

# NEBIVOLOL TABLETS 2.5 MG/ 5.0 MG

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Nebitrix 2,5 mg tablets**  
**Небитрикс 2,5 mg таблетки**

**Nebitrix 5 mg tablets**  
**Небитрикс 5 mg таблетки**

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Съм Ръг. №	20090080
Съгласие №	9319 / 16. 04. 2010
Съгласие №	/

### 2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Nebitrix 2,5 mg: Всяка таблетка съдържа 2,725 mg nebivolol hydrochloride, съответстващ на 2,5 mg nebivolol  
Помощни вещества: 72,5 mg лактоза монохидрат /таблетка

Nebitrix 5 mg: Всяка таблетка съдържа 5,45 mg nebivolol hydrochloride, съответстващ на 5 mg nebivolol  
Помощни вещества: 145,0 mg лактоза монохидрат /таблетка

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Nebitrix 2,5 mg: Таблетки с форма на капсула, бели, двойноизпъкнали, необвити, с черта за чупене от едната страна и гладки от другата страна

Таблетката може да бъде разделяна на две равни половини.

Nebitrix 5 mg: Кръгли, бели, плитко двойноизпъкнали, необвити таблетки с релефен надпис "N" и "L" от двете страни на черта за чупене от едната страна и гладки от другата страна.

Таблетката може да бъде разделяна на две равни половини.

### 4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Хипертония

Лечение на есенциална хипертония.

##### Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Лечение на стабилна лека и умерена хронична сърдечна недостатъчност в допълнение към стандартните терапевтични схеми при пациенти в напреднала възраст 70 години и по-възрастни.

Nebi/version 2.0



## NEBIVOLOL TABLETS 2.5 MG/ 5.0 MG

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Начин на приложение

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

#### Хипергония

##### *Възрастни*

**Nebitrix 2,5 mg:** Дозата е 5 mg (две таблетки) на ден, за предпочитане по едно и също време на деня.

**Nebitrix 5 mg:** Дозата е 5 mg (една таблетка) на ден, за предпочитане по едно и също време на деня.

Ефектът на понижаване на артериалното налягане става забележим след 1-2 седмици на лечение. Понякога оптималният ефект се постига едва след 4 седмици на лечение.

#### *Комбинация с други антихипертензивни средства*

Бета-блокери могат да бъдат използвани самостоятелно или едновременно с други антихипертензивни средства. Към днешна дата допълнителен антихипертензивен ефект е наблюдаван само при комбиниране на nebivolol с хидрохлоротиазид 12,5-25 mg.

#### *Пациенти с бъбречна недостатъчност:*

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

#### *Пациенти с чернодробна недостатъчност:*

Данните от пациенти с чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция са ограничени. По тази причина при тези пациенти използването на таблетки Nebitrix 2,5 mg или Nebitrix 5 mg е противопоказано.

#### *Пациенти в напреднала възраст*

При пациенти над 65-годишна възраст препоръчителната начална доза е 2,5 mg на ден. Ако е необходимо, дневната доза може да бъде повишена до 5 mg. Поради ограничения опит при пациенти над 75-годишна възраст е необходимо внимание и такива пациенти трябва да бъдат внимателно следени.

#### *Деца и юноши*

Не се препоръчва употребата на nebivolol при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

#### Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност трябва да се започва с постепенно възходящо титриране на дозировката до достигане на оптималната индивидуална поддържаща доза.

Необходимо е пациентите да имат стабилна хронична сърдечна недостатъчност без остра недостатъчност през последните шест седмици. Препоръчва се лекуващият лекар да има опит в лечението на хронична сърдечна недостатъчност.

За тези пациенти, които получават терапия за сърдечни заболявания, включваща диуретици и/или дигоксин и/или АСЕ-инхибитори и/или антагонисти на ангиотензин II, дозировката на тези медикаменти трябва да е била стабилизирана през последните две седмици преди започването на лечението с таблетки Nebitrix 2,5 mg или Nebitrix 5 mg.



