# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бравилол 5 mg таблетки

Bravylol 5 mg tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка Бравилол съдържа 5 mg небиволол (под формата на 5.45 mg небивололов хидрохлорид).

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

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Необвити кръгли, бели таблетки с делителна черта.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

* Лечение на есенциална хипертония
* Лечение на стабилна лека до умерена хронична сърдечна недостатъчност в допълнение към основното лечение при пациенти в напреднала възраст (≥ 70 години).

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

*Хипертония*

Дозата е една таблетка (5 mg) дневно, за предпочитане по едно и също време на деня. Таблетките могат да се приемат по време на хранене.

Антихипертензивният ефект се проявява след 1-2 седмици от началото на лечението. Обикновено оптималният ефект се постига още след 4 седмици.

*Комбинация с други антихипертензивни лекарства*

Бета-блокерите могат да се използват самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни лекарства. До момента допълнителен антихипергензивен ефект е наблюдаван само при комбинация на небиволол с 12,5 -25 mg хидрохлортиазид.

*Пациенти с чернодробна недостатъчност*

Данните за пациенти с чернодробна недостатъчност и нарушена чернодробна функция са ограничени. Ето защо приложението на небиволол при тази група пациенти е противопоказано.

*Пациенти в напреднала възраст*

Нe се налага коригиране на дозата, тъй като повишението при титриране на дозата е индивидуално.

*Деца и юноши*

Не са провеждани проучвания при деца и юноши. Ето защо приложението при деца и юноши не се препоръчва.

*Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)*

Лечението е небиволол при стабилна хронична сърдечна недостатъчност трябва да започне с постепенно увеличение на дозата до постигане на оптималната индивидуална поддържаща доза. Пациентите трябва да са със стабилна хронична сърдечна недостатъчност, без епизоди на остра недостатъчност през предходните шест седмици. Препоръчително е лекуващият лекар да има опит при лечението на хронична сърдечна недостатъчност.

При пациенти, които получават сърдечно-съдови лекарства, като диуретици и/или дигоксии и/или АСЕ- инхибитори и / или ангиотензин-II-конвертиращи антагонисти, дозирането на тези лекарства трябва да бъде стабилизирано през предходните две седмици, преди започване на лечение с Бравилол.

Дозата се титрира на интервали от една-две седмици и според индивидуалната зависимост на пациента по следните стъпки:

* + 5 mg небиволол се увеличава на 2,5 mg небиволол еднократно дневно, след това на 5 mg небиволол еднократно дневно и след това на 10 mg небиволол еднократно дневно.

Максималната препоръчителна доза е 10 mg еднократно дневно.

При започване на лечението и при всяко повишение на дозата е необходим пряк медицински контрол в продължение на поне 2 часа, за да е сигурно, че клиничното състояние е стабилно (особено по отношение на кръвното налягане, сърдечна честота, проводни нарушения, белези на влошена сърдечна недостатъчност).

Появата на нежелани лекарствени реакции може да попречи на приложението на максимална препоръчителна доза при всички пациенти. При необходимост, достигнатата доза трябва да се намали стъпка по стъпка и да се започне отново, когато е възможно.

По време на фазата на титриране, при влошаване на сърдечната недостатъчност или при непоносимост, се препоръчва първо да се намали дозата небиволол или, при необходимост, да се спре веднага (при тежка хипотония, влошаване на сърдечната недостатъчност с белодробен оток, кардиогенен шок, симптоматична брадикардия или AV блок).

Лечението на стабилната хронична сърдечна недостатъчност с небиволол обикновено е продължително. Не се препоръчва лечението с небиволол да се преустанови внезапно, тъй като това може да доведе до временно влошаване на сърдечната недостатъчност. Ако е необходимо преустановяване на лечението, дозата трябва постепенно да се понижи, като на седмица се намалява на половина.

Таблетките могат да бъдат приемани по време на хранене.

