



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

РЕЗИМЕ НА КАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ЛЕКОТ

Nebilet®,

Таблети, 5 мг. 7, 14, 28 таблети

Име на лекот, облик, јачина и пакување

Произведувач: **Berlin-Chemie AG (Menarini Group)**

Адреса: **Glienicker Weg 125, 12489 Берлин, Германија**

Поднесувач на

барањето: **Септима довел, Скопје**

Адреса: **Лондонска бр.19, 1000 Скопје**



1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ИНТЕРНАЦИОНАЛНО НЕЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ (INN)

Nebilet®

INN : Nebivolol / Небиволол

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета Nebilet® содржи 5 мг небиволол (2.5 мг SRRR-небиволол (или D-nebivolol) и 2.5 мг RSSS-небиволол (или L-nebivolol), секоја во облик на небиволол хидрохлорид.

3. ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК

Таблети.

Бели, округли со вкрстена црта на едната страна.

Таблетата може да се подели на четири еднакви делови.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Тераписки индикации

Хипертензија:

- Лечење на есенцијалната хипертензија.

Хронична срцева инсуфициенција:

- Лечење на блага или умерено стабилна, хронична инсуфициенција, како додаток во терапијата кај постари пациенти (преку 70 години).

4.2. Дозирање и начин на примена

Есенцијална хипертензија:

Возрасни:

Дневна доза е 1 таблета (5 мг), најдобро во исто време секој ден. Таблетата може да се земе со оброк.

Антихипертензивниот ефект се приметувача по 1-2 недели од употребата на лекот. Во некои случаи оптималниот ефект се постигнува по 4 недели.

Комбинација со други антихипертензивни лекови:

Бета блокаторите можат да се применуваат сами или во комбинација со други антихипертензивни лекови. Досега дополнителен антихипертензивен ефект е воочен само кога Nebilet® 5 мг се комбинира со 12,5 - 25,0 мг хидрохлортиазид.

Болни со ренална инсуфициенција:

Препорачана почетна дневна доза за овие болни е 2,5 мг. Доколку е потребно, дневната доза може да се зголеми на 5 мг.

Болни со инсуфициенција на црниот дроб:

Не постојат доволно податоци за дозирањето на небиволол кај овие болни. Од тие причини, примената на NEBILET® кај нив е контраиндицирана.



Дозирање кај постари пациенти:

Кај болните постари од 65 години препорачаната почетна доза изнесува 2,5 мг дневно. Доколку е потребно, дневната доза може да се покачи на 5 мг. Меѓутоа, со оглед на ограниченото искуство во примената на овој лек кај пациентите постари од 75 години, при терапија со овој лек, мора да се обрне посебно внимание и овие болни мораат внимателно да се следат.

Деца и адолесценти:

До сега не е спроведена ниедна студија кај деца и адолесценти. Затоа примената кај деца и адолесценти не се препорачува.

Хронична срцева инсуфициенција:

Лечење на стабилна хронична срцева инсуфициенција мора да се започне со постепено зголемување на дозата се додека не се постигне саканата доза за одржување. Пациенти со хронична срцева инсуфициенција треба да имаат стабилна состојба во период од 6 недели. Се препорачува, во третманот на хронична срцева инсуфициенција, лечењето да го води лекар со искуство.

Пациенти кои користат комбинирана кардиоваскуларна терапија која вклучува диуретици и/или дигоксин и/или АЦЕ инхибитори и/или ангиотензин II антагонисти, дозирањето на наведените лекови мора да биде стабилизирано во текот на две недели пред почеток на терапијата со Nebilet®.

Почетно одредување на дозата треба да се направи по следниот режим во интервали од 1-2 недели во зависност од реакцијата на пациентот:

Почетна доза од 1,25 мг небиволол (1/4 таблета) се зголемува на 2,5 мг небиволол (1/2 таблета) еднаш на ден, подоцна на 5 мг на ден и потоа 10 мг на ден.

Максимална препорачана доза на небиволол е 10 мг дневно.

Почетокот на терапијата и секое зголемување на дозата треба да се спроведе под контрола на искусен лекар најмалку 2 часа, во кој треба да се обезбеди клиничката состојба на пациентот (крвниот притисок, пулсот, пореметување на преносот и знаци на влошување на срцевата инсуфициенција) да остане стабилна.

