

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Небакоп 5 mg таблетки
Nebacop 5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg небиволол като 5,45 mg небиволол хидрохлорид (*nebivolol hydrochloride*).
Помощно вещество: всяка таблетка съдържа 143,475 лактоза монохидрат
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Кръгли, бели до почти бели, двойноизпъкнали, необвити таблетки с две делителни черти на кръст от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на равни четвъртини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония:

Лечение на есенциална хипертония.

Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН):

Лечение на стабилна лека до умерена хронична сърдечна недостатъчност в добавка към стандартното лечение при пациенти в старческа възраст ≥ 70 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Хипертония

Възрастни

Дозата е 1 таблетка (5 mg) дневно, за предпочитане по едно и също време на деня. Таблетките могат да се взимат и по време на хранене.

Намаляващият кръвното налягане ефект е видим след 1-2 седмици лечение. Понякога оптималният ефект се достига едва след 4 седмици.

Комбинация с други антихипертензивни средства

Бета-блокери могат да се използват самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства. Досега допълнителен антихипертензивен ефект е бил наблюдаван, когато 5 mg небиволол е комбиниран с хидрохлоротиазид 12,5 – 25 mg.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност препоръчваната начална доза е 2,5 mg дневно. Ако е необходимо, дневната доза може да се увеличи до 5 mg.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2010585
Разрешение №	21128 / 14.02.2013
Одобрение №	/



Данните за пациенти с чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция са ограничени. Ето защо употребата при тези пациенти е противопоказана.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти над 65 години препоръчителната начална доза е 2,5 mg дневно. Ако е необходимо, дневната доза може да се увеличи до 5 mg. Поради ограничен опит при пациенти над 75 години, небиволол трябва да се прилага внимателно и пациентите да се проследяват отблизо.

Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност трябва да започне с постепенно увеличаване на дозата докато се достигне оптималната индивидуална поддържаща доза.

Пациентите трябва да са с стабилна хроничната сърдечна недостатъчност без остра криза през последните 6 седмици. Препоръчително е лекуващият лекар да има опит при лечението на хроничната сърдечна недостатъчност.

За пациентите, които приемат сърдечно-съдови лекарствени продукти включително диуретици и/или дигоксин и/или ACE инхибитори и/или антагонисти на ангиотензин II, дозирането на тези лекарствени продукти трябва да е стабилизирано по време на последните 2 седмици преди започване на лечението с небиволол. Първоначалното повишаване на дозата трябва да се направи съобразно следващите стъпки на интервали от 1-2 седмица въз основа на поносимостта на пациента:

1,25 mg небивол дневно се увеличава до 2,5 mg небиволол дневно, след това до 5 mg дневно и след това до 10 mg веднъж дневно.

Максималната препоръчителна доза е 10 mg небиволол веднъж дневно.

Започването на лечението и при всяко повишаване на дозата трябва да се прави под контрола на опитен лекар за период най-малко 2 часа, за да е сигурно, че клиничното състояние е стабилно (особено по отношение на кръвно налягане, сърдечна честота, нарушения в проводимостта, признаци на влошаване на сърдечната недостатъчност).

Появата на нежелани лекарствени реакции може да възпрепятства всички пациенти от лечение с максималната препоръчителна доза. Ако е необходимо, достигнатата доза също трябва да се намали стъпка по стъпка и да се започне отново, когато е възможно.

По време на фазата на титриране в случай на влошаване на сърдечната недостатъчност или при непоносимост, се препоръчва първо да се намали дозата на небиволол или да се спре незабавно, ако е необходимо (в случай на тежка хипотония, влошаване на сърдечната недостатъчност с остър белодробен оток, кардиогенен шок, симптоматична брадикардия или AV блок).

Лечението на стабилната хронична сърдечна недостатъчност с небиволол обикновено е продължително. Внезапното спиране на лечението с небиволол не се препоръчва, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на сърдечната недостатъчност. Ако е необходимо прекъсване на лечението, дозата трябва постепенно да се намалява, разделена наполовина седмично.

