КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОДОБРЕНО!
ДАТА 6548/19. 12. 2009

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Небиволол/ Алапис България 5 mg таблетки
Nebivolol/ Alapis Bulgaria 5 mg tablets

BG-20090601/19. 12. 2009

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5,45 небиволол хидрохлорид, еквивалентен на5 mg небиволол.
Помощни вещества: 85,96 mg лактоза монохидрат/таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, с две перпендикулярно пресичащи се делителни линии от едната страна, с диаметър от приблизително 9 mm.
Небиволол/ Алапис България може да бъде разделен 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, допълнително към стандартното лечение при пациенти в старческа възраст на 70 години и повече.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение
За перорално приложение.
Таблетката или части от нея се приемат през устата с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Таблетката може да се приема с или без храна.

Хипертония
Възрастни

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Дозата е една таблетка (5 mg) дневно, за предпочитане по едно и също време на деня. Понижението на кръвното налягане става видно след лечение 1-2 седмици. Рядко оптималният ефект се постига едва след 4 седмици.

Комбинация с други антихипертензивни лекарства
Бета-блокерите могат да се използват самостоятелно или едновременно с други антихипертензивни лекарства. По настоящем допълнителен антихипертензивен ефект е наблюдаван само при комбинация на Небиволол/ Алапис България 5 mg с хидрохлоротиазид 12,5-25 mg.

Пациенти с бъбречна недостатъчност
Препоръчителната начална доза при пациенти с бъбречна недостатъчност е 2,5 mg дневно. При необходимост дневната доза може да бъде увеличена до 5 mg.

Пациенти с чернодробна недостатъчност
Данните при пациенти с чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция са ограничени. Поради това употребата на Небиволол/ Алапис България при тях 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 повиши до 5 mg. Поради липсата на достатъчно опит с пациенти над 75 години, при тях прилагането трябва да става внимателно и тези пациенти да бъдат непрекъснато мониторирани.

Деца и юноши
Небиволол не се препоръчва при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопастността и ефикасността.

Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)
Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност трябва да започне с постепенно титриране на дозата до достигане на оптималната индивидуална поддържаща доза.

Пациентите трябва да имат стабилна ХСН без екзацербации в последните шест седмици. Препоръчително е лекуващият лекар да има опит в лечението на ХСН.

При тези пациенти, които са на сърдечно-съдова лекарствена терапия, включваща диуретици и/или дигоксин и/или АСЕ инхибитори и/или ангиотензин II антагонисти, дозировката на лекарствата трябва да бъде стабилизирана в последните две седмици преди началото на лечението с Небиволол/ Алапис България.

Началното титриране на дозировката трябва да бъде направено в интервали от 1-2 седмици, в зависимост от поносимостта на пациента, в следната последователност: 1,25 mg небиволол да се повиши до 2,5 mg един път дневно, а след това до 5 mg един път дневно и после до 10 mg един път дневно. Максималната препоръчителна доза е 10 mg небиволол един път дневно.

Започването на лечението и всяко повишаване на дозата трябва да се извършва под наблюдението на опитен лекар в продължение на поне два часа, за да се увери, че

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

клиничното състояние (особено по отношение на кръвното налягане, сърдечна честота, проводни нарушения, симптоми за влошаване на сърдечната недостатъчност) остава стабилно.

Появата на нежелани реакции може да предпази всички пациенти, лекувани с максимални препоръчителни дози. При необходимост достигнатата доза може да се намали стъпка по стъпка и да се прилага подходяща по-ниска доза.

По време на титрационната фаза в случай на влошаване на сърдечната недостатъчност или непоносимост се препоръчва да се намали дозата на небиволол или при необходимост (в случай на остра хипотония, влошаване на сърдечната недостатъчност с остър белодробен оток, кардиогенен шок, симптоматична брадикардия с AV блок) лечението да се спре веднага.

Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с небиволол е обикновено дългосрочно.

Не се препоръчва лечението с небиволол да се прекратява внезапно, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на сърдечната недостатъчност. Ако спирането на лечението все пак е наложително, дозата трябва да се намали постепенно, разделена на половини седмично.

Пациенти с бъбречна недостатъчност
Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност тъй като титрирането на дозата до максималната поносима доза е индивидулно. Няма данни при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (серумен креатинин $\geq$ 250 μmol/l). Поради това употребата на небиволол при тези пациенти не се препоръчва.

Пациенти с чернодробна недостатъчност
Данните при пациенти с чернодробна недостатъчност са ограничени. Поради това употребата на Небиволол/ Алапис България при тях е противопоказано.

Пациенти в старческа възраст
Не е необходима корекция на дозата тъй като титрирането до максимална поносима доза е индивидулно.

Деца и юноши
Небиволол не се препоръчва за употреба при деца и юноши поради липсата на достатъчно данни за безопасността и ефикасността.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Чернодробна недостатъчност или нарушение на чернодробната функция.
- Остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок или епизоди на сърдечна недостатъчност с декомпенсация, налагаща интравенозна инотропна терапия.
- Синдром на болния синус, вкл. сину-атриален блок.
- AV блок II-ра и III-та степен (без пейсмейкър).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- Анамнеза за бронхоспазъм и бронхиална астма.
- Нелекувана феохромоцитома.
- Метаболитна ацидоза.
- Брадикардия (сърдечна честота <60 уд/мин преди започване на лечението).
- Хипотония (систолично кръвно налягане <90 mmHg).
- Остри периферни нарушения на кръвообръщението.
- Комбинации с флоктафенин и султоприд (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вижте също точка 4.8.

