

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ НА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Nebilet®

5 mg, таблета

INN: **nebivolol / небиволол**

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 5 mg небиволол (како небиволол хидрохлорид): 2.5 mg SRRR-небиволол (или d-nebivolol) и 2.5 mg RSSS-небиволол (или l-nebivolol).

Помошни супстанции со потврдено дејство: една таблета содржи 141,75 mg лактоза, монохидрат (видете дел 4.4 и 6.1).

За комплетна листа на сите помошни супстанции видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Округли, малку биконвексни таблети, речиси бели, со вкрстена линија на едната страна. Таблетата може да се подели на четири еднакви делови.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Хипертензија:

- Лечење на есенцијалната хипертензија.

Хронична срцева инсуфициенција:

- Лечење на блага до умерено стабилна, хронична срцева инсуфициенција, како додаток во стандардната терапијата кај пациенти постари од 70 години и повеќе.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Есенцијална хипертензија:

Возрасни

Дневна доза е 1 таблета (5 mg), најдобро во исто време секој ден.

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

Комбинација со други антихипертензивни лекови

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

Пациенти со бубрежна инсуфициенција

Кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, препорачана почетна дневна доза за овие болни е 2,5 mg. Доколку е потребно, дневната доза може да се зголеми на 5 mg.



Пациенти со инсуфициенција на црниот дроб

Не постојат доволни податоци за дозирањето на небиволол кај пациенти со инсуфициенција на црниот дроб или нарушена функција на црниот дроб. Од тие причини, примената на небиволол кај нив е контраиндицирана.

Дозирање кај постари пациенти

Кај постари пациенти од 65 години, препорачана почетна доза изнесува 2,5 mg дневно. Доколку е потребно, дневната доза може да се покачи на 5 mg. Меѓутоа, со обзир на ограниченото искуство во примената на овој лек кај пациентите постари од 75 години, при терапија со овој лек, мора да се обрати посебно внимание и овие пациенти мораат внимателно да се пратат.

Педијатриска популација:

Ефикасноста и безбедноста на небиволол кај деца и адолесценти на возраст под 18 години не е утврдена. Нема достапни податоци. Затоа, не се препорачува употреба кај деца и адолесценти.

Хронична срцева инсуфициенција

Третманот на стабилна хронична срцева инсуфициенција треба да се започне со постепено зголемување на дозата се додека не се постигне саканата доза за одржување.

Пациентите треба да имаат стабилна хронична срцева слабост без акутна инсуфициенција во последните 6 недели. Се препорачува лекарот што лекува да има искуство во управувањето со хронична срцева слабост.

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 небиволол.

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

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

Максимална препорачана доза на небиволол е 10 mg 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 озбилна 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.

Не се препорачува нагло прекинување на третманот со небиволол затоа што може да предизвика влошување на срцевата инсуфициенција. Ако терапијата мора да се прекине, дозата мора постепено да се намалува на пола, во растојание од една недела.



Пациенти со бубрежна инсуфициенција

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

Пациенти со инсуфициенција на црниот дроб

Постојат многу ограничени податоци за примена на лекот во оваа група на пациенти. Така да примена на небиволол кај тие пациенти е контраиндицирана.

Дозирање кај постари пациенти

Не е потребно подесување на дозата, затоа што максималната доза се подесува индивидуално во зависност од толеранцијата на пациентот.

Педијатриска популација

Ефикасноста и безбедноста на небиволол кај деца и адолесценти на возраст под 18 години не е утврдена. Нема достапни податоци. Затоа, не се препорачува употреба кај деца и адолесценти.

Начин на употреба

Перорална употреба.

Таблетите може да се земаат со оброци.

4.3. Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на било која помошна состојка на лекот, наведени во делот 6.1..
- Инсуфициенција на црниот дроб и пореметување на функцијата на црниот дроб.
- Акутна срцева инсуфициенција, кардиоген шок или епизоди на декомпезација на срцева инсуфициенција кои бараат и.в. инотропна терапија.