## NEBIVOLOL TABLETS 2.5 MG/ 5.0 MG

Началното възходящо титриране трябва да става в съответствие със следните стъпки през интервали от време от 1-2 седмици въз основа на поносимостта от страна на пациента: nebivolol 1,25 mg, да се покачи на 2,5 mg nebivolol един път дневно, след това до 5 mg един път дневно и след това до 10 mg един път дневно. Максималната препоръчителна доза е 10 mg nebivolol един път дневно.

Започването на лечението и всяко повишаване на дозата трябва да става под наблюдението на опитен лекар за период от време поне 2 часа, за да е осигурно, че клиничното състояние (особено по отношение на артериалното налягане, сърдечната честота, проводните нарушения, белезите на влошаване на сърдечната недостатъчност) остава стабилно.

Появата на нежелани реакции може да не позволи лечение на всички пациенти с максималната препоръчителна доза. Ако е необходимо, достигнатата доза може да бъде намалена стъпка по стъпка и после отново да има връщане към нея, както е подходящо.

По време на фазата на титриране, в случай на влошаване на сърдечната честота или непоносимост, се препоръчва първо дозата на nebivolol да бъде намалена или ако е необходимо, приемът да бъде незабавно преустановен (в случай на тежка хипотония, влошаване на сърдечната недостатъчност, остър белодробен оток, кардиогенен шок, симптоматична брадикардия или AV-блок).

Обикновено лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с nebivolol е продължително.

Не се препоръчва внезапно преустановяване на лечението с nebivolol, понеже това може да доведе до преходно влошаване на сърдечната недостатъчност. Ако е необходимо преустановяване, дозата трябва да се намали постепенно през интервали от половин седмица.

### *Пациенти с бъбречна недостатъчност:*

Не се налага корекция на дозата при лека до умерена бъбречна недостатъчност, понеже възходящото титриране до максималната толерирана доза е било индивидуално адаптирано. Няма опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (серумен креатинин  $\geq 250 \mu\text{mol/L}$ ). По тази причина не се препоръчва използването на nebivolol при тези пациенти.

### *Пациенти с чернодробна недостатъчност:*

Данните при пациенти с чернодробна недостатъчност са ограничени. По тази причина при тези пациенти използването на таблетки Nebitrix 2,5 mg или Nebitrix 5 mg е противопоказано.

### *Пациенти в напреднала възраст*

Не се налага корекция на дозата понеже възходящото титриране до максималната толерирана доза е било индивидуално адаптирано.

### *Деца и юноши*

Не се препоръчва употребата на nebivolol при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

## 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

- Чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция.
- Остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок или епизоди на декомпенсация на сърдечната недостатъчност, които налагат i.v. инотропна терапия.
- синдром на болния синусов възел, включително синуатриален блок.
- AV-блок втора и трета степен (без пейсмейкър).



## NEBIVOLOL TABLETS 2.5 MG/ 5.0 MG

- анамнеза за бронхиална астма или хронична обструктивна белодробна болест.
- нелекуван феохромоцитом.
- метаболитна ацидоза.
- брадикардия (сърдечна честота < 60 у/мин. преди началото на лечението).
- хипотония (систолично артериално налягане < 90 mmHg).
- тежки периферни циркулаторни нарушения.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вижте също точка 4.8.

Следните предупреждения и предпазни мерки се отнасят общо за бета-адренергичните антагонисти, като nebivolol.

#### *Анестезия*

Продължаването на бета-блокадата намалява риска за аритмии по време на индукцията на анестезията и интубацията. Ако при подготовката за хирургична интервенция се спре бета-блокадата, бета-адренергичните антагонисти трябва да бъдат спрени поне 24 часа преди това.

Необходимо е внимание при използване на някои анестетици, които могат да причинят миокардно потискане. Пациентът може да бъде предпазен от вагални реакции чрез интравенозно приложение на атропин.

#### *Сърдечно-съдова система*

Най-общо бета-адренергичните антагонисти не трябва да се използват при пациенти с нелекувана застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), освен ако състоянието им не е стабилизирано.

При пациенти с исхемична болест на сърцето, лечението с бета-адренергични антагонисти трябва да бъде преустановено постепенно, напр. в рамките на 1-2 седмици. Ако е необходимо, по същото време трябва да се започне заместителна терапия, целяща предпазване от обостряне на ангина пекторис.