Таблетките могат да се взимат с храна.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

При лека до умерена бъбречна недостатъчност не се налага коригиране на дозата, тъй като повишението при титриране на дозата е индивидуално. Няма опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (серумен креатинин $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Ето защо употребата на небиволол при тези пациенти не се препоръчва.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Данните при пациенти с чернодробна недостатъчност са ограничени. Ето защо употребата на небиволол при тези пациенти е противопоказана.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо 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 употребата на небиволол при деца и юноши не се препоръчва.

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 декомпенсирана сърдечна недостатъчност, изискващи интравенозно инотропно лечение.

Освен това подобно на другите β -блокери употребата на небиволол е противопоказана при:

- Синдром на болния синусов възел, включително сино-атриален блок
- Втора и трета степен атриовентрикуларен блок (без пейсмейкър)
- Анамнеза за бронхоспазм и бронхиална астма
- Нелекуван феохромоцитом
- Метаболитна ацидоза
- Брадикардия (сърдечна честота <60 удара/минута преди началото на лечението)
- Хипотония (систолично кръвно налягане <90 mmHg)
- Тежки нарушения в периферното кръвообращение

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вижте също точка 4.8.

Следващите предупреждения и предпазни мерки при употреба се отнасят за бета-адренергичните антагонисти по принцип.

Анестезия

Продължаването на бета-блокадата намалява риска от аритмии по време на въвеждането в анестезия и интубирането. Ако бета-блокадата се прекъсне при подготовката за оперативна намеса приложението на бета-адренергичният антагонист трябва да бъде преустановено най-малко 24 часа предварително.

Необходимо е повишено внимание при определени анестетици, които причиняват потискане на миокардната функция. Пациентът може да се предпази от вагусови реакции чрез интравенозно приложение на атропин..

Сърдечно-съдова система

Като цяло, бета-адренергични антагонисти не трябва да се използват при пациенти с нелекувана конгестивна (застойна) сърдечна недостатъчност, освен в случаите, когато тяхното състояние е стабилизирано.

При пациенти с ИБС лечението с бета-адренергичен антагонист трябва да се преустанови постепенно в продължение на повече от 1-2 седмици. Ако е необходимо заместващо лечение, то трябва да започне по същото време, за да се предотврати екзацербация на ангина пекторис.

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

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

- пациенти с нарушено периферно кръвообращение (болест или синдром на Рейно, клаудикацио интермитенс), тъй като тези заболявания могат да се влошат;
- пациенти с първа степен на AV-блок, поради това че β -блокери могат да удължат времето на провеждане;
- пациенти с ангина на Принцметал, тъй като може да настъпи коронарен вазоспазм, индуциран от алфа-рецепторите, които не се блокират; бета-адренергичните антагонисти могат да повишат броя и продължителността на ангинозните пристъпи.



Комбинацията на небиволол с калциеви антагонисти от типа на верапамил и дилтиазем, с клас I антиаритмични лекарствени продукти и с централно действащи антихипертензивни лекарствени продукти като цяло не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Метаболизъм/Ендокринна система

Небиволол не повлиява нивата на кръвната глюкоза при пациенти със захарен диабет. Въпреки това трябва да се внимава при диабетици, тъй като небиволол може да маскира някои от симптомите на хипогликемия (тахикардия, палпитации).

Бета-блокери могат да маскират симптомите на тахикардия при хипертиреозидизъм. Внезапното прекъсване на лечението може да засили тези симптоми.

Дихателна система

При пациенти с хронична обструктивна белодробна болест бета-адренергичните антагонисти трябва да се прилагат предпазливо, тъй като бронхоспазмът може да се задълбочи.

Други

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

Бета-блокери могат 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. Прекъсването на лечението не трябва да става рязко, освен ако не е категорично показано.

За допълнителна информация вж. точка 4.2.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия :

По принцип за бета-блокери са характерни следните взаимодействия.

Комбинации, които не се препоръчват:

Клас I антиаритмични средства (хинидин, хидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон): ефектът върху атрио-вентрикуларната проводимост може да бъде потенциран и да се намали отрицателният инотропен ефект (вж. точка 4.4.);

Калциеви антагонисти от типа на верапамил/дилтиазем: едновременното приложение не се препоръчва поради негативно влияние върху контрактилитета и атрио-вентрикуларната проводимост. Интравенозното приложение на верапамил при пациенти на лечение с бета-блокери може да доведе до тежка хипотония и атрио-вентрикуларен блок (вж. точка 4.4.)