Појавата на несакани ефекти можат да се превенираат ако пациентот не се третира со максимална препорачана доза.

Ако е неопходно, постигнатата доза може постепено да се намалува чекор по чекор и пак да се воведе ако е неопходно.

Во текот на фазата за подесување на дозата, во случај на влошување на срцевата инсуфициенција или нетолеранција, се препорачува прво да се редуцира дозата на небиволол, да се прекине веднаш лечењето ако е тоа потребно (во случај на сериозна хипотензија, влошување на срцевата инсуфициенција со акутен едем на белите дробови, кардиоген шок, симптоматска брадикардија или АВ блок.).

Терапијата на стабилна хронична инсуфициенција со небиволол е генерално долготрајна терапија.

Терапијата со небиволол не смее нагло да се прекине затоа што може да предизвика влошување на срцевата инсуфициенција. Ако терапијата мора да се прекине, дозата може да се намали на пола во текот на една недела.

Таблетите можат да се земаат со оброк.





Пациенти со ренална инсуфициенција:

Не е потребно зголемување на дозата во случај на блага и умерена инсуфициенција, затоа што почетното одредување на дозата до доза на одржување е индивидуално. Нема искуство кај пациенти со сериозна инсуфициенција (креатин во серумот $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Затоа не се препорачува употреба на небиволол кај такви пациенти.

Болни со инсуфициенција на црниот дроб:

Постојат многу ограничени податоци за примена на лекот кај оваа група на пациенти. Поради тоа не се препорачува примена на небиволол кај тие пациенти.

Деца и адолесценти:

Не се спроведени никакви студии кај деца и адолесценти. Поради тоа не се препорачува примена на небиволол кај тие пациенти.

4.3. Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на било која помошна состојка на лекот.
- Сериозна инсуфициенција на црниот дроб и пореметување на функцијата на црниот дроб.
- Акутна срцева инсуфициенција, кардиоген шок или епизоди на декомпзација на срцева инсуфициенција кои бараат и.в. инотропна терапија.

Како додаток, како и кај други бета адренергични блокатори Nebilet[®] е контраиндициран кај:

- Синдром SA чвор (sick sinus sindrom), вклучувајќи и SA блок.
- АВ блок II и III степен (без pacemaker).
- Бронхоспазам и бронхијална астма во анамнеза.
- Нелечен феохромоцитом.
- Метаболичка ацидоза.
- Брадикардија (пулс < 50 отчукувања во минута, во почеток на терапијата).
- Хипотензија (систолен крвен притисок $< 90 \text{ mmHg}$).
- Тешки пореметувања на периферната циркулација.

4.4. Посебни предупредувања и мерки на внимателност при употребата на лекот

Види и 4.8 несакани дејства.

Следните предупредувања и претпазливости кои генерално се однесуваат на бета адренергични антагонисти се:

Анестезија:

Продолжувањето на ефектот на бета блокаторите го намалува ризикот од аритмија во текот на индукција и интубација.

Доколку треба да се прекине со бета блокаторите во текот на предоперативната подготовка, употребата на бета адренергични антагонисти треба да се прекинат најмалку 24 часа пред операцијата.

Посебно внимание треба да се посвети ако се користат анестетици кои причинуваат депресија на миокардот, како што се циклопропан, етер или трихлоретилен. Болниот може да биде заштитен од ефектот на вагусна реакција со интравенска апликација на атропин.





Кардиоваскуларен систем:

Генерално, бета блокаторите не треба да се употребуваат кај болни со нелечена конгестивна инсуфициенција на срцето (CHF) освен ако нивната состојба не е стабилизирана.

Кај болни со исхемична болест на срцето, терапијата со бета блокаторите треба постепено да се прекинува во текот на 1-2 недели. Доколку е неопходно, истовремено може да се започне со терапија на замена на лекот со цел да се спречи појавата на ангина пекторис.

Бета адренергични блокатори можат да предизвикаат брадикардија: ако пулсот покаже пад под 50-55 отчукувања во минута во мирување и/или ако болниот манифестира симптоми кои укажуваат на брадикардија, дозата треба да се намали.