Како додаток, како и кај други бета адренергични блокатори, небиволол е контраиндициран кај:

- Синдром на заболан SA чвор (*sick sinus sindrom*), вклучувајќи и SA блок.
- AV блок II и III степен (без *pacemaker*).
- Историја на бронхоспазам или бронхијална астма.
- Нелечен феохромоцитром.
- Метаболичка ацидоза.
- Брадикардија (пулс < 60 отчукувања во минута, пред почеток на терапијата).
- Хипотензија (систолен крвен притисок < 90 mmHg).
- Тешки пореметувања на периферната циркулација.

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

Види дел 4.8 Несакани дејства.

Следните предупредувања и мерки на претпазливост генерално се однесуваат на бета адренергични антагонисти:

Анестезија

Продолжувањето на ефектот на бета блокаторите го намалуваат 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. Пациентот може да биде заштитен од ефектот на вагусна реакција со интравенска апликација на атропин.

Кардиоваскуларен систем

Генерално, бета адренергичните блокатори не треба да се употребуваат кај пациенти со нелечена конгестивна инсуфициенција на срцето, освен ако нивната состојба не е стабилизирана.

Кај пациенти со исхемична болест на срцето, терапијата со бета адренергичните блокатори 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 адренергичните блокатори можат да предизвикаат брадикардија: ако пулсот покаже пад под 50-55 отчукувања во минута во мирување и/или ако пациентот манифестира симптоми кои укажуваат на брадикардија, дозата треба да се намали.

Бета адренергичните блокатори треба со внимание да се користат кај:

- пациенти со пореметена периферна циркулација (*Raynaudova* болест или синдром, *claudicatio intermittens*) зошто може да дојде до влошување на ова оболување.
- Пациенти со AV блок од I степен поради негативниот ефект на бета адренергичните блокатори на времето на спроведување на импулсот во срцето.
- Пациенти со *Prinzmetal*-ова ангина, поради вазоконстрикција на коронарните артерии причинети со стимулација на алфа-рецепторите: бета адренергичните 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

Небиволол не влијае на нивото на глукоза кај дијабетичарите. Сепак треба да се обрати внимание кај пациенти со дијабетис, бидејќи небивололот може да маскира одредени симптоми на хипогликемија (тахикардија, палпитации).

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

Наглото прекинување на терапијата може да ги влоши симптомите.

Респираторен тракт

Кај пациенти 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 пациенти со псоријаза треба да се препишуваат бета-адренергични блокатори само после внимателна анализа.

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

Почетокот на третманот кај хронична срцева инсуфициенција со небиволол бара постојано пратење. За дозирањето и начин на примена види во 4.2. Прекинувањето на третманот не треба нагло да се спроведе, освен ако тоа јасно не е идицирано. За повеќе информации види во 4.2.



Овој лек содржи лактоза.

Пациентите со ретко наследено оболување на нетолеранција на лактоза, дефицит на Lapp лактаза или глукоза-галактоза малабсорпција не треба да го земаат овој лек.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по таблета, што значи суштински „без натриум“.

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, пропafenон): ефектот врз времето на атрио-вентрикуларна спроводливост може да се потенцира и да се зголеми негативниот инотропен ефект (види дел 4.4).

Антагонисти на калциумот од типот на верапамил и дилтиазем: негативното дејство на контрактилноста и АВ спроводливоста. Интравенската употреба на верапамилот е контраиндицирана кај пациенти 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). Наглиот прекид на терапијата, посебно ако нагло се прекинат бета блокаторите, може да се зголеми ризикот од “rebound” хипертензија.

Комбинации кои се користат со големо внимание

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

Анестетици –испарливи халогени:

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 нагло прекинување на терапијата со бета-блокаторите. Мора да го известите анестезиологот во случај кога пациентот прима небиволол.

Инсулин и орални антидијабетици:

Иако небивололот не влијае на нивото на глукоза, истовремена употреба со инсулин и орални антидијабетици може да ги маскира симптомите на хипогликемија (палпитации, тахикардии).