Централно действащи антихипертензивни лекарствени продукти (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин): едновременното приложение на централно действащи антихипертензивни лекарствени продукти може да влоши сърдечната недостатъчност чрез понижаване на централния симпатиков тонус (понижаване в сърдечната честота и сърдечния дебит, вазодилатация) (вж. точка 4.4). Внезапното спиране на лечението с тези лекарствени продукти, особено при предшестващо спиране на лечението с бета-блокери, може да повиши риска от ребаунд-хипертония.

Комбинации, които трябва да се прилагат с внимание:

Клас III антиаритмични лекарствени продукти (амиодарон): ефектът върху атрио-вентрикуларната проводимост може да се потенцира;



Анестетици – летливи халогенирани: едновременно приложение на бета-адренергични антагонисти и анестетици може да отслаби рефлекторната тахикардия и да повиши риска от хипотония (вж. точка 4.4). Като правило, трябва да се избягва внезапното спиране на лечението с бета-блокери. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът е приемал небиволол.

Инсулин и перорални антидиабетни лекарствени продукти

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

Комбинации, които трябва да се обмислят:

Дигиталисови гликозиди: едновременната употреба може да увеличи времето на атрио-вентрикуларната проводимост. Клиничните изпитвания с небиволол не са показали клинични доказателства за взаимодействие. Небиволол не повлиява кинетиката на дигоксин.

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин): съвместната употреба може да повиши риска от хипотония, а рискът от допълнително влошаване на камерната помпена функция при пациенти със сърдечна недостатъчност не може да се изключи.

Антипсихотици, антидепресанти (трициклични, барбитурати и фенотиазинови): съвместната употреба може да засили хипотензивния ефект на бета-блокерите (адитивен ефект).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВ): не повлияват понижаващия кръвното налягане ефект на небиволол.

Симпатикомиметици: съвместната употреба може да противодейства на ефекта на бета-адренергичните антагонисти. Бета-блокерите могат да доведат до безпрепятствена алфа-адренергична активност на симпатикомиметите с алфа- и бета-адренергична активност (риск от хипотония, тежка брадикардия и сърдечен блок).

Фармакокинетични взаимодействия :

В метаболизма на небиволол участва изоензима CYP2D6, едновременно приложение с вещества, инхибиращи този ензим, специално пароксетин, флуоксетин, тиоридазин и хинидин може да доведе до повишени плазмени нива на небиволол, свързани с повишен риск от тежка брадикардия и нежелани ефекти. Едновременно приложение на циметидин повишава плазмените нива на небиволол без да променя клиничния ефект. Едновременно приложение на ранитидин не променя фармакокинетиката на небиволол. Двете лечения могат да се провеждат едновременно, ако небиволол се приема по време на хранене, а антиацидите между храненията.

Едновременно приложение на небиволол и никардипин води до леко повишаване на плазмените нива на двата лекарствени продукта, без да се променя клиничният ефект. Едновременно приложение на алкохол, фуросемид или хидрохлоротиазид не променя фармакокинетиката на небиволол. Небиволол не променя фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

4.6 Бременност и кърмене

Употреба при бременност

Небиволол притежава фармакологични ефекти, които могат да се окажат вредни при бременност и/или у плода/новороденото.

По принцип бета – блокерите намаляват плацентарната перфузия, което може да доведе до забавен растеж, вътрематочна смърт, аборт или преждевременно раждане. Освен това могат да се появят и нежелани



реакции (напр. хипогликемия и брадикардия) у фетуса и новороденото. Ако приложението на бета-блокери е наложително, се предпочита приложението на бета-1 селективни блокери.

Небиволол не трябва да се използва по време на бременност, освен при наличие на категорична необходимост. Ако приложението на небиволол е наистина необходимо, трябва да се проследят утероплацентарния кръвоток и растежът на фетуса, При наличие на вреден ефект върху бременността или фетуса, 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.