Бета адренергични блокатори треба со внимание да се користат кај:

- Болни со пореметена периферна циркулација (Raynaudova болест или синдром, *claudicatio intermittens*) зошто може да дојде до влошување на ова оболување.
- Болни со AV блок од I степен поради негативниот ефект на бета адренергичните блокатори на времето на спроведување на импулсот во срцето.
- Болни со Prinzmetalova ангина, поради неантагонизираната вазоконстрикција на коронарните артерии причинети со стимулација на алфа-рецепторите: бета адренергични блокатори можат да го зголемат бројот и траењето на ангинозните напади.

Комбинација на небиволол со антагонистите на калциумовите канали од типот на верапамил и дилтиазем, со класата I на антиаритмици, и со антихипертензивите од централен тип не е препорачливо, за повеќе детали види кај 4.5.

Метаболички и ендокрини пореметувања:

Nebilet® не влијае на нивото на глукоза кај дијабетичарите. Сепак треба да се обрне внимание кај пациенти со дијабетес, бидејќи небивололот може да маскира одредени симптоми на хипогликемија (тахикардија, палпитации). Не влијае на нивото на гликоза кај дијабетичари.

Бета-адренергични блокатори можат да маскираат симптоми на тахикардија кај хипертиреозидизам.

Наглото прекинување на терапијата може да ги влоши симптомите.

Респираторен тракт:

Кај болни со хронично опструктивни заболувања на респираторниот тракт, потребно е внимание при употреба на бета-адренергични блокатори затоа што може да дојде до зголемено стеснување на дишните патишта.

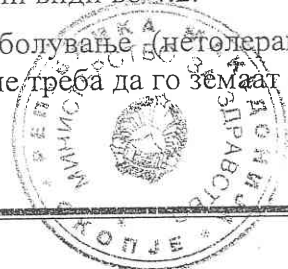
Останато:

Кај болни со псоријаза треба да се препишуваат бета-адренергични блокатори само по внимателна анализа.

Бета-адренергични блокатори можат да ја зголемат сензитивноста на алергени, како и анафилактичките реакции.

Почетокот на третманот кај хронична срцева инсуфициенција бара постојано следење. За дозирањето и начин на примена види во 4.2. Прекинувањето на третманот не треба да се прави нагло, освен во случај кога е јасно идицирано. За повеќе информации види во 4.2.

Овој лек содржи лактоза и пациентите со ретко наследено заболување (нетолеранција на лактоза) дефицит на лактаза или глукоза-галактоза малабсорбција не треба да го земаат овој лек.



4.5. Интеракции со другите лекови и други видови на интеракции

Фармакодинамски интеракции:

Следниве интеракции генерално се однесуваат на бета-адренергични блокатори.

Комбинации кои не се препорачуваат:

Антиаритмици од прва класа: (хинидин, хидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дисопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон) имаат ефект на времето на спроведување на импулсот на предкоморите и нивниот негативен инотропен ефект. (види во 4.4).

Антагонисти на калциумот од типот на верапамил дилтиазем: негативното дејство на контрактилноста и АВ спроводливоста. Интравенската употреба на верапамилот е контраиндицирана кај болните кои земаат бета блокатори затоа што може да дојде до продолжена хипотензија и атрио-вентрикуларен блок (види во 4.4.)

Антихипертензивни со централно дејство: (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин): паралелната употреба на антихипертензивите со централно дејство може да ја влоши состојбата на срцето со намалување на централниот симпатички тонус (намалување на бројот на отчукувања и влезната фракција, вазодилатација), (види во 4.4) Наглото прекинување на терапијата, особено ако се однесува на прекинување на терапијата со бета блокаторите, може да го зголеми ризикот од “rebound” хипертензија.

Комбинации кои се користат со големо внимание.

Антиаритмици од III класа. (Амиодарон): ефект за потенцирање на дејството за времето на атрио-вентрикуларното спроведување.

Анестетици –халогениди:

Истовремена употреба на бета-адренергични блокатори и анестетици можат да ја намалат рефлексната тахикардија и да го зголемат ризикот од хипотензија. (види во 4.4). Генерално правило е да се избегнува наглото прекинување на терапијата со бета-блокаторите. Мора да го известите анестезиологот во случај кога болниот прима Nebilet®.

