

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20090315

Разрешение № И-37427/12-04-2017

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Небилан 5 mg таблетки
Nebilan 5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg небиволол (nebivolol), еквивалентен на 5,45 mg небиволол хидрохлорид (nebivolol hydrochloride).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 143,48 mg лактоза монохидрат. (вижте точка 6.1)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели до почти бели на цвят, кръгли, двойноизпъкнали, със скосен край таблетки, с напречна делителна черта от едната страна и плоски от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на еднакви дози.

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 стандартната терапия при пациенти в старческа възраст (≥ 70 години).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония

Възрастни

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

Отчетлив ефект по отношение понижаване на кръвното налягане се отбелязва след провеждане на лечение в продължение на 1-2 седмици.

Обикновено оптимален ефект се постига само след 4 седмици.

Комбинация с други антихипертензивни лекарства

Бета-блокери могат да се използват самостоятелно или едновременно с други антихипертензивни лекарствени продукти. Досега, допълнителен антихипертензивен ефект е установен единствено при комбинация на Небилан 5 mg с хидрохлортиазид 12,5 mg.



Пациенти с бъбречна недостатъчност

При болни с бъбречна недостатъчност се препоръчва използване на начална доза 2,5 mg дневно. При необходимост дневната доза може да се повиши до 5 mg.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Данните за използване на лекарствения продукт при болни с чернодробна недостатъчност или увредена чернодробна функция са ограничени. По тази причина, употребата на Небилан 5 mg при тези болни е противопоказана.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти над 65 годишна възраст се препоръчва използване на начална доза 2,5 mg дневно. При необходимост дневната доза може да се повиши до 5 mg. Въпреки това, във връзка с ограниченият опит от използване на лекарствения продукт при пациенти над 75 годишна възраст, той трябва да се прилага предпазливо и тези болни трябва да бъдат внимателно проследявани.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на Небилан 5 mg при деца и юноши под 18 годишна възраст поради липса на/недостатъчно данни за безопасността и ефикасността.

Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност трябва да започне с постепенно повишаване на дозата до достигане на оптимална индивидуална поддържаща доза.

Пациентите трябва да са със стабилна хронична сърдечна недостатъчност, без епизоди на остра сърдечна недостатъчност, през последните шест седмици. Препоръчва се лекуващият лекар да има опит в лечението на хронична сърдечна недостатъчност.

При пациентите, които приемат лекарствени продукти за лечение на сърдечно-съдови заболявания, включително диуретици и/или дигоксин и/или АСЕ инхибитори, и/или антагонисти на ангиотензин II, се препоръчва дозировката на тези продукти да бъде уточнена през последните две седмици преди започване на лечение с небиволол.

Дозата трябва да се титрира първоначално на интервали от 1-2 седмици в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента: Дозата от 1,25 mg небиволол трябва да се увеличи до 2,5 mg небиволол веднъж дневно, след това до 5 mg веднъж дневно, а след това до 10 mg веднъж дневно.

Препоръчителната максимална доза е 10 mg небиволол веднъж дневно.

Започването на лечение и всяко повишаване на дозата трябва да се извършва под наблюдение на опитен лекар в продължение на най-малко 2 часа, за да бъде сигурно, че клиничното състояние (особено по отношение на кръвно налягане, сърдечна честота, проводни нарушения, белези на влошаване на сърдечната недостатъчност) остава стабилно.

Появата на нежелани реакции може да предотврати третирането на всички пациенти с препоръчителната максимална доза. При необходимост, достигнатата доза може също така постепенно да се намали и да се възобнови лечението с продукта в подходяща дозировка.

Препоръчва се, в случай на влошаване на сърдечната недостатъчност или при прояви на непоносимост, възникнали по време на определянето на подходящата терапевтична доза, първо да се намали дозата на небиволол, или при необходимост да се преустанови незабавно приема на продукта (в случаи на тежка хипотония, влошаване на сърдечната недостатъчност с прояви на остър белодробен оток, кардиогенен шок, симптоматична брадикардия или AV-блок).

Обичайно, лечението на хронична сърдечна недостатъчност с небиволол е продължително. Не се препоръчва внезапно спиране на лечението с небиволол, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на сърдечната недостатъчност. При необходимост от преустановяване на терапията, дозата трябва постепенно да се намалява наполовина всяка седмица. Таблетките може да се приемат с храна.