Бета-адренергичните антагонисти могат да предизвикат брадикардия: ако сърдечната честота спадне под 50-55 у/мин. при покой и/или пациентът изпита симптоми, подсказващи брадикардия, дозата трябва да бъде намалена.

Бета-адренергичните антагонисти трябва да бъдат използвани внимателно:

- при пациенти с периферни циркулаторни нарушения (болест или синдром на Raynaud, claudicatio intermittens), понеже е възможно тези нарушения да се влошат;
- при пациенти със сърдечен блок първа степен, поради негативния ефект на бета-блокери върху проводното време;
- при пациенти с ангина тип Prinzmetal, дължаща се на небалансиран алфа-рецепторно медиран вазоспазм на коронарните артерии: бета-адренергичните антагонисти могат да повишат броя и продължителността на ангинозните пристъпи.

Най-общо не се препоръчва комбинирането на nebivolol с калциеви антагонисти от верапамиллов и дилтиаземов тип, с Клас I антиаритмични медикаменти и с централно-действащи антихипертензивни медикаменти. За подробности моля вижте точка 4.5.

#### *Метаболизъм/Ендокринна система*

Nebivolol не повлиява кръвно-захарните нива при пациенти с диабет. Въпреки това, при пациенти с диабет е необходимо внимание, понеже nebivolol може да маскира някои симптоми на хипогликемията (тахикардия, палпитации).

Nebi/version 2.0



## NEBIVOLOL TABLETS 2.5 MG/ 5.0 MG

Бета-адренергичните блокери могат да маскират симптомите на тахикардията при хипертиреозидизъм. Внезапното спиране на лечението може да обостри симптомите.

### *Дихателна система*

Бета-адренергичните антагонисти трябва да се използват внимателно при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест, понеже спазъмът на дихателните пътища може да бъде обострен.

### *Други*

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

Възможно е бета-адренергичните антагонисти да повишат чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции.

Рядко е възможно е бета-блокери да предизвикат намалено отделяне на слъзна течност.

Започването на лечение на хронична сърдечна недостатъчност с nebivolol изисква редовно проследяване. Относно дозировката и начина на приложение моля вижте точка 4.2. Преустановяването на лечението не трябва да става внезапно, освен в случай на категорична необходимост. За повече информации моля вижте точка 4.2.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Ларр лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Фармакодинамични взаимодействия

#### Комбинации, които не се препоръчват:

*Клас I антиаритмични медикаменти (хинидин, хидрохинидин, сибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропafenон):* възможно е да се потенцира ефектът върху атрио-вентрикуларното проводно време и да се засили негативният инотропен ефект (вж. точка 4.4).

*Калциеви антагонисти от типа на верапамил/дилтиазем:* негативно повлияване на контрактилитета и атрио-вентрикуларното провеждане. Интравенозното прилагане на верапамил при пациенти на лечение с  $\beta$ -блокери може да доведе до изразена хипотония и атриовентрикуларен блок (вж. точка 4.4).

*Централно-действащи антихипертензивни средства (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин):* едновременното използване на централно-действащи антихипертензивни медикаменти може да влоши сърдечната недостатъчност чрез понижаване на централния симпатиков тонус (намаляване на сърдечната честота и сърдечния дебит, вазодилатация) (вж. точка 4.4). Внезапното спиране на лечението, особено ако е преди спиране на лечение с бета-блокери, може да повиши риска за "rebound"-хипертония.

#### Комбинации, които трябва да се използват внимателно:

*Клас III антиаритмични средства (Amiodarone):* възможно е да бъде потенциран ефектът върху атрио-вентрикуларното проводно време.

*Анестетици – летливи халогенирани:* едновременното използване на бета-адренергични антагонисти и анестетици може да намали рефлекторната тахикардия и да повиши риска за



## NEBIVOLOL TABLETS 2.5 MG/ 5.0 MG

хипотония (вж. точка 4.4). Като общо правило трябва да се избягва внезапното спиране на лечение с бета-блокери. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът приема таблетки Nebitrix 2,5 mg или Nebitrix 5 mg

*Инсулин и перорални антидиабетни средства:* въпреки че nebivolol не повлиява кръвно-захарното ниво, при едновременно приложение е възможно да бъдат маскирани някои симптоми на хипогликемията (палпитации, тахикардия).