Употреба при кърмене

Опитите с животни показват, че небиволол се екскретира в кърмата. Не е известно, дали небиволол се екскретира в човешката кърма. По голяма част от бета-блокерите, най-вече липофилните вещества като небиволол и неговите активни метаболити преминават в кърмата в различна степен. Ето защо не се препоръчва кърмене по време на приложението на небиволол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени изследвания за влиянието на небиволол върху способността за шофиране и работа с машини. Фармакодинамичните проучвания са показали, че небиволол не повлиява психомоторната функция. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че в редки случаи може да се появят замаяване и отпадналост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са описани отделно при хипертония и хронична сърдечна недостатъчност, поради базови разлики в тези две заболявания.

Хипертония

Съобщените нежелани лекарствени реакции в повечето случаи са с лека до умерена проява. Те са систематизирани в таблицата по- долу, класифицирани съобразно системо-органи класове и подредени по честота на проява:

<u>Системо-органен клас</u>	<u>Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)</u>	<u>Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)</u>	<u>Много редки ($< 1/10\,000$)</u>	<u>С неизвестна честота</u>
Нарушения на имунната система				Ангионевротичен оток, свръхчувствителност
Психични нарушения		Кошмари, депресия		
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност, парестезия		Синкоп	
Нарушения на очите		<u>Нарушено зрение</u>		
Сърдечни нарушения		Брадикардия, сърдечна недостатъчност, забавена AV проводимост/A V блок		
Съдови нарушения		Хипотония,		



		(влошаване на) интермитентно накуцване		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Бронхоспазъм		
Стомашно-чревни нарушения	Констипация, гадене, диария	Диспепсия, флатуленция, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж, еритематозен обрив	Утежняване на псориазис	
Нарушения на възпроизводителна та система и гърдата		Импотентност		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Отпадналост, оток			

Освен това при приложението на някои бета-блокери се съобщават и следните нежелани лекарствени реакции: халюцинации, психози, обърканост, студени/цианотични крайници, феномен на Рейно, сухи очи, очна кожно-лигавична токсичност.

Хронична сърдечна недостатъчност

Налице са данни за нежелани лекарствени реакции при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност от едно плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 1067 пациенти, приемащи небиволол и 1061 пациенти, приемащи плацебо. В това проучване общо 449 (42,1%) пациенти, приемащи небиволол са събщили за поне възможно свързани с лечението нежелани лекарствени реакции, в сравнение с 334 (31,5%) пациенти, приемащи плацебо. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при пациентите, приемащи небиволол са брадикардия и замаяност, като и двете се появяват при приблизително 11% от пациентите. Съответната честота при пациентите на плацебо е респективно около 2% и 7 %.

Докладвана е следната честота за нежеланите лекарствени реакции (поне възможно свързани с лечението), които се приемат за специфично свързани с лечението на хронична сърдечна недостатъчност:

- Влошаване на сърдечната недостатъчност – проява се при 5,8% от пациентите, приемащи небиволол, в сравнение с 5,2 % от пациентите, приемащи плацебо.
- Постурална хипотония – проява се при 2,1 % от пациентите, приемащи небиволол, в сравнение с 1 % от пациентите на плацебо.
- Лекарствена непоносимост - проявява се при 1,6 % от пациентите, приемащи небиволол, в сравнение с 0,8 % от пациентите на плацебо.
- I-ва степен AV – блок - проявява се при 1,4 % от пациентите, приемащи небиволол, в сравнение с 0,9 % от пациентите на плацебо.
- Оток на долните крайници- проявява се при 1 % от пациентите, приемащи небиволол, в сравнение с 0,2 % от пациентите на плацебо.

4.9 Предозиране

Досега не са били съобщавани случаи на предозиране с небиволол.