Пациенти с бъбречна недостатъчност

При лека или умерена бъбречна недостатъчност не се налага промяна в дозата, тъй като постепенното повишаване на дозировката до достигане на максимално поносимата доза се извършва индивидуално. Няма опит от прилагане на лекарствения продукт при болни с тежка бъбречна недостатъчност (серумен креатинин $\geq 2,83$ mg/dl). По тази причина, при тези пациенти не се препоръчва използване на небиволол.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Данните за използване на лекарствения продукт при болни с чернодробна недостатъчност са ограничени. По тази причина, употребата на небиволол при тези болни е противопоказана.

Пациенти в старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата, тъй като постепенното повишаване на дозировката до достигане на максимално поносимата доза се извършва индивидуално.

Педиатрична популация

Не се препоръчва използване на Небилан 5 mg при деца и юноши под 18 годишна възраст поради липса на/недостатъчно данни по отношение на безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

Перорална употреба.

Таблетката трябва да се поглъща с достатъчно количество течност (напр. чаша вода), със или без храна.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.;
- Чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция;
- Остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок или епизоди на декомпенсирана сърдечна недостатъчност, които изискват интравенозно инотропно лечение

Освен това, подобно на другите бета-блокери, Небиволол 5 mg е противопоказан при:

- Синдром на болния синусов възел, включително сино-атриален блок;
- Сърдечен блок втора и трета степен;
- Анамнестични данни за бронхоспазъм или бронхиална астма;
- Нелекуван феохромоцитом;
- Метаболитна ацидоза;
- Брадикардия (сърдечна честота < 60 удара в минута преди започване на лечението);
- Хипотония (систолично кръвно налягане < 90 mm Hg);
- Тежки периферни циркулаторни нарушения.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вижте също точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции.

Анестезия

Продължаването на бета-блокадата намалява риска от аритмии по време на въвеждане в анестезия и интубация. При прекъсване на бета-блокадата във връзка с подготовка за оперативна интервенция, приемът на небиволол трябва да се преустанови най-малко 24 часа преди операцията. Някои анестетици, които причиняват миокардна депресия, като циклопропан, етер или трихлоретилен трябва да се прилагат внимателно. Пациентът може да бъде предпазен от вагусови реакции посредством интравенозна апликация на атропин.



Сърдечно-съдова система

Небиволол не трябва да се използва при пациенти с нелекувана хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) до стабилизиране на състоянието им.

При болни с исхемична болест на сърцето, лечението с небиволол трябва да се преустановява постепенно, например за период от 1-2 седмици. При необходимост, по същото време трябва да се започне заместителна терапия с оглед предотвратяване обостряне на ангина пекторис.

Небиволол може да причини брадикардия: при понижаване на пулсовата честота под 50-55 удара за минута в покой и/или в случай, че пациентът забележи прояви, които предполагат наличие на брадикардия, дозата трябва да се намали.

Небиволол трябва да се прилага внимателно при:

- Пациенти с нарушена периферно-съдова циркулация (болест или синдром на Raynaud, клаудикацио интермитенс), тъй като е възможно влошаване на симптоматиката;
- При пациенти с AV блок първа степен, поради негативния ефект на бета-блокери по отношение на проводното време;
- При болни с ангина на Prinzmetal вследствие на некоригирана алфа-рецепторно медирана вазоконстрикция на коронарните артерии: бета-адренергичните антагонисти могат да увеличат броя и продължителността на стенокардните пристъпи.

Метаболизъм/Ендокринна система

Небиволол не повлиява нивата на кръвната глюкоза при пациенти със захарен диабет. Въпреки това, лекарственият продукт трябва да се прилага внимателно при диабетици, тъй като небиволол може да замъгли определени симптоми на хипогликемия (тахикардия, палпитации). Бета-адренергичните блокери може да замъглят тахикардните прояви при хипертиреозидизъм. Внезапното преустановяване на приема на лекарствения продукт може да заили симптомите.

Дихателна система

Бета- блокери трябва да се използват внимателно при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест, тъй като могат да засилят спазъма на дихателните пътища.

Други

Пациенти с анамнестични данни за псориазис трябва да приемат небиволол само след внимателна преценка.

Небиволол може да увеличи чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции.

При започване на лечение на хронична сърдечна недостатъчност с небиволол е необходимо осъществяване на редовен контрол. За дозировката и начина на приложение, моля вижте точка 4.2.

Лечението не трябва да се преустановява внезапно, освен при наличие на категорични показания. За допълнителна информация, моля вижте точка 4.2.