*Баклофен (антиспастично средство), амифостин (антинеопластична добавка):* едновременното използване с антихипертензивни средства може да повиши спада на артериалното налягане, по тази причина е необходимо съответно коригиране на дозировката на антихипертензивните медикаменти.

*Мефлокин (антималариеен средство):* Теоретично едновременното приложение с бета-адренергични блокери може да доведе до удължаване на QTc-интервала.

### Комбинации, които трябва да се имат предвид:

*Дигиталисови гликозиди:* едновременното приложение може да удължи атрио-вентрикуларното проводно време. Клиничните изпитвания с nebivolol не са показали клинични доказателства за взаимодействие. Nebivolol не повлиява кинетиката на дигоксин.

*Калциеви антагонисти от дихидропиридиновата група (амлодипин, фелодипин, ласидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин):* едновременното приложение може да повиши риска от хипотония, като не може да се изключи повишаване на риска за допълнително влошаване на камерната помпена функция при пациенти със сърдечна недостатъчност.

*Антипсихотични средства, антидепресанти (трициклични барбитурати и фенотиазини), органични нитрати, както и други антихипертензивни средства:* едновременното приложение може да засили хипотензивния ефект на бета-блокерите (адитивен ефект).

*Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС):* нямат влияние върху ефекта на nebivolol да понижава артериалното кръвно налягане.

*Симпатикомиметични средства:* едновременното използване може да потисне ефекта на бета-адренергичните антагонисти. Бета-адренергичните антагонисти могат да доведат до небалансирана алфа-адренергична активност на симпатикомиметиците, както с алфа-, така и с бета-адренергични ефекти (риск за хипертония, тежка брадикардия и сърдечен блок).

### Фармакокинетични взаимодействия

В метаболизиранетона nebivolol участва изоензим CYP2D6 и едновременното приложение с вещества, които инхибират този ензим, особено пароксетин, флуоксетин, тиоридазин, хинидин, тербинафин, бупропион, хлороквин и евопромазин, може да доведе до повишени плазмени нива на nebivolol, свързани с повишен риск за ексцесивна брадикардия и нежелани събития.

Едновременното приложение с циметидин повишава плазмените нива на nebivolol, без да променя клиничния ефект. Едновременното приложение с ранитидин не е повлияло фармакокинетиката на nebivolol. Ако Nebitrix 2,5 mg или Nebitrix 5 mg се приема с храната, а антиацидните медикаменти между две хранения е възможно двете лечения да се предписват едновременно.



## NEBIVOLOL TABLETS 2.5 MG/ 5.0 MG

Комбинирането на nebivolol с никардипин леко повишава плазмените нива и на двата медикамента без да променя клиничния ефект. Едновременното приложение с алкохол, фуросемид или хидрохлоротиазид не е повлияло фармакокинетиката на nebivolol. Nebivolol не повлиява фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин.

### 4.6 Бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Nebivolol оказва вредно фармакологично въздействие върху бременността, и/или фетуса/новороденото дете. Най-общо бета-адренорецепторните блокери намаляват плацентарната перфузия, което се свързва с забавяне на растежа, интраутеринна смъртност, аборт или преждевременно раждане. При фетуса и новороденото дете могат да се развият нежелани ефекти (напр. хипогликемия и брадикардия). Ако лечението с бета-адренорецепторни блокери е необходимо, за предпочитане е използването на бета1-селективни адренорецепторни блокери.

Nebitrix не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако се прецени, че лечението с nebivolol е необходимо, трябва да се проследяват утеро-плацентарният кръвоток и растежът на фетуса. В случай на вредни ефекти по отношение на бременността или фетуса трябва да се обмисли алтернативно лечение. Новородените трябва да бъдат проследявани внимателно. Обикновено в рамките на първите 3 дни могат да се очакват симптоми на хипогликемия и брадикардия.

Употреба по време на кърмене

Проучванията при животни са показали, че nebivolol се екскретира с кърмата. Не е известно дали се екскретира с човешката кърма. Повечето бета-блокери, особено липофилните вещества като nebivolol и активните му метаболити преминават в кърмата макар и в различна степен. По тази причина не се препоръчва кърмене по време на прилагането на nebivolol.