Инсулин и орални антидијабетици:

Иако небивололот не влијае на нивото на гликозата, може да ги маскира симптомите на хипогликемија (палпитации, тахикардии).

Комбинации кои мораат да се разгледаат:

Дигиталис гликозиди: Дигиталис гликозидите, кога се комбинираат со бета-адренергични блокатори, можат да го зголемат времето на спроведување низ АВ чворот. Клиничките испитувања со небиволол не покажале никакви клинички докази за оваква интеракција. Небиволол не влијае на фармакокинетиката на дигоксинот.

Калциумови антагонисти од дихидропиридински тип: (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин): паралелната употреба може да го зголеми ризикот од хипотензија и не може да биде исклучена можноста од понатамошно зголемување на ризикот од влошување на вентрикуларната функција.

Антипсихотици, антидепресиви: (трициклични антидепресиви, барбитурати и фенотијазин): паралелната употреба може да го зголеми хипотензивниот ефект на бета блокаторите (адитивен ефект).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИД): немаат влијание врз хипотензивниот ефект на небивололот.



Симпатикомиметици: паралелна употреба може да го спречи дејството на бета блокаторите. Бета-адренергични блокатори можат да доведат до неантагонизирана алфа-адренергична активност на симпатикомиметикот со дејство на алфа и бета рецепторите (ризик од хипертензија, тешка брадикардија и срцев блок).

Фармакокинетички интеракции:

Метаболизмот на небивололот вклучува изоензими на цитохром CYP2D6, паралелна употреба на тие супстанции кои ги инхибираат овие ензими особено пароксетин, флуоксетин, тиоридазин и хинидин, може да дојде до зголемување на небивололот во плазмата, а со тоа и зголемен ризик од јака брадикардија и несакани ефекти.

Истовремена употреба со циметединот причинува пораст на нивото на небивололот во плазмата без промена на клиничките ефекти.

Истовремена употреба со ранитидин не влијае на фармакокинетиката на небивололот. Доколку Nebilet® се применува во текот на оброкот, а антацидните лекови помеѓу оброци, можна е истовремена употреба на двата лека.

Комбинација на небиволол и никардипин, благо ја зголемува концентрацијата на двете супстанции во плазмата, но без промена на клиничкиот ефект.

Истовремена употреба на алкохол, фуросемид или хидрохлортиазид не влијае на фармакокинетиката на небивололот. Небивололот не влијае на фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

4.6. Примена во период на бременост и доење

Употреба во бременост

Небивололот има фармаколошки ефект кој може штетно да влијае на бременоста и/или на фетусот/новороденчето. Генерално, бета-блокаторите ја намалуваат перфузијата на плацентата, што има за последица намалување на растот на плодот, интраутерина смрт на фетусот, како и абортус или предвремено раѓање на бебето. Несаканите ефекти (пример: хипогликемија и брадикардија) можат да се јават кај фетусот и новороденото дете. Ако третманот со бета-блокатори е неизбежен, тогаш се препорачуваат селективни блокатори на бета-1 рецепторите.

Небивололот не треба да се користи за време на бременост доколку не е јасно индициран. Ако третманот со небиволол е неопходен, треба да се контролира протокот на крв низ плацентната бариера и феталниот раст. Во случај на штетено влијание врз бременоста и плодот треба да се даде друга терапија. Новородените деца треба внимателно да се следат. Симптомите на хипогликемија и брадикардија генерално се очекуваат во рок од 3 дена.

Доење:

Студиите на животни покажаа дека небивололот се излачува во млекото. Не е познато дали небивололот се излачува во мајчиното млеко. Повеќето бета-блокатори, особено липофилните компоненти како што е небивололот и неговите метаболити поминуваат во мајчиното млеко во различен степен. Поради тоа употребата на небиволол во период на лактација е контраиндицирана.

4.7. Влијание врз психофизичките способности при управување со моторни возила и ракување



со машини

Не се спроведени студии за влијанието на небивололот врз способноста при управување на моторни возила и машини.

Фармакодинамските студии покажаа дека Nebilet[®] не влијае на психомоторната функција.

При управување на моторни возила и машини треба да се има предвид дека понекогаш може да се јави вртоглавица и замор.