По принцип, не се препоръчва комбинирането на небиволол с калциеви антагонисти, като верапамил и дилтиазем, I-ви клас антиаритмични лекарствени продукти и антихипертензивни лекарства с централен ефект. За подробности, моля вижте точка 4.5.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с рядко срещана вродена галактозна непоносимост, Lapp-лактозен дефицит 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

По принцип за бета-блокери са характерни следните взаимодействия:



Комбинации, които не се препоръчват

I-ви клас антиаритмични лекарствени продукти (хинидин, хидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон): възможно е да се потенцира ефектът върху атрио-вентрикуларното проводно време и да се усилва отрицателният инотропен ефект.

Калциеви антагонисти от типа на верапамил/дилтиазем: негативен ефект върху контрактилитета и атрио-вентрикуларната проводимост. Интравенозното прилагане на верапамил при болни, третирани с бета-блокери, може да доведе до изразена хипотония и атрио-вентрикуларен блок (вж. точка 4.4).

Антихипертензивни лекарствени продукти с централно действие (клонидин, гуанфацин, моксониди, метилдопа, рилменидин): едновременното прилагане на антихипертензивни лекарствени продукти с централно действие може да влоши сърдечната недостатъчност посредством понижаване на централния симпатиков тонус (понижаване на сърдечната честота и сърдечния дебит, вазодилатация).

Внезапното преустановяване на приема, особено преди спиране на приема на бета-блокери, може да повиши риска от развитие на „rebound- хипертония”.

Комбинации, които трябва да се използват с повишено внимание

III-ти клас антиаритмични лекарствени продукти (амиодарон): може да се потенцира ефектът върху атрио-вентрикуларното проводно време.

Анестетици – летливи халогени: едновременното прилагане на небиволол и анестетици може да отслаби рефлексната тахикардия и да повиши риска от хипотония (виж точка 4.4). Основно правило е да се избягва внезапното преустановяване на лечението с бета-блокери. Анестезиологът трябва да бъде уведомен, в случай че пациентът приема небиволол.

Инсулин и перорални антидиабетни лекарства: въпреки че небиволол не оказва влияние върху нивата на кръвната глюкоза, едновременното прилагане може да замъгли определени симптоми на хипогликемия (тахикардия, палпитации).

Баклофен (антиспазмично средство), амифостин (антинеопластично средство за помощна терапия): има вероятност при едновременната им употреба с антихипертензивни лекарствени продукти да се засили понижаването на кръвното налягане, поради което дозата на антихипертензивното лекарство трябва съответно да се коригира.

Комбинации, които трябва да се имат предвид

Дигиталисови гликозиди: при едновременно приложение е възможно удължаване на атрио-вентрикуларното проводно време. При проведените клинични проучвания с небиволол не са установени клинични данни за взаимодействие.

Небиволол не повлиява кинетиката на дигоксин.

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

Антипсихотици, антидепресанти (трициклични, барбитурати и фенотиазини): едновременното прилагане може да засили хипотензивния ефект на небиволол (адитивен ефект).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): не оказват ефект върху понижаването на кръвното налягане ефект на небиволол.



Симпатикомиметични средства: едновременното прилагане може да противодейства на ефекта на небиволол. Небиволол може да предизвика поява на неконтролируема алфа-адренергична активност на симпатикомиметиците с алфа-и с бета-адренергична активност (риск от хипертония, тежка брадикардия и сърдечен блок).

Фармакокинетични взаимодействия

Тъй като в метаболизирането на небиволол участва изоензимът CYP2D6, едновременното прилагане с вещества, които потискат този ензим, особено пароксетин, флуоксетин, тиоридазин и хинидин, може да доведе до повишаване на плазмените нива на небиволол, което е свързано с повишен риск от тежка брадикардия и нежелани реакции.

При едновременно прилагане с циметидин плазмените концентрации на небиволол се повишават, без да се променя клиничният ефект. Едновременният прием с ранитидин не оказва влияние върху фармакокинетиката на небиволол. Двете лекарства може да се предписват едновременно, при условие че небиволол се приема с храната, а антиацидният лекарствен продукт между храненията.