*Пациенти с бъбречна недостатъчност*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност, тъй като повишението при титриране на дозата е индивидуално. Няма опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (серумен креатинин ≥ 250 μmol/l). Ето защо не се препоръчва приложението на небиволол при такива пациенти.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества на лекарството.

Чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция.

Остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок или епизоди на декомпенсирана сърдечна

недостатъчност, налагащи ингравенозно приложение на инотропна терапия.

Освен това, подобно на другите бета-блокери, небиволол е противопоказан при:

* Синдром на болния синусов възел, включително сино-атриален блок;
* Втора и трета степен сърдечен блок (без пейсмейкър);
* Анамнеза за бронхосназъм или бронхиална астма;
* Нелекуван феохромоцитом;
* Метаболитна ацидоза;
* Брадикардия (сърдечна честота < 60 удара / минута преди началото на лечението);
* Хипотония (систолно артериално налягане < 90 mmHg);
* Тежки нарушения в периферното кръвообращение.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вж. също точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции

По принцип за бета-адренергичните блокери са в сила следните предупреждения и предпазни мерки при употреба:

*Анестезия*

Ако не се преустанови, бета-блокадата намалява риска от аритмии по време на въвеждане в анестезия и интубиране. Когато бета-блокадата се прекъсва при подготовка за оперативна намеса, приложението на бета-блокер трябва да се преустанови поне 24 часа преди това.

При приложението на някои кардиодепресивни анестетици, като циклопропан, етер или трихлоретилен, е необходимо особено внимание. За да се предотврати появата на вагусови реакции, може да се приложи интравенозно атропин.

*Сърдечно-съдова система*

Но принцип бета-адренергичните антагонисти не трябва да се използват при пациенти с нелекувана застойна сърдечна недостатъчност, с изключение на случаите, когато състоянието на пациента е стабилизирано.

При пациенти с исхемична болест на сърцето приложението на бета-адренергичните антагонисти се преустановява постепенно, в продължение на повече от 1-2 седмици. При необходимост, през този период се започва заместваща терапия, за да се избегне екзецербация на ангина пекторис.

Бета-адренергичните антагонисти могат да предизвикат брадикардия: при честотата на пулса под 50-55 удара/минута в покой и/или при симптоми, насочващи за брадикардия, дозата трябва да се намали.

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

• Пациенти с нарушено периферно кръвообращение (болест или синдром на Рейно, интермитентно накуцване), тъй като може да настъпи утежняване на симптомите;

• При пациенти с 1-ва степен сърдечен блок, поради негативния ефект на бета-блокерите върху времето на провеждане;

• При пациенти с ангина на принцметал, тъй като при тях се наблюдава коронарен вазоспазъм, медииран от алфарецепторите, които не се блокират. Бета-адренергичните антагонисти могат да увеличат честотата и продължителността на ангинозните пристъпи.

По принцип не се препоръчва комбинирането на небиволол с калциеви антагонисти от верапамилов и дилтиаземов тип, с антиаритмици клас I и с централно-действащи антихипертензивни лекарствени продукти (за повече информация вж. точка 4.5).

*Метаболизъм/Ендокринна система*

Небиволол не повлиява нивата на кръвната глюкоза при пациенти със захарен диабет. По принцип е препоръчително да се внимава при диабетици, тъй като небиволол може да маскира някои от симптомите на хипогликемията (тахикардия, палпитации).

Приложението на бета-блокери при пациенти с хипергиреоидизъм може да маскира симптоми натахикардия. Внезапното прекъсване на лечението може да засили симптомите.

*Дихателна система*

Бета-блокерите трябва да се прилагат предпазливо при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест, тъй като може да засилят спазъма на дихателните пътища.

*Други*

Пациенти с анамнеза за псориазис трябва да приемат бета-блокери само след внимателна преценка.

Бета-адренергичните антагонисти може да засилят чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции.