Симптоми



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

Лечение

В случай на предозиране или реакция на свръхчувствителност, пациентът трябва да се наблюдава непрекъснато и да се лекува в интензивно отделение. Трябва да се проследяват нивата на глюкозата в кръвта. Абсорбцията на евентуално останало количество от лекарството в стомашно-чревния тракт може да се предотврати със стомашна промивка и чрез прилагане на активен въглен и лаксативи. Може да се наложи и изкуствено дишане. Брадикардия или силно изразени вагусови реакции се лекуват чрез приложение на атропин или метилатропин. Хипотония и шок трябва да се лекуват с плазма/плазма заместители и ако е необходимо катехоламини. На бета-блокиращият ефект може да се противодейства с бавно интравенозно въвеждане на изопреналин хидрохлорид, започвайки с доза от около 5 µg/min или добутамин, започвайки с доза от 2,5 µg/min, докато се постигне желаният ефект. При рефрактерни случаи изопреналин може да се комбинира с допамин. Ако отново не се постигне желаният ефект, може да се обмисли интравенозно приложение на глюкагон 50 – 100 µg/kg i.v. Ако трябва инжекцията трябва да се повтори в рамките на 1 час, последвана, ако е необходимо, от интравенозна инфузия на 70 µg/kg/h глюкагон. В екстремни случаи на неподдаваща се на лечение брадикардия се изисква поставяне на пейсмейкър.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група : бета – блокери, селективни.

АТС код: C07AB12

5.1. Фармакодинамични свойства

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

- той е конкурентен и селективен бета– рецепторен антагонист: този ефект се дължи на SRRR – енантиомера (d – енантиомера)
- има леко вазодилатиращо действие, дължащо се на взаимодействие със системата L – аргинин/азотен оксид.

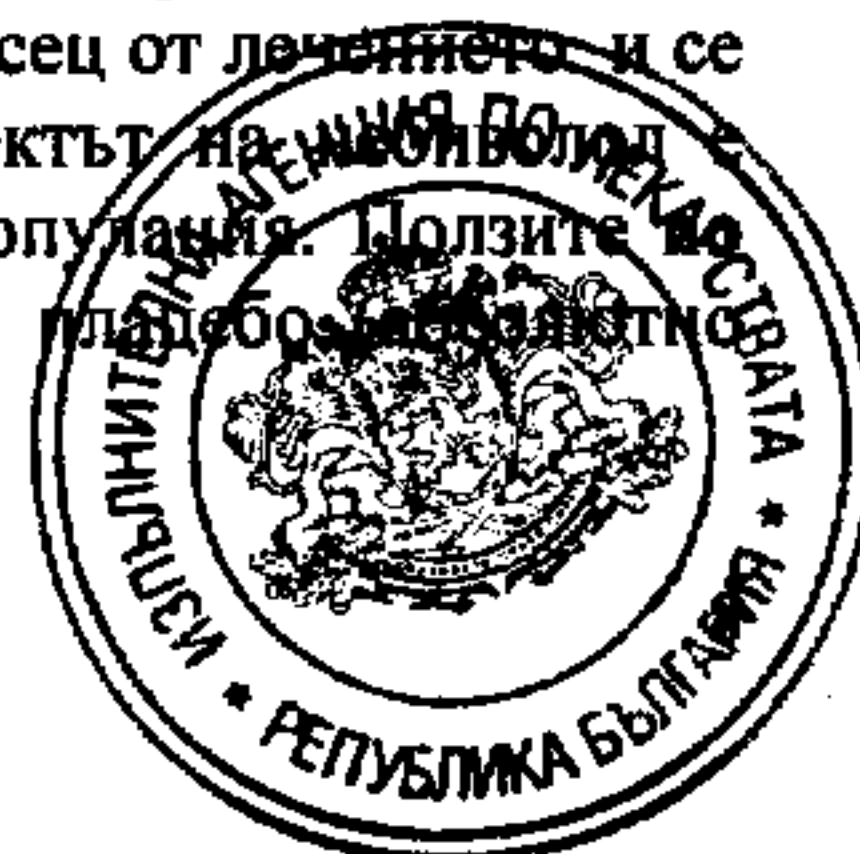
Еднократната и многократни дози на небиволол понижават сърдечната честота и кръвното налягане в покой и при усилие, както при нормотоници, така и при хипертоници. Антихипертензивния ефект се запазва и при продължително лечение.

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

По време на остро и продължително лечение с небиволол при пациенти с хипертония, се понижава периферното системно съдово съпротивление. Независимо от намалението на сърдечната честота благодарение на увеличения ударен обем се ограничава намалението на минутния сърдечен обем в покой при физическо натоварване. Клиничното значение на тези хемодинамични параметри в сравнение с други селективни бета-1 рецепторни блокери не е добре установено.