При комбиниране на небиволол с никардипин, леко се повишават серумните нива и на двете лекарства, без промяна на клиничния ефект. Едновременният прием с алкохол, фуросемид или хидрохлортиазид не оказва влияние върху фармакокинетиката на небиволол. Небиволол не повлиява фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Небиволол притежава фармакологични ефекти, които може да окажат вредно влияние върху бремеността и/или плода/новороденото. По принцип, бета-адренорецепторните блокери намаляват перфузията на плацентата, което е свързано със забавяне на растежа на плода, вътрематочна смърт, аборт или преждевременно раждане. При плода и новороденото е възможно да възникнат нежелани реакции (напр. хипогликемия и брадикардия). При необходимост от провеждане на лечение с бета-адренорецепторни блокери, за предпочитане е използването на бета₁-селективни адренорецепторни блокери.

Небиволол не трябва да се използва по време на бременност, освен при категорична необходимост. В случай че е преценено, че се налага терапия с небиволол, трябва да се проследяват утеро-плацентарният кръвоток и растежът на плода. При вредно въздействие върху бремеността или плода, трябва да се обсъди провеждане на алтернативно лечение. Новороденото трябва да бъде внимателно проследявано. По принцип, трябва да се очаква евентуалната поява на симптоми на хипогликемия и брадикардия през първите 3 дни.

Кърмене

При проведените проучвания при опитни животни е установено, че небиволол се излъчва в майчиното мляко. Не е известно дали този лекарствен продукт се излъчва в кърмата при хора. Повечето бета-блокери, особено липофилните съединения като небиволол и неговите активни метаболити, преминават в майчиното мляко, макар и в различна степен. По тази причина, по време на лечение с небиволол, не се препоръчва кърменето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Резултатите от фармакодинамичните проучвания показват, че небиволол не засяга психомоторната функция. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че е възможно понякога да възникнат замаяност или умора.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени отделно за хипертония и ХСН по-горе. Съществуват различия при тези заболявания.



Хипертония

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу, като са класифицирани по системи и органи и са подредени по честота на проява.

Системно-органна класификация	Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната система				Ангионевротичен оток, свръхчувствителност
Сърдечни нарушения		Брадикардия, сърдечна недостатъчност, забавена AV-проводимост/AV-блок		
Нарушения на нервната система	Главоболие, световъртеж, парестезии		Синкоп	
Нарушения на очите		Нарушено зрение		
Съдови нарушения		Хипотония (влошаване на интермитентно клаудикацио)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Бронхоспазъм		
Гастро-интестинални нарушения	Констипация, гадене, диария	Диспепсия, флатуленция, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, еритематозен обрив	Влошаване на псориазис	Уртикария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Отпадналоост, оток			
Нарушения на репродуктивната система и гърдата		Импотентност		
Психични нарушения		Кошмари; 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-мукокутанна токсичност от практологичен тип.



Хронична сърдечна недостатъчност

Има налични данни за нежелани лекарствени реакции при болни с ХСН от плацебо-контролирано клинично изпитване, в което са включени 1067 пациента, приемащи небиволол и 1061 пациента, приемащи плацебо. В това изпитване, общо 449 пациента, лекувани с небиволол (42,1%) съобщават за нежелани реакции, най-малкото с вероятност да са свързани с провежданото лечение, в сравнение с 334 болни (31.5%), приемащи плацебо.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациентите, лекувани с небиволол са брадикардия и замаяност, и двете появили се при около 11% от пациентите. Съответните честоти сред пациентите, приемали плацебо са респективно 2% и 7%.

Има съобщения за следните събития, като нежелани реакции (най-малкото с вероятност да са свързани с лекарството), които се считат за отнасящи се предимно до лечението на хронична сърдечна недостатъчност:

- Влошаване на сърдечната недостатъчност се е появило при 5,8% от пациентите, приемали небиволол в сравнение с 5,2% от пациентите, лекувани с плацебо;
- Постурална хипотония се съобщава при 2,1% от пациентите, лекувани с небиволол в сравнение с 1,0% от пациентите, лекувани с плацебо;
- Непоносимост към лекарството се е появила при 1,6% от пациентите, приемали небиволол, в сравнение с 0,8% при пациентите, приемали плацебо;
- Атриовентрикуларен блок I-ва степен се е появил при 1,4% от пациентите, приемали небиволол в сравнение с 0,9% от пациентите, лекувани с плацебо;
- За оток на долните крайници се съобщава при 1,0% от пациентите, приемали небиволол, в сравнение с 0,2% от пациентите, лекувани със плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