Започването на лечение на хронична сърдечна недостатъчност с небиволол изисква редовно проследяване. За дозировка и начин на приложение, вж. точка 4.2. Лечението не трябва да се преустановява внезапно, освен ако не е категорично показано. За повече информация, вж. точка 4.2.

Лекарственият продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени нарушения на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

Следните взаимодействия са характерни за бета-блокерите:

Комбинации, които не се препоръчват:

*Антиаритмични лекарства клас I (хинидин, хидрохинидин, цибензолин, флекаинидин. дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон):* може да се потенцира ефектът върху атрио-вентрикуларното проводно време и да се усили отрицателният инотропен ефект.

*Калциеви антагонисти от верапамилов/ дилтиаземов тип:* негативен ефект върху контрактилитета и атрио-вентрикуларната проводимост. Интравенозното приложение на верапамил при пациенти, приемащи бета-блокер, може да доведе до тежка хипотония и атрио- вентрикуларен блок, (виж 4.4)

*Централно-действащи антихипертензивни лекарствени продукти (клонидин, моксонидин, метилдопа, руилменидин):* едновременното приложение на цензрално-действащи антихипертензивни лекарствени продукти може да влоши сърдечната недостатъчност чрез понижение на централния симпатиков тонус (понижение в сърдечната честота и сърдечния обем, вазодилатация, виж т. 4.4). Внезапно преустановяване, особено преди преустановяване на бета- блокера, може да повиши риска от “rebound-хипертония”.

Комбинации, които трябва да се прилагат с внимание:

*Антиаритмични лекарства клас III (амиодарон):* може да се потенцира ефектът върху атрио- вентрикуларното проводно време.

*Анестетици летливи халогенати:* едновременното приложение на бета-адренергични блокери и анестетици може да намали проявата на рефлекторна тахикардия и да повиши риска от хипотония (вж. точка 4.4) Но принцип да се избягва внезапното преустановяване на бета-блокера. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът приема небиволол.

*Инсулин и антидиабетни лекарствени продукти:*

Въпреки че небиволол не повлиява нивата на кръвната глюкоза, може да маскира някои симптоми на хипогликемията (палпитации, тахикардия).

Комбинации, които трябва да се имат предвид:

*Дигиталисови гликозиди:*

Едновременното приложение може да увеличи атриовенгтрикуларното проводно време. Клиничните изпитвания с небиволол не показват някакви клинични доказателства за взаимодействия. Небиволол не повлиява кинетиката на дигоксин.

*Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитредипин):*

Едновременно приложение може да увеличи риска от хипотония и не може да се изключи увеличен риск от допълнително влошаване на камерната помпена функция при пациенти със сърдечна недостатъчност.

*Антипсихотици, антидепресанти (трициклични, барбитурати и фенотиазини):едновременното* приложение може да засили хипотензивния ефект на бета-блокерите.

*Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (HПBC):* нямат ефект върху понижаващия кръвното налягане ефект на небиволол .

*Симпатикомиметични лекарства:*

Едновременното приложение може да противодейства на бета-антагонистична активност. Бета- блокерите могат да доведат до безпрепятствена алфа-адренергична активност на симпатикомиметиците с алфа- и с бетаадренергична активност (опасност от хипертония, тежка брадикардия и сърдечен блок).

*Фармакокинетични взаимодействия:*

В метаболизирането на небиволол участва изоензимът CYP2D6. Ето защо едновременното приложение на вещества, които потискат този ензим, особено парокситин, флуокситин, тиоридазин и хинидин, може да доведе до повишени нива на небиволол, свързани с повишен риск от тежка брадикардия и нежелани ефекти.

Едновременото приложение на циметидин повишава плазмените нива на небиволол, без да променя клиничния ефект. Приложението на ранитидин не променя фармакокинетиката на небиволол. Двете лекарства може да се предпишат заедно, като небиволол се приема по време на хранене, а антиацидът - между две хранения.