4.8. Несакани дејства

Несаканите дејства се посебно наведени за хипертензија и за хронична срцева инсуфициенција поради различноста на заболувањата за кои се користи:

Хипертензија :

Несаканите дејства кои се забележани, најчесто се со благ, до умерен интензитет. Во табелата се дадени класифицирани по органски системи и подредени по фреквентност на појавување:

ОРГАНСКИ СИСТЕМИ	ВООБИЧАЕНИ ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	НЕВООБИЧАЕНИ ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$)	МНОГУ РЕТКИ ($\leq 1 / 10000$)
Психички пореметувања		кошмари, депресија	
Пореметувања во нервниот систем	Главоболка, мачнина, парестезии		синкопа
Пореметување во видот		Ослабен вид	
Срцеви пореметувања		Брадикардија, срцева инсуфициенција, успорена АВ проводливост/АВ блок.,	
Васкуларни пореметувања		хипотензија, (зголемување или влошување) claudicatio intermittens	
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања	диспнеа	bronхоспазам	
Гастроинтестинални и пореметувања	Опстипација, мачнина и дијареа	Диспепсија, флатуленција и повраќање	
Пореметување во кожата и подкожното ткиво		pruritus, rush erythematous	Ангioneвротски едем, psoriasis aggravated
Пореметување во репродуктивниот систем и дојката		импотенција	
Пореметување во општата состојба и пореметување на местото на апликација.	Замор и едем		





Несаканите дејства, можат да се јават кај примена на некои бета-адренергични блокатори: халуцинации, психоза, конфузија, ладни/цијанотични екстремитети, Raynaud-ов феномен, сувоот во очите и окуло-мукокутана токсичност од типот практолол.

Хронична срцева инсуфициенција:

Податоците за несаканите ефекти кај пациенти со хронична срцева инсуфициенција се достапни од една плацебо контролирана клиничка студија која вклучувала 1067 пациенти кои користеле небиволол и 1067 кои примале плацебо. Во оваа студија, вкупно 449 пациенти кои примале небиволол (42.1%) пријавиле можни несакани ефекти во споредба со 334 (31.5%) пациенти кои примале плацебо. Најчести пријавени несакани ефекти кај пациенти кои примале небиволол се брадикардија и мачнина, и двете се јавуваат во 11%. Соодветните фреквенции на појавување кај пациентите кои примале плацебо биле околу 2% за брадикардија и околу 7% за мачнина.

Следниве проценти за појавување на несаканите ефекти (поврзани со употребата на лекот) кои биле значајни во третманот на хронична срцева инсуфициенција се:

- Влошување на срцевата инсуфициенција, кое се појавило кај 5,8% од пациентите кои примале небиволол во споредба со 5,2% од пациентите кои примале плацебо.
- Постурална хипотензија е пријавена кај 2,1% од пациентите кои примале небиволол во споредба со 1,0% од пациентите кои примале плацебо.
- Нетолеранција на лекот се појавила кај 1,6% од пациентите кои примале небиволол во споредба со 0,8% од пациентите кои примале плацебо.
- Атрио-вентрикуларен блок се јавил кај 1,4% од пациентите кои примале небиволол во споредба со 0,9% од пациентите кои примале плацебо.
- Едем во долните екстремитети е пријавен кај 1,0% од пациентите кои примале небиволол во споредба со 0,2% од пациентите кои примале плацебо.

4.9. Предозирање

Нема податоци за предозирање со Nebilet®-от.

Симптоми:

Симптоми на предозирање со бета-блокатори се брадикардија, хипотензија, бронхоспазам и акутна инсуфициенција на срцето.

Лечење:

Во случај на предозирање или хиперсензитивност, болните треба да се држат под строг надзор и да се сместат на интензивна нега. Треба да се контролира нивото на шеќер во крвта. Апсорбцијата на било кој лек во цревата и желудникот треба да се спречи со гастрична лаважа и давање на активен јаглен и лаксатив. Можна е употреба на вештачко дишење. Брадикардијата или вагусната реакција треба да се третира со давање на атропин или метилатропин. Хипотензијата и шокот треба да се третираат со плазма или деривати на плазмата, а доколку е неопходно и со катехоламини. Бета блокаторскиот ефект може да се неутрализира со спора и.в. примена на изопреналин хидрохлорид, почетна доза од околу 5 микрограми/минута или со добутамин, со почетна доза од 2,5 микрограми/минута, се додека не се постигне саканиот ефект. Во рефрактерни случаи може да се даде комбинација на изопреналин и допамин. Доколку и со тоа не се постигне саканиот ефект, може да се разгледа можноста за интравенозна примена на 50-100 микрограми/минута глугагон. Ако е потребно и.в. инекцијата на глугагон може да се