### 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 показали, че nebivolol не повлиява психомоторните функции. Някои пациенти могат да изпитат нежелани ефекти като замаяване или отпадналост (вж. точка 4.8), които се дължат най-вече на спада на артериалното налягане. Ако настъпят такива, пациентът трябва да избягва да шофира, както и други дейности, изискващи повишено внимание. По-вероятно е тези ефекти да се появят след започването на лечението или след повишаване на дозата.

### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

За класифициране на честотата на нежеланите реакции е използвана следната терминология:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ )

Много редки ( $< 1/10\ 000$ )

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нежеланите реакции са изброени поотделно за хипертонията и ХСН поради различията в основното заболяване

Nebi/version 2.0



## NEBIVOLOL TABLETS 2.5 MG/ 5.0 MG

### Хипертония

Нежеланите реакции, които в болшинството от случаите са леки до умерени, са представени в таблицата по-долу, като са подредени по системо-органни класове и честота:

СИСТЕМО-ОРГАНИ КЛАСОВЕ	Чести	Нечести	Много редки	С неизвестна честота:
Нарушения на имунната система				Ангиоедем и свръхчувствителност
Психични нарушения		кошмари, депресия		
Нарушения на нервната система	на главоболие, замаяност, парестезии		припадъци/синкоп	
Нарушения на очите		нарушено виждане		
Сърдечни нарушения		брадикардия, сърдечна недостатъчност, забавена AV-проводимост / AV-блок		
Съдови нарушения		хипотония, (засилване на) claudicatio intermittens		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея	бронхоспазъм		
Стомашно-чревни нарушения	запек, гадене, диария	диспепсия, отделяне на газове, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		сърбеж, еритематозен обрив	ангиоедем, влошаване на псориазис	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		импотенция		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора, оток			

Следните нежелани реакции са съобщавани и за някои бета-адренергични антагонисти: халюцинации, психози, обърканост, студени/цианотични крайници, феномен на Raynaud, сухи очи и окуло- мукокутанейна токсичност от практололов тип. Възможно е бета-блокери да предизвикат намалена продукция на слъзна течност.

### Хронична сърдечна недостатъчност

Данните за нежеланите реакции при пациенти с ХСН са от едно плацебо-контролирано Nebi/version 2.0





## NEBIVOLOL TABLETS 2.5 MG/ 5.0 MG

клинично изпитване, включващо 1067 пациенти, които са приемали nebivolol и 1061 пациенти, които са приемали плацебо. При това проучване общо 449 пациенти на nebivolol (42,1 %) са съобщили за поне вероятно свързани с продукта нежелани реакции, в сравнение с 334 пациенти от групата на плацебо (31,5 %). Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациентите на лечение с nebivolol са били брадикардия и замаяност, като и двете се проявяват при около 11 % от пациентите. Съответните честоти при пациентите на плацебо са били съответно приблизително 2 % и 7 %.

Следните честоти се съобщават за нежеланите реакции (поне вероятно свързани с продукта), които се приемат за особено значими при лечението на хронична сърдечна недостатъчност:

- Влошаване на сърдечната недостатъчност се е появило при 5,8 % от пациентите на лечение с nebivolol в сравнение с 5,2 % от пациентите на плацебо.
- Постурална хипотония се съобщава при 2,1 % от пациентите на лечение с nebivolol в сравнение с 1,0 % от пациентите на плацебо.
- Непоносимост към медикамента се е проявила при 1,6% от пациентите на лечение с nebivolol в сравнение с 0,8 % от пациентите на плацебо.
- Атрио-вентрикуларен блок I-ва степен се е проявила при 1,4 % от пациентите на лечение с nebivolol в сравнение с 0,9 % от пациентите на плацебо.
- За оток по долните крайници се съобщава при 1,0 % от пациентите на лечение с nebivolol в сравнение с 0,2% от пациентите на плацебо.

### 4.9 Предозиране

Няма данни за предозиране на nebivolol.