Едновременото приложение на небиволол води до леко повишение на плазмените нива и на двете лекарства, без да повлиява клиничния ефект. Едновременният прием на алкохол, фуроземид или хидрохлортиазид не променя фармакокинетиката на небиволол. Небиволол не повлиява фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Небиволол притежава фармакологичен ефект, който може да причини вредни ефекти при бременност и/или у плода/новороденото. По принцип бета-блокерите намаляват перфузията на плацентата, което може да доведе до забавен растеж, вътреутробна смърт, аборт или преждевремнно раждане. Възможно е да се проявя г и нежелани лекарствени реакции (напр. хипогликемия и брадикардия) у плода и новороденото. Ако приложението на бета-блокер е наложително, се предпочита приложението на бета-1 селективни бета-блокери.

Небиволол не трябва да се използва по време на бременност, освен при наличие на категорична необходимост. Ако приложението на небиволол наистина е необходимо, трябва да се проследява утеро-плацентарния кръвоток и растежа на плода. При наличие на вреден ефект върху

бременността или върху плода трябва да се приложи друго лечение. Новороденото трябва внимателно да се проследява. Симптомите на хипогликемия и брадикардия по принцип се очакват в рамките на първите три дни.

### Кърмене

Опитите с екпериментални животни показват, че небиволол се отделя в кърмата. Тъй като не е известно дали небиволол се отделя в майчиното мляко, приложението му по време на кърмене е противопоказано. По-голямата чат от бета-блокерите, най-вече липофилни те вещества като небиволол и неговите активни метаболити, преминават в различна степен в майчиното мляко.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Липсват проучвания за влиянието върху способността за шофиране и работа с машини.

Фармакодинамични проучвания показват, че 5 mg небиволол не повлиява психомоторната функция. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че в редки случаи могат да се появят нежелани лекарствени реакции като световъртеж или отпадналост.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Повечето нежелани лекарствени реакции са с лека до умерена проява.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта, в таблицата изложена по-долу:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Системо-органни класове по MedDRA база данни* | **Чести** **(≥1/100 до ≤1/10)** | **Нечести****(≥1/1,000 до****≤1/100)** | **Много редки (≤1/10,000)** |
| Нарушения на нервната система | Главоболие, световъртеж, парестезии |  | Синкоп |
| Нарушения на окото |  | Нарушено зрение |  |
| Сърдечни нарушения |  | Брадикардия, сърдечна недостатъчност, забавена AV- проводимост / AV-блок |  |
| Съдови нарушения |  | Хипотония, проява или утежняване на интермитентно клаудикацио |  |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Диспнея | Бронхоспазъм |  |
| Стомашно-чревни нарушения | Констипация, гадене, диария | Диспепсия, флатуленция, повръщане | Ангионевротичен оток, утежняване на псориазис |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан |  | Пруритус, еритематозен обрив |  |
| Нарушения навъзпроизводителната система и гърдата |  | Импотентност |  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Отпадналост, оток | Депресия |  |

Освен това, при приложението на някои бета-блокери се съобщават и следните нежелани лекарствени реакции: халюцинации, психози, объркване, студени/цианотични крайници, феномен на Рейно, сухота в очите, окуло-мукокутанейна токсичност от практололов тип.

Хронична сърдечна недостатъчност:

Данните за нежелани реакции при пациенти с ХСН са налични от плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 1067 пациента, приемащи небиволол и 1061 пациента, приемащи плацебо. В това проучване общо 449 (42,1%) пациента, приемащи небиволол, съобщават за вероятно свързани нежелани реакции, в сравнение с 334 пациента (31,5%), приемащи плацебо. Най-често докладваните нежелани реакции при пациентите на небиволол са брадикардия и замаяност, като и двете се проявяват при около 11% от пациентите. Честотата при плацебо е съответно 2% и 7%. За нежеланите лекарствени реакции е докладвана следната честота (поне вероятно свързани с лечението), които се приемат за специфично значими при лечението на хроничната сърдечна недостатъчност:

* влошаване на сърдечната недостатъчност - проявява се при 5,8 % от пациентите на небиволол в сравнение с 5,2 % от пациентите на плацебо;
* постурална хипотония - проявява се при 2,1% от пациентите на небиволол в сравнение с 1,0 % от пациентите на плацебо;
* непоносимост към лекарството - проявява се при 1,6 % от пациентите на небиволол в сравнение с 1.8% от пациентите на плацебо;
* атрио-вентрикуларен блок I-ва степен - проявява се при 1,4% от пациентите небиволол в сравнение с 0,9 % от пациентите на плацебо;
* оток на долните крайници - проявява се при 1,0 % от пациентите на небиволол в сравнение с 0.2 % от пациентите на плацебо.

## 4.9. Предозиране

Няма данни за предозиране.

### Симптоми

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

### Лечение:

В случаи на предозиране или свърхчувствителност пациентът трябва да се наблюдава непрекъснато и да се лекува в интензивно отделение. Трябва да се контролират стойностите на кръвната захар. Резорбцията на евентуално останало количество от лекарствения продукт в гастро- интестиналния тракт може да се предотврати чрез стомашен лаваж и приложението на активен въглен или лаксативии средства. Може да се наложи и изкуствено дишане. Брадикардията или силно изразените вагусови реакции се лекуват чрез приложението на атропин или метилатропин. При хипотония и шок се прилага плазма или плазмени заместители и при необходимост- катехоламин. На бета-блокиращия ефект може да се противодейства чрез бавно интравенозно приложение на изопреналин хидрохлорид с начална доза около 5 pg / min или добутамин с начална доза 2,5 μg / min до дос тигане на желания ефект. При рефрактерни случаи изопреналинът може да се комбинира с допамин. Ако отново не се постигне желания ефект, може да се обмисли интравенозно приложение на 50-100 μg / kg i.v. глюкагон и, при необходимост, да се повтори в рамките на един час, последвано от интравенозна инфузия глюкагон 70 μg / mkg/ h. В екстремни случаи на брадикардия може да се простави пейсмейкър.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: бета-блокери, селективни АТС код: C07ABI2.

Небиволол е рацемат от два енантиомера, SRRR- небиволол (или d- небиволол) и RSSS- небиволол (или I- небиволол). Небиволол съчетава два фармакологични ефекта:

* Конкурентен и селективен бета-рецепторен антагонистичен ефект: този ефект се дължи на SRRR-енантиомера (d-енантиомера);
* Има леко вазодилагативно действие в резултат на взаимодействие със системата L-аргинин/ азотен окис.

Еднократно и многократно приложение на небиволол понижава сърдечната честота и кръвното налягане в покой и при усилие при нормотензивни индивиди и хипертензивни пациенти.

Антихипертензивният ефект се запазва и при продължително лечение.

Небиволол в терапевтични дози е лишен от алфа-антагонистична активност.

При остро и продължително лечение на хипертоници с небиволол се понижава периферното системно съдово съпротивление. Независимо от понижението на сърдечната честота, благодарение на увеличение на ударния обем, се ограничава намалението на минутния сърдечен обем в покой и при движение. Все още не е добре установено клиничното значение на тези хемодинамични параметри в сравнение с други селективни бета-1 блокери.

При хипертоници небиволол повишава NO-медиирания отговор на съдовете към ацетилхолин, койго е понижен при пациенти с ендогелна дисфункция.

В плацебо-контролирано проучване за заболеваемост и смъртност с 2128 пациента ≥ 70 години (средна възраст 75,2 години) със стабилна хронична сърдечна недостатъчност с или без нарушена левокамерна фракция на изтласкване (LVEF: 36 ± 12,3 %, при следното разпределение: LVEF по- малко от 35% при 56 % от пациентите, LVEF между 35% и 45% при 25 % от пациентите и LVEF повече от 45 % при 19 % от пациентите), проследени в продължение средно на 20 месеца, небиволол, добавен към стандартното лечение, сигнификантно удължава времето до проява на смъртен изход или хоспитализация по повод сърдечно-съдови събития (първичен краен изход за ефикасност), като релативният риск намалява с 14 % (абсолютно намалени: 4,2 %). Намаляването на риска се проявява след шестия месец от лечението и се поддържа по време на цялото лечение (средна продължителност: 18 месеца). Ефектът на небиволол е независим от възраст, пол и левокамерна фракция на изтласкване на проучваната популация. Ползите по отношение общата смъртност не достигат сигнификантна разлика в сравнение с плацебо (абсолютно намаление: 2,3%).