Баклофен (миорелаксанс), амифостин (додашок во антинеопластичната терапија): истовремена употреба со антихипертензивни може да доведе до поголем пад на крвниот притисок, заради што е потребно да се прилагоди дозата на антихипертензивот.

Комбинации кои мораат да се разгледаат:

Гликозиди на дигиталис: Гликозидите на дигиталисот можат да го зголемат времето на

спроведување низ АВ чворот кога се комбираат со бета-адренергични блокатори. Клиничките испитувања со небиволол не покажаа никакви клинички докази за оваква интеракција. Небиволол не влијае на фармакокинетиката на дигоксинот.

Калциумови антагонисти од дихидропиридинскиот тип (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин): паралелната употреба може да го зголеми ризикот од хипотензија и не може да биде исклучен зголемениот ризик 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 ефект на 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 (ЦИП2Д6), па паралелна употреба на тие супстанции кои ги инхибираат овие ензими посебно: 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 циметидин причинува пораст на нивото на небивололот во плазмата без промена на клиничките ефекти.

Истовремена употреба со ранитидин не влијае на фармакокинетиката на небивололот. Доколку небиволол 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, фурсемид или хидрохлортиазид не влијае на фармакокинетиката на небивололот. Небивололот не влијае на фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

4.6. Плодност, бременост и доење

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 рецептори.

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 штетен ефект на бременоста и плодот треба да се даде друга терапија. Новородените деца треба внимателно да се пратат. Симптомите на хипогликемија и брадикардија генерално се очекуваат во рок од 3 дена.

Доење

Студиите на животни покажаа дека небивололот се излучува во млекото. Не е познато дали небивололот се излучува во мајчиното млеко. Повеќето бета-блокатори, особено липофилните компоненти како што е небивололот и неговите метаболити поминуваат во мајчиното млеко во различен степен. Не може да се исклучи ризикот за новороденчиња/доенчиња. Затоа, мајките кои примаат небиволол не треба да дојат.

Плодност

Небиволол не покажал ефект врз плодноста на стаорци, освен во дози неколку пати повисоки од максималната препорачана доза за човекот, кога биле забележани негативни ефекти врз машките и женските репродуктивни органи кај стаорци и глувци. Ефектот на небиволол врз човечката плодност не е познат.

4.7. Ефекти на лекот врз способноста за возење и ракување со машини

Не се спроведени студии за влијанието на небивололот врз способноста за возење и ракување со машини.

Фармакодинамските студии покажаа дека небиволол 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 за хипертензија и за хронична срцева инсуфициенција поради различноста на оболувањата за кој се користи:

Хипертензија

Несаканите дејства кои се пријавени се најчесто благи до умерен интензитет, се дадени во табелата, класифицирани по органски системи и поредени по зачестеност:

ОРГАНСКИ СИСТЕМИ	ВООБИЧАЕНИ ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	НЕВООБИЧАЕНИ ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$)	МНОГУ РЕТКИ ($\leq 1 / 10000$)	Не е позната
Имунолошки пореметувања				Ангинеуротски едем, преосетливост
Психијатријски пореметувања		Ноќни мори, депресија		
Пореметувања во нервниот систем	Главоболка, вртоглавица, парестезии		синкопа	
Пореметување во видот		Ослабен вид		
Срцеви пореметувања		Брадикардија, срцева инсуфициенција, успорена АВ проводливост/АВ блок		
Васкуларни пореметувања		хипотензија, (зголемување) claudicatio intermittens		
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања	диспнеја	бронхоспазам		
Гастроинтестинални пореметувања	Опстипација, мачнина и проливи	Диспепсија, флатуленција и повраќање		
Пореметување во кожата и подкожното ткиво		пруритус, еритематозни осип	Влошување на поријаза	уртикарија

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, сувост 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 1061 кои примале плацебо. Во оваа студија, вкупниот број од 449 пациенти кои примале небиволол (42.1%) пријавени се 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 кај 11%. Фреквенцијата на појавување кај пациенти кои примале плацебо биле околу 2% за брадикардија и околу 7% за мачнина.