повтори во текот на 1 час, а подоцна, ако е потребно, може да следи и и.в. инфузија на глуксагон во доза од 70 микрограми/кг/час. Во екстремни случаи може да се воведи расе-maker како третман на резистентна брадикардија

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски податоци

Фармакотераписка група: Селективен бета блокатор.

АТЦ код: C07AB12.

Небивололот е рацемат на два енантиомери SRRR-небиволол (или D-nebivolol) и 2,5mg RSSS-небивилол (или L-nebivolol). Тој комбинира две фармаколошки активности:

- Тој е компетитивен и селективен антагонист на бета рецепторите што се припишува на SRRR-енантиомерот (Д-енантиомер).
- Има благо вазодилататско дејство кое е најверојатно причинето со интеракција на Л-аргинин/азот оксид.

Поединечните и повторените дози на небиволол го редуцираат срцевиот ритам и крвниот притисок како во мирување така и во текот на оптоварувањето, кај нормотензивни луѓе и хипертензивни болни. Антихипертензивниот ефект се одржува во текот на хроничниот третман. Во терапевтските дози небивололот не појавува алфа-адренергичен антагонизам. Во текот на акутниот и хроничниот третман со небиволол кај хипертензивните пациенти, системскиот васкуларен отпор се намалува. И покрај редукција на срцевиот ритам, намалувањето на срцевата реакција во мирување и при оптоварување, може да биде ограничено поради зголемувањето на ударниот волумен. Клиничката важност на оваа хемодинамска разлика во споредба со други антагонисти на бета1 рецепторите сеуште не е во потполност утврдена. Кај хипертензивните болни, небивололот го зголемува НО - посредуваниот васкуларен одговор на дејството на ацетилхолинот (Ach), кој е намален кај болни со ендотелијална дисфункција.

Во плацебо контролирана клиничка студија за смртност – заболувањата кои зафатиле 2128 пациенти над 70 години (средна вредност 75.2 години) со стабилна хронична инсуфициенција на срцето со или без намалена инекциона фракција на левата комора LVEF (средна вредност LVEF: $36 \pm 12,3\%$, со следна дистрибуција: LVEF помалку од 35% кај 56% од пациентите, LVEF помеѓу 35% - 45% кај 25% од пациентите и LVEF поголема од 45% кај 19% од пациентите) во текот на среден период од 20 месеци, небивололот во однос на стандардната терапија, значително го продолжил времето до настапувањето на смртта или до хоспитализацијата поради кардиоваскуларни причини (примарна точка на ефикасност) со релативно намалување на ризикот од 14% (апсолутна редукција: 4,2%). Ова намалување на ризикот се развива по 6 месеци од почеток на третманот и се одржува во текот на целиот третман (средно време на траење е 18 месеци). Овој ефект на небивололот бил независен од годините, полот, или од намалената ејакциона фракција на левата комора во однос на популацијата која е вклучена во оваа студија.

Користа во однос на сите причини за морталитетот не е статистички значајна во споредба со плацебото. (апсолутна редукција: 2,3%)

Намалувањето на ненадејната смртност е разгледувано кај пациенти кои примале небиволол. (4,1% наспроти 6,6%, релативна редукција 38%).

In vitro и *in vivo* опити на животните покажале дека небивололот нема значителна интринзична



симпатикомиметичка активност.

In vitro и *in vivo* опити на животните покажале дека во фармаколошките дози, небивололот нема улога на стабилизатор на клеточната мембрана.

Кај здрави доброволци, небивололот нема значителен ефект на максималниот капацитет на издржливост или оптоварување.

5.2. Фармакокинетички податоци

Двата енантиомери на небивололот брзо се ресорбираат после перорална администрација. Храната не влијае на апсорпцијата на небивололот; небивололот може да се дава со или без оброк.