При пациенти с хипертония небиволол повишава NO–медиацията отговор на съдовете към ацетилхолин (АХ), който е понижен при пациенти с ендотелна дисфункция.

В плацебо-контролирано проучване на заболяемостта и смъртността проведено при 2128 пациенти ≥ 70 години (средна възраст 75,2 години) със стабилна хронична сърдечна недостатъчност със или без нарушена левокамерна фракция на изтласкване (средно LVEF : 36 ± 12,3 % със следното разпределение: LVEF по-малко от 35% в 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 в допълнение към стандартна терапия, значително е удължил времето до настъпване на смъртен изход или хоспитализиране по повод сърдечно-съдови събития (първична крайна точка за ефикасност) като относителния риск намалява с 14 % (абсолютно намаление: 4,2 %). Това намаление на риска се проявява след 6-я 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 статистическа значимост в сравнение с плацебо (абсолютно намаление: 2,3 %).



Наблюдавано е намаление на случаите на внезапна смърт при пациенти, лекувани с небиволол (4,1% спрямо 6,6% , относително намаление с 38 %).

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

In vitro и *in vivo* проучвания при животни са показали, че във фармакологични дози небиволол няма мембранно – стабилизиращо действие.

При здрави доброволци небиволол няма значим ефект върху максималния физически капацитет и издръжливост.

5.2 Фармакокинетични свойства

Двата енантиомера на небиволол се абсорбират бързо след перорално приложение. Абсорбцията не се влияе от храна; небиволол може да се приема с или без храна.

Небиволол се метаболизира в голяма степен, отчасти до активни хидроксид-метаболити. Той се метаболизира чрез алициклично и ароматно хидроксилиране, N-деалкилиране и глюкуронизация; в допълнение се образуват глюкурониди на хидроксид-метаболитите. Метаболизмът на небиволол чрез ароматно хидроксилиране е обект на CYP2D6 зависим генетичен оксидативен полиморфизъм. Бионаличността при перорално приложение е средно 12% при бързите метаболитизатори и е почти пълна при бавните метаболитизатори. В стационарно състояние и при едни и същи дози, пиковата плазмена концентрация на непроменения небиволол е 23 пъти по-висока при бавните метаболитизатори, отколкото при бързите. Ако се вземат предвид сумата от непромененото лекарство плюс активните метаболити, разликата в пиковите плазмени концентрации е 1,3 до 1,4 пъти. Поради разликите в степента на метаболизиране, дозата на небиволол трябва винаги да се приспособява към индивидуалните изисквания на пациента: ето защо бавните метаболитизатори може да се нуждаят от по-ниски дози.

При бързите метаболитизатори елиминационният полуживот на енантиомерите на небиволол е средно 10 часа. При бавните метаболитизатори той е 3-5 пъти по-дълъг. При бързите метаболитизатори плазмените нива на RSSS-енантиомера са малко по-високи от тези на SRRR-енантиомера. При бавните метаболитизатори тази разлика е по-голяма. При бързите метаболитизатори елиминационният полуживот на хидроксид-метаболитите на двата енантиомера е средно 24 часа, а при бавните метаболитизатори е два пъти по-дълъг.

Плазмените нива при стационарно състояние при повечето пациенти (бързи метаболитизатори) се достигат в рамките на 24 часа при небиволол и за няколко дни при хидроксид-метаболитите. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата в рамките на 1-30 mg.

Фармакокинетиката на небиволол не се повлиява от възрастта.

В плазмата и двата енантиомера са свързани предимно с албумин. Свързването с плазмените протеини е 98,1% за SRRR- небиволол и 97,9% за RSSS- небиволол.

Една седмица след приложението 38% от дозата се екскретира в урината и 48% във фецеса.

Екскретирания непроменен небиволол е по-малко от 0,5% от дозата.

5.2. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не разкриват специален риск за хората, базирайки се на проучвания за генотоксичност и за карциногенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Кроскармелоза натрий
Хипромелоза



Микрокристална целулоза
Колоидален силициев диоксид
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.2 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

28, 30 таблетки в PVC/Al блистер и картонена кутия

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medico Uno Worldwide (Cyprus) Ltd.
2 Grigori Afxentiou Street, Akamia Center,
6023 Larnaca
Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. номер: 20100585

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 07/2012

