 10 и 14.
Кутии по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 и 120 таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090133

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

27.03.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2025