#### Симптоми

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

#### Лечение

В случай на предозиране или свръхчувствителност, пациентът трябва да остане под внимателно наблюдение и да бъде лекуван в интензивно отделение. Трябва да се проверят нивата на кръвната захар. Абсорбцията на остатъчни количества медикамент от стомашно-чревния тракт може да бъде предотвратена чрез стомашна промивка и прилагане на активен въглен и лаксативи. Възможно е да е необходимо изкуствено дишане. Брадикардията или силните вагални реакции могат да бъдат лекувани чрез прилагане на атропин или мегилатропин. Хипотонията и шокът трябва да бъдат лекувани с плазма/заместители на плазма и ако е необходимо, с катехоламини. На бета-блокиращия ефект може да се противодейства чрез бавно интравенозно приложение на изопреналин хидрохлорид, като се започва от доза около 5 µg/минута, или добутамин, като се започва от доза около 2,5 µg/минута, до постигане на желания ефект. При неповлияващи се случаи изопреналин може да се комбинира с допамин. Ако това не доведе до желания ефект, може да се обмисли интравенозното прилагане на глюкагон 50-100 µg/kg. Ако е необходимо, инжекцията може да се повтори в рамките на един час, което да се последва (ако е необходимо) от интравенозна инфузия на глюкагон 70 µg/kg/h. При екстремни случаи на брадикардия може да бъде поставен пейсмейкър.

## 5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета-блокери, селективни.

Nebi/version 2.0



## NEBIVOLOL TABLETS 2.5 MG/ 5.0 MG

АТС код: C07AB 12

Nebivolol представлява рацемат на два енантиомера, SRRR-nebivolol (или d-nebivolol) и RSSS-nebivolol (или l-nebivolol). Комбинира две фармакологични активности:

- Представлява конкурентен и селективен бета-рецепторен антагонист: този ефект се свързва със SRRR-енантиомера (d-енантиомер).
- Притежава леки съдоразширяващи свойства поради взаимодействието с метаболитния път на L-аргинин/азотен окис.

Еднократното и повторно приложение на nebivolol понижава сърдечната честота и артериалното налягане при покой и при натоварване, както при нормотензивни индивиди, така и при хипертоници. Антихипертензивният ефект се запазва при хронично лечение.

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

При остро и хронично лечение с nebivolol при пациенти с хипертония намалява ситемното съдово съпротивление. Въпреки понижаването на сърдечната честота, намаляването на сърдечния дебит при покой и при натоварване може да бъде ограничено поради повишаване на ударния обем. Клиничното значение на тези хемодинамични разлики в сравнение с други бета1-рецепторни антагонисти не е напълно изяснено.

При пациенти с хипертония, nebivolol повишава NO-медиацията съдов отговор към ацетилхолин (ACh), който е намален при пациенти с дисфункция на ендотела.

При едно плацебо-контролирано проучване на смъртността-болестността, обхващащо 2128 пациенти  $\geq 70$  години (медиана на възрастта 75,2 години) със стабилна хронична сърдечна недостатъчност с или без нарушена левокамерна фракция на изтласкване (средна ЛКФИ:  $36 \pm 12,3$  %, със следното разпределение: ЛКФИ по-малка от 35 % при 56 % от пациентите, ЛКФИ между 35 % и 45 % при 25 % от пациентите и ЛКФИ по-висока от 45 % при 19 % от пациентите), проследявани средно 20 месеца, добавянето на nebivolol към стандартната терапия значително е удължило времето до настъпване на смърт или хоспитализация по сърдечно-съдови причини (първичен краен резултат за ефикасността) с относителна редукция на риска от 14 % (абсолютна редукция: 4,2 %). Намалението на риска се е проявило след 6 месеца лечение и е било задържано през целия период на лечение (медиана на продължителността: 18 месеца). Ефектът на nebivolol не е зависел от възрастта, пола или левокамерната фракция на изтласкване на включените в проучването пациенти. Ползата по отношение на смъртността по всякакви причини не е достигнала статистически значими нива в сравнение с плацебо (абсолютна редукция: 2,3 %).

Спадане на броя на случаите с внезапна смърт е било наблюдавано при пациентите на лечение с nebivolol (4,1 % vs 6,6 %, относителна редукция 38 %).

*In vitro* и *in vivo* проучванията при животни са показали, че nebivolol няма вътрешна симпатикомиметична активност.