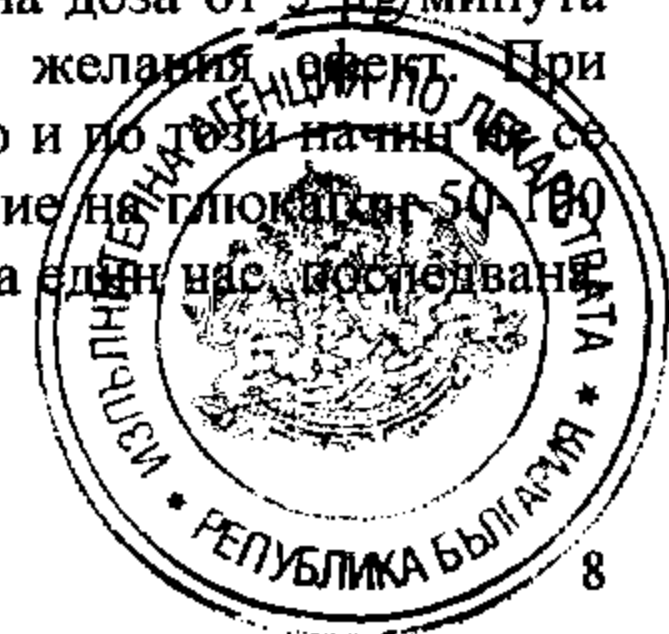
Липсват данни за предозиране с небиволол.

Симптоми

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

Лечение

В случай на предозиране или свръхчувствителност, пациентът трябва да бъде внимателно проследяван и лекуван в интензивно отделение. Трябва да се изследват нивата на кръвната захар. Абсорбцията на евентуално останало количество от лекарството в гастроинтестиналния тракт може да се предотврати чрез стомашна промивка и приложение на активен въглен и лаксативни средства. Може да се наложи провеждане на изкуствено дишане. Брадикардията или силно изразените вагусови реакции се лекуват чрез прилагане на атропин или мегилатропин. При хипотония и шок се прилагат плазма/плазмени заместители и, при необходимост, катехоламини. На бета-блокиращия ефект може да се противодейства чрез бавно интравенозно приложение на изопреналин хидрохлорид с начална доза от 5 µg/минута или добутамин с начална доза от 2,5 µg/минута до постигане на желания ефект. При рефрактерни случаи изопреналин може да се комбинира с допамин. Ако и по този начин не се постигне желаният ефект, може да се обмисли интравенозно приложение на глюкагон 50 µg/kg. При необходимост, инжекцията трябва да се повтори в рамките на един час, ако е необходимо.



ако се налага, от интравенозна инфузия на глюкагон 70 µg/kg/h. В крайни случаи на резистентна на лечение брадикардия може да се постави пейсмейкър.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета-блокиращи агенти, селективни, АТС код: C07 AB 12

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

- Той е конкурентен и селективен бета-рецепторен антагонист: този ефект се дължи на SRRR-енантиомера (d-енантиомер).
- Проявява слабо вазодилатативно действие в резултат на взаимодействие със системата L-аргинин/азотен окис.

При еднократен и многократен прием на небиволол се понижават сърдечната честота и кръвното налягане в покой и по време на физически усилия, както при лица с нормално, така и при пациенти с повишено кръвно налягане. Антихипертензивният ефект се запазва при продължително лечение.

В терапевтични дози, небиволол е лишен от алфа-антагонистична активност

При остро и продължително лечение с небиволол при болни с хипертония се понижава периферното системно съдово съпротивление. Въпреки намаляването на сърдечната честота, е възможно ограничаване на намаляването на сърдечния дебит в покой и при физически усилия поради увеличаване на ударния обем. Клиничната значимост на тези хемодинамични разлики в сравнение с други бета1-рецепторни антагонисти не е напълно изяснена.

При болни с артериална хипертония, небиволол повишава NO-медиацията съдов отговор към ацетилхолин (ACh), който е понижен при пациенти с ендотелна дисфункция.