Следниве проценти за појавувањена несаканите ефекти (кои се 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% пациенти кои примале небиволол во споредба со 5.2% пациенти кои примале плацебо.
- Постурална хипотензија е пријавена кај 2.1% пациенти кои примале небиволол во споредба со 1.0% пациенти кои примале плацебо.
- Нетолеранција на лекот се појавила кај 1.6% пациенти кои примале небиволол во споредба со 0.8% пациенти кои примале плацебо.
- Атрио-вентрикуларен блок од прв степен се јавил кај 1.4% пациенти кои примале небиволол во споредба со 0.9% пациенти кои примале плацебо.
- Едем во долните екстремитети е пријавен кај 1.0% пациенти кои примале небиволол во споредба со 0.2% пациенти кои примале плацебо.

Пријавување на сомнителни несакани дејства

Пријавување на сомнителни несакани дејства по добивање на одобрение за ставање на лек во промет е особено важно. Тоа овозможува континуирано следење на состојбата помеѓу користа/ризикот на лекот. Од здравствените работници се бара да пријават какви било сомнителни несакани реакции преку Националниот систем за известување. Здравствените работници треба да пријавуваат било какви сомнителни несакани во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Нема достапни податоци за предозирање со небиволол.

Симптоми

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

Лечење



Во случај на предозирање или пречувствителност, пациентите 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 третира 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 рефракторни случаи може да се даде комбинација на изопреналин и допамин. Доколку и со тоа не се постигне сакан ефект, може да се разгледа можноста за интравенска примена на 50-100 микрограми/кг глугагон. Ако е потребно и.в. инекција на глугагон може да се повтори во текот на 1 час, а подоцна да следи, ако е потребно и и.в. инфузија на глугагон во доза од 70 микрограми/кг/час. Во екстремни случаи може да се воведи расе-макер 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 анантиомера SRRR-небиволол (или d-nebivolol) и RSSS-небиволол (или l-nebivolol).

Тој комбинира две фармаколошки активности:

- Тој е компетитивен и селективен антагонист на бета рецепторите што се препишува на SRRR-енантиомерот (d-енантиомер).
- Има благо вазодилаторно дејство кое е најверојатно причинето со интеракција на L-аргинин / азот оксид.

Поединечни и повторени дози на небиволол го редуцираат срцевиот ритам и крвниот притисок како во мирување така и во текот на оптоварувањето, кај нормотензивни луѓе и хипертензивни пациенти. Антихипертензивниот ефект се одржува во текот на хроничниот третман. Во тераписки дози небивололот не појавува алфа-адренергични антагонизам. Во текот на акутниот и хроничниот третман со небиволол кај хипертензивни пациенти, системскиот васкуларен отпор е намален. Поради редукција на срцевиот ритам, намалувањето на срцевиот одговор во мир и при оптоварување, може да биде ограничено поради зголемениот ударен волумен. Клиничката важност на оваа хемодинамска разлика во споредба со други антагонисти на бета₁ рецептори се уште не е во потполност утврдена. Кај хипертензивните пациенти, небивололот го зголемува НО-от индиректен васкуларен одговор на дејството на ацетилхолин, кој е намален кај пациенти со ендотелијална дисфункција.

Во плацебо контролирана клиничка студија за смртност – оболувањата 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% во 56% пациенти, LVEF помеѓу 35%-45% во 25% пациенти и LVEF поголема од 45% во 19% пациенти) во текот на среден период од 20 месеци, во однос на стандардна терапија небивололот значително го продолжил времето до смрт или до хоспитализација поради кардиоваскуларни причини (примарна точка за ефикасност) со релативно намалување на ризикот од 14% (апсолутна редукција: 4.2%). Ова намалување на ризикот се развива после 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 година и пола, или

намалена ејакциона фракција на левата комора во однос на популацијата која е вклучена во оваа студија.

Корист во однос на сите причини за морталитет не е статистички значаен во споредба со плацебо (апсолутна редукција: 2.3%).