Небивололот екстензивно се метаболизира, делумно во активни хидроксид-метаболити. Метаболизмот се одвива со алициклична и ароматична хидроксилација, Н-деалкилација и гликоронидација: дополнително се формираат гликорониди на хидроксид-метаболитите. Метаболизмот на небивололот, со процесот на ароматична хидроксилација е предмет на CYP2D6-зависен генетски оксидативен полиморфизам. Вообичаената перорална биорасположивост на небивололот кај лица со забрзан метаболизам изнесува 12%, а е скоро целосна кај лица со успорен метаболизам. Во состојба на рамнотежа и со иста доза, максималната концентрација на непроменетиот небиволол во плазмата е околу 23 пати поголема кај лица со спор метаболизам во однос на лицата со забрзан метаболизам. Збирно гледано, степенот на разлики во максималните концентрации на непроменетиот лек и активните метаболити во плазмата е 1,3 до 1,4. Поради варијациите во интензитетот на метаболизмот, дозата на Nebilet® секогаш мора да се прилагоди према индивидуалните потреби на пациентот: на лицата со спор метаболизам треба да им се препишува пониска доза на лекот.

Кај лица со забрзан метаболизам, полувреме за елиминација на енантиомерот од небивололот просечно изнесува 10 часа. Кај лица со спор метаболизам тоа време е 3-5 пати подолго.

Кај особи со забрзан метаболизам, нивото на RSSS-енантиомерот во плазма е незначително повисок од нивото на SRRR-енантиомерот. Кај лица со спор метаболизам, оваа разлика е поголема.

Кај лица со забрзан метаболизам, полувреме за елиминација на хидроксидметаболитот на двата енантиомери просечно изнесува 24 часа, а двапати е подолго кај лица со спор метаболизам.

Рамнотежната состојба на нивото во плазмата кај повеќето лица со забрзан метаболизам се постигнува во рамките на 24 часа за небивололот, а за хидроксидметаболитите е во текот од неколку дена.

Концентрациите во плазмата се дозно пропорционални помеѓу 1 и 30 мг. На фармакокинетиката не влијае староста на пациентот.

Двата енантиомери на небивололот во плазмата се врзуваат за албумините.

Степенот на врзување за протеините на плазмата изнесува 98,1% за SRRR-небивололот и 97,9% за RSSS-небиволол.

Една недела по администрацијата на лекот, 38% од земената доза се излачува со урина, а 48% со фецесот. Уринарната екскреција на неизменетиот небиволол изнесува помалку од 0,5% од земената доза.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста на лекот

Предклиничките податоци не покажуваат никаков особен ризик што се базира на





конвенционалните студии за генотоксичност и канцероген потенцијал.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Полисорбат 80, хипромелоза, лактоза монохидрат, пченкарен скроб, кроскармелоза, натриум, микрокристална целулоза, колоиден анхидриран силициумов диоксид, магнезиум стеарат.

6.2. Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3. Рок на употреба

Рок на употреба 3 години.

6.4. Посебни мерки на предупредување при чувањето

Лекот да се чува во оригиналното пакување.

Не постои посебно правило за чување на лекот.

6.5. Природа и содржина на контактната амбалажа

Таблети во блистери (ПВЦ/алуминиумски блистер).

7, 14, 28 таблети.

6.6. Посебни мерки на внимателност при одложување на материјалот кој треба да се отфрли после примената на лекот

Нема специфична употреба и ракување.

Неупотребениот лек или отпадниот материјал се уништува во склад со важечките прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ДОЗВОЛА

Септима довел, Скопје

Лондонска бр. 19, 1000 Скопје, Р.Македонија

Тел: 02/ 3060 175

Факс: 02/ 3060 178

8. БРОЈ НА ПРВАТА ДОЗВОЛА И ОБНОВЕНАТА ДОЗВОЛА

Nebilet®

Кутија со 7 таблети Број на решение: 15-11879/08

Кутија со 14 таблети Број на решение: 15-11880/08

Кутија со 28 таблети Број на решение: 15-11881/08.

9. ДАТУМ НА ПРВАТА И ДАТУМ НА ОБНОВЕНАТА ДОЗВОЛА

Nebilet®

Кутија со 7 таблети. 28.11.2008

Кутија со 14 таблети. 28.11.2008

Кутија со 28 таблети. 28.11.2008

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари, 2007