*In vitro* и *in vivo* проучванията при животни са показали, че във фармакологични дози nebivolol няма стабилизиращ мембраните ефект.

При здрави доброволци nebivolol не оказва значим ефект върху физическия капацитет или издръжливост.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

Nebi/version 2.0



## NEBIVOLOL TABLETS 2.5 MG/ 5.0 MG

И двата енантиомера на nebivolol се резорбират бързо след перорално приложение. Абсорбцията на nebivolol не се повлиява от прием на храна; nebivolol може да се дава с или без храна.

### Метаболизъм

Nebivolol се метаболизира до голяма степен, от части до активни хидроксид-метаболити. Nebivolol се метаболизира чрез алициклично и ароматно хидроксилиране, N-деалкилиране и глюкуронизиране; допълнително се формират глюкурониди на хидроксид-метаболитите. Метаболизмът на nebivolol чрез ароматно хидроксилиране е обект на CYP2D6-зависим генетичен оксидативен полиморфизъм. Пероралната бионаличност на nebivolol е средно 12 % при пациенти с бърз метаболизъм и е на практика пълна при пациенти с бавен метаболизъм. При равновесие и при едно и също дозово ниво максималната плазмена концентрация на непроменения nebivolol е около 23 пъти по-висока при пациенти с бавен метаболизъм в сравнение със пациенти с бърз метаболизъм. Ако се разглеждат непроменения медикамент плюс активните метаболити, разликата в максималната плазмена концентрация е 1,3 до 1,4 пъти. Поради разликите в степента на метаболизиране, дозата на таблетките Nebitrix 2,5 mg или Nebitrix 5 mg трябва винаги да се адаптира към индивидуалните потребности на пациента: по тази причина за пациентите с бавен метаболизъм е възможно да са необходими по-ниски дози.

При пациентите с бърз метаболизъм елиминационният полуживот на енантиомерите на nebivolol е средно около 10 часа. При пациентите с бавен метаболизъм той е 3-5 пъти по-дълъг. При пациенти с бърз метаболизъм нивата на RSSS-енантиомера са леко по-високи в сравнение с тези за SRRR-енантиомера. При пациенти с бавен метаболизъм тази разлика е по-голяма. При пациенти с бърз метаболизъм, елиминационният полуживот на хидроксидметаболитите на двата енантиомера е средно 24 часа и е приблизително два пъти по-дълъг при пациенти с бавен метаболизъм.

Равновесните плазмени нива при повечето индивиди (с бърз метаболизъм) се достигат в рамките на 24 часа за nebivolol и в рамките на няколко дена за хидроксид-метаболитите. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата в интервала 1 и 30 mg. Фармакокинетиката на nebivolol не зависи от възрастта.

### Разпределение

В плазмата и двата енантиомера на nebivolol са преобладаващо свързани с албумините. Свързването към плазмени протеини е 98,1 % за SRRR-nebivolol и 97,9 % за RSSS-nebivolol. Обемът на разпределение е между 10,1 и 39,4 l/kg.

### Екскреция

Една седмица след прилагане, 38 % от дозата е екскретирана с урината и 48 % - с фекалиите. Екскрецията на непроменен nebivolol с урината 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 изпитвания за токсичност и карциногенен потенциал.



## NEBIVOLOL TABLETS 2.5 MG/ 5.0 MG

### 6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

#### 6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат  
Царевично нишесте  
Кроскарамелоза натрий  
Хипромелоза  
Микрокристална целулоза  
Колоидален безводен силициев диоксид  
Магнезиев стеарат

#### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

#### 6.3 Срок на годност

36 месеца

#### 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

#### 6.5 Данни за опаковката

PVC/PVdC//алуминиеви блистери  
Опаковки: 14, 28, 30, 50, 100

Алуминий/Алуминиеви блистери  
Опаковки: 14, 28, 30, 50, 100

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.,  
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4,  
Чешка Република

### 8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Nebitrix 2,5 mg – 20090080  
Nebitrix 5 mg - 20090081

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

04.03.2009 г.

Nebi/version 2.0



**NEBIVOLOL TABLETS 2.5 MG/ 5.0 MG**

**10     ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