Намалување на изненадната смрт е разгледано кај пациенти кои примале небиволол (4.1% наспроти 6.6%, релативна редукција 38%).

In vitro и *in vivo* експерименти на животните покажаа дека небивололот нема значителна интризична симпатикомиметска активност.

In vitro и *in vivo* експерименти на животните покажаа дека во фармаколошките дози на небиволол нема улога на стабилизатор на клеточната мембрана.

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

Достапните неклинички и клинички податоци кај хипертензивните пациенти не покажаа негативен ефект на небиволол врз еректилната функција.

5.2. Фармакокинетички податоци

Апсорпција

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

Дистрибуција

Во плазмата, двата енантиомери на небиволол се претежно врзани за албуминот. Врзувањето со плазма протеините е 98,1% за SRRR-небиволол и 97,9% за RSSS-небиволол.

Биотрансформација

Небивололот екстензивно се метаболизира, делумно во активни хидроксидни метаболити. Метаболизмот се одвива со ациклична и ароматична хидроксилација, Н-деалкилација и глукуронидација: дополнително се формираат глукурон-хидрокси метаболити.

Метаболизмот на небивололот, со процесот на ароматична хидроксилација е предмет на CYP2D6 е зависен од генетскиот оксидативен полиморфизам. Вообичаената перорална биорасположивост на небивололот кај особи со забрзан метаболизам изнесува 12%, скоро е целосна кај особи со успорен метаболизам. Во состојба на рамнотежа и со иста доза, максималната концентрација на непроменетиот небиволол во плазмата е околу 23 пати поголема кај особи со спор метаболизам во однос на особи 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. Поред варијациите во интензитетот на метаболизмот, дозата небиволол секогаш мора да се прилагоди према индивидуалните потреби на пациентот: луѓето со спор метаболизам треба да им се препишува пониска доза на лекот.

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

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

Кај особи со забрзан метаболизам, полувреме за елиминација на хидроксиметаболитот на двата енантиомера просечно изнесува 24 часа, а двапати е подолго кај особи со спор метаболизам.

Равномерната состојба на нивото во плазмата кај повеќето особи со забрзан метаболизам се постигнува во 24 часа за небивололот, а за хидроксиметаболитите е во текот од неколку

дена.

Концентрациите во плазмата се дозно пропорционални помеѓу 1 и 30 mg. 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.

Елиминација

Недела дена после администрацијата 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 присуство на зголемен ризик за луѓето, врз основа на резултатите од конвенционалните студии за генотоксичност, репродуктивна и развојна токсичност и канцероген потенцијал. Несаканите дејства врз репродуктивната функција беа забележани само при високи дози, надминувајќи ја за неколку пати максималната препорачана доза за луѓе (видете дел 4.6).

6.1. Листа на ексципиенси

Полисорбат 80 (E433)

Хипромелоза (E464)

Лактоза монохидрат

Пченкарен скроб

Кроскармелоза натриум (E468)

Микрокристална целулоза (E460)

Колоиден безводен силициум диоксид (E551)

Магнезиум стеарат (E572)

6.2. Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3. Рок на употреба

3 години.

6.4. Посебни мерки на предупредување при чувањето

Овој медицински производ не бара посебни мерки на претпазливост за чување.

6.5. Природа и содржина на контактната амбалажа

Контактно пакување: ПВЦ/Алу блистер кој содржи 14 таблети.

Надворешно пакување: преклопна кутија со 2 блистери од кои секој содржи 14 таблети и со упатство за пациентот.

6.6. Посебни мерки на претпазливост за отстранување и ракување



Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Берлин - Хеми / А.Менарини Македонија дооел Скопје
Ул. Методија Шаторов Шарло бр.1/2-15 Скопје - Кисела вода
Скопје, Р.С. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ И ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

11-5005/2

9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ И ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Датум на одобрение за ставање на лек во промет: 29.07.2009.
Обнова на одобрение за ставање на лек во промет: 25.06.2019.



10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