Намаление на внезапна сърдечна смърт се наблюдава при пациентите, лекувани с небиволол (4,1 % спрямо 6.6 %, релативно намаление с 38 %).

*In vitro* и *in vivo* изследвания с експериментални животни показват, че небиволол е лишен от вътрешна симпатикомиметична активност, какго и че фармакологични дози на небиволол нямат мембрано-стабилизиращо действие.

При здрави доброволци небиволол не оказва значително действие върху максималния физически капацитет и издръжливост.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

И двата енантиомера се абсорбират бързо след перорално приложение. Абсорбцията на небиволол не се повлиява от храна. Небиволол може да се приема с или без храна.

Небиволол се метаболизира изцяло, отчасти в активни хидрокси-метаболити. Небиволол се метаболизира чрез алициклична и ароматна хидроксилация, N-деалкилация и глюкуронидазация; в допълнение се образуват глюкурониди на хидрокси-мегаболитите. Метаболизмът на небиволол чрез ароматна дехидроксилация е предмет на СYР2D6-зависим оксидативен полиморфизъм. Бионаличността на небиволол при перорално приложение е 12% при пациентите с бърз метаболизъм и почти пълна при пациентите с бавен метаболизъм. При пациентите с бавен метаболизъм пиковите плазмени концентрации на непроменения небиволол са около 23 пъти по- високи в сравнение с пациентите с бърз метаболизъм, отчетени в steady-state състояние и при едни и същи дози. Ако се имат предвид сумата от непромененото лекарство плюс активните метаболити, разликите в пиковите пламени концентрации е около 1,3 - 1,4 пъти. Поради разликите в скоростта на метаболизиране дозата небиволол трябва винаги да се съобразява с индивидуалните изисквания на пациента и ,в този смисъл, при пациентите с бавен метаболизъм са необходими по- ниски дози.

При пациентите с бърз метаболизъм времето на полуелиминиране на енантиомерите на небиволол е средно 10 часа. При пациентите с бавен метаболизъм това време е 3- 5 пъти по-дълго. При пациентите с бърз метаболизъм пламените нива на RSSS-енантиомера са малко по-високи от тези на SRRR-енантиомера. При пациентите с бавен метаболизъм гази разлика е малко по-голяма. При пациентите с бърз метаболизъм времето на полуелиминиране на хидроксиметаболитите на двата енангиомера е около 24 часа, а при пациентите с бавен метаболизъм е и около 2 пъти по-дълго. Steady-state плазмени нива при повечето пациенти (с бърз метаболизъм) се постигат в рамките на 24 часа за небиволол и за няколко дни за хидроксиметаболитите.

Плазмените концентрации са пропорционални на дозата в рамките на 1 - 30 mg. Фармакокинетиката на небиволол не се повлиява от възрастта.

И двата енангиомера в плазмата се свързват главно с албумина. Свързването с плазмените протеини е 98.1% за SRRR- небиволол и 97,9% за RSSS- небиволол.

Една седмица след приложението 38% от дозата се екскрет ира в урината и 48% във фецеса. Екскрет ираният непроменен небиволол в урината е по-малко от 0,5 % от дозата.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма особености.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД

Бул. “Г. М. Димитров” № 1,

гр. София 1172, България

тел. +359 2 9625454

факс: +359 2 9603 703

e-mail: info@tchaikapharma.com

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II- 16365/12.04.2007 г.

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

12.04.2007

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април, 2012 г.