При контролирано плацебо проучване по отношение на смъртност-заболеваемост, в което са били включени 2128 пациента на или над 70 години (средна възраст 75,2 години) със стабилна хронична сърдечна недостатъчност, със или без нарушена фракция на изтласкване на лявата камера (средни стойности на фракция на изтласкване на лявата камера: $36 \pm 12.3\%$, със следното разпределение: фракция на изтласкване на лявата камера под 35% при 56% от болните, фракция на изтласкване на лявата камера между 35% и 45% при 25% от пациентите и фракция на изтласкване на лявата камера над 45% при 19% от болните) и проследени в продължение средно на 20 месеца, при което е установено, че при лечение с небиволол, прибавен към стандартната терапия, значително е удължен периодът до възникване на летален изход или хоспитализация във връзка със сърдечно-съдови проблеми (първостепенен показател за ефикасност), с относително намаляване на риска от 14% (абсолютно намаляване: 4,2%). Намаляването на риска е достигнато след провеждане на лечение в продължение на 6 месеца и е поддържано за целия терапевтичен период (средна продължителност: 18 месеца). Ефектът от прилагането на небиволол е бил независим от възрастта, пола или фракцията на изтласкване на лявата камера на включените в проучването случаи. Ползата от проведеното лечение с продукта при анализ на всичките причини за летален изход не е статистически значима при сравняването с третираните с плацебо (абсолютно намаление: 2,3%).

При пациентите, лекувани с небиволол, е отбелязано намаляване на случаите с внезапна сърдечна смърт (4,1% спрямо 6,6%, относително намаление с 38%).

При проведените in-vitro и in-vivo проучвания при опитни животни е установено, че небиволол не притежава вътрешна симпатикомиметична активност.



При проведените in-vitro и in-vivo проучвания при опитни животни е установено, че приложен във фармакологични дози, небиволол не притежава мембрано-стабилизиращо действие. При здрави доброволци, небиволол не оказва значителен ефект върху максималния физически капацитет или издръжливостта.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

И двата енантиомера на небиволол се абсорбират бързо след орален прием. Абсорбцията на небиволол не се влияе от храната; небиволол може да приема със или без храна.

Оралната бионаличност на небиволол е средно 12% при лица, които бързо метаболизират и фактически пълна при лица, които метаболизират бавно. В steady-state състояние и при едни и същи дози, пиковата плазмена концентрация на непроменения небиволол е 23 пъти по-висока при пациенти с бавен метаболизъм в сравнение с тези, с бърз метаболизъм. Ако се имат предвид сумата от непромененото лекарство плюс активните метаболити, разликата в пиковите плазмени концентрации е около 1,3-1,4 пъти. Поради различията в скоростта на метаболизиране, дозата на небиволол трябва винаги да се определя в съответствие с индивидуалните нужди на пациента: по тази причина, пациентите с бавен метаболизъм може да се нуждаят от по-ниски дози.

При повечето пациенти (с бърз метаболизъм) се достигат плазмени нива в стабилно състояние: за небиволол - в рамките на 24 часа и за няколко дни - за хидроксиметаболитите.

Плазмените концентрации са пропорционални на приетата доза в рамките на 1-30 mg. Възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на небиволол.

Разпределение

В серума, двата енантиомера на небиволол са свързани главно с албумин.

Свързването с плазмените протеини е 98,1% за SRRR- небиволол и 97,9% за RSSS- небиволол.

Биотрансформация

Небиволол се метаболизира бързо, частично до активни хидроксилни метаболити. Небиволол се метаболизира чрез алициклично и ароматно хидроксилиране, N-деалкилиране и глюкуронизиране; освен това се образуват глюкурониди на хидрокси-метаболитите. Метаболизмът на небиволол чрез ароматно хидроксилиране е обект на зависим от CYP2D6 генетичен оксидативен полиморфизъм.

Елиминиране

При пациентите с бърз метаболизъм елиминационният полуживот на енантиомерите на небиволол е средно 10 часа. При пациентите с бавен метаболизъм той е удължен 3-5 пъти. При пациентите с бърз метаболизъм плазмените нива на RSSS-енантиомера са малко по-високи от тези на SRRR-енантиомера. При пациентите с бавен метаболизъм, тази разлика е по-голяма. При пациентите с бърз метаболизъм елиминационният полуживот на хидроксиметаболитите на двата енантиомера е средно 24 часа, а при пациентите с бавен метаболизъм той е около два пъти по-дълъг.

Една седмица след приема, 38% от дозата се екскретира с урината, а 48% с фекалиите. По-малко от 0,5% от приетата доза небиволол се излъчва в непроменен вид с урината.

5.3. Предклинични данни за безопасност.

Предклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на конвенционалните изпитвания за генотоксичност и карциногенен потенциал.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Кроскармелоза натрий
Хипромелоза
Микрокристална целулоза
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Магнезиев стеарат

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Таблетките се предлагат в блистерни опаковки (PVC/алуминиев блистер)

Големини на опаковката: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 таблетки.

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

G. L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090315

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 30.06.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари/2017