Следните предупреждения и специални мерки се отнасят за бета-адренергичните антагонисти като цяло.

Анестезия

Продължението на бета-блокадата намалява риска от аритмии по време на индукция в анестезия и интубация. Ако бета-блокадата се спира при подготовка за операция, бета-адренергичните антагонисти не трябва да се прилагат поне 24 часа преди това.

Трябва да се внимава с определени анестетици, които причиняват миокардна депресия. Пациентът може да бъде защитен срещу вагални реакции чрез интравенозно приложение на атропин.

Сърдечносъдови

Принципно бета-адренергичните антагонисти не трябва да се използват при пациенти с нелекувана застойна сърдечна недостатъчност (ХСН), освен ако тяхното състояние не се стабилизира.

При пациенти с коронарна сърдечна болест, лечението с бета-адренергични антагонисти трябва да се спре постепенно, напр. за повече от 1-2 седмици. Ако е необходимо трябва да се започне заместваща терапия за да се спре влошаването на ангина пекторис.

Бета-адренергичните антагонисти могат да предизвикат брадикардия: дозата следва да бъде намалена, ако пулсовата честота в покой се понижи под 50-55 уд/мин и/или пациентът има симптоми, които предполагат наличие на брадикардия.

Бета-адренергичните антагонисти трябва да се прилагат внимателно:

- при пациенти с периферни циркулаторни нарушения (болест на Рейно или синдром клаудикацио интермитенс) тъй като те могат да се усложнят;
- при пациенти с AV блок I-ва степен поради негативния ефект на бета-блокерите върху проводното време;
- при пациенти с ангина на Принцметал, поради медиирана от алфа-рецептори вазоконстрикция на коронарните съдове: бета-адренергичните антагонисти могат да увеличат броя и продължителността на ангинозните пристъпи.

Комбинацията на небиволол с калциеви антагонисти от верапамилов и дилтиаземов тип, с клас I антиаритмични лекарства и с централно действащи антихипертензивни лекарства по принцип не се препоръчва, за подробности вижте точка 4.5.

Метаболитни/Ендокринни

Небиволол не влияе върху нивата на кръвната захар при пациенти с диабет. Все пак трябва да се внимава при тези пациенти тъй като небиволол може да маскира някои симптоми на хипогликемия (тахикардия, сърцебиене).

Бета-андренергичните антагонисти могат да маскират тахикардни симптоми при хипертиреодизъм. Острото прекъсване на лечението може да засили тези симптоми.

Респираторни

При пациенти с ХОББ бета-адренергичните антагонисти трябва да се ползват внимателно тъй като могат да доведат до засилване на спазъма на въздухоносните пътища.

Други

Пациенти с псориазис трябва да приемат бета-адренергични антагонисти само след внимателна преценка.

Бета-адренергичните антагонисти могат да засилят чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции.
Бета-блокерите могат да доведат до намалено сълзоотделяне.

Началото на лечението на хронична сърдечна недостатъчност с небиволол изисква постоянно мониториране. За дозировката и начина на приложение вижте точка 4.2. Прекъсването на лечението не трябва да става внезапно, освен ако не е абсолютно показано. За повече информация вижте точка 4.2.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени дефекти на галактозна непоносимост, Лапп 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

<u>Фармакодинамични взаимодействия</u>

<u>Противопоказани комбинации:</u>

Флоктофенин (НСПВ): бета-блокерите могат да затруднят компенсаторните кардио-васкуларни реакции, свързани с хипотония или шок, предизвикани от флоктофенин.

Султоприд (антипсихотик): небиволол не трябва да се прилага едновременно със султоприд, тъй като има повишен риск от камерна аритмия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Комбинации, които не са препоръчителни:

Клас I антиаритмични средства (хинидин, хидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон): ефектът върху атрио-вентрикуларното проводно време може да бъде потенциран и негативният инотропен ефект да бъде засилен (вж. точка 4.4).

Калциеви антагонисти от верапамилов/дилтиаземов тип: негативно влияние върху контрактилитета и атрио-вентрикуларната проводимост. Интравенозното прилагане на верапамил при пациенти с терапия с бета-блокери може да доведе до тежка хипотония и AV блок (вж. точка 4.4).

Централно действащи антихипертензивни лекарства (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин): едновременната употреба с централно действащи антихипертензивни лекарства може да влоши сърдечната недостатъчност чрез понижаване на централния симпатиков тонус (намаление на сърдечната честота и фракция на изтласкване, вазодилатация) (вж. точка 4.4). Внезапно прекъсване на лечението, особено преди спиране на лечението с бета-блокери, може да увеличи риска от „ребаунд хипертония".

Комбинации, които трябва да се прилагат с повишено внимание:

Клас III антиаритмични средства (амиодарон): могат да потенцират ефекта върху атрио-вентрикуларното проводно време.

Анестетици – летливи халогенни производни: едновременната употреба на бета-адренергични антагонисти и анестетици може да отслаби рефлексната тахикардия и повиши риска от хипотония (вж. точка 4.4). Като общо правило да се избягва внезапното прекъсване на лечението с бета-блокери. Анестезиологът трябва да бъде уведомен, ако пациентът приема Небиволол/ Алапис България.

Инсулин и орални противодиабетни средства: въпреки че небиволол не повлиява нивата на кръвната захар, едновременната му употреба с тези средства може да маскира някои симптоми на хипогликемия (тахикардия и палпитации).

Баклофен (спазмолитик), амифостин (хематопротектор): едновременната употреба с антихипертензивни лекарства вероятно води до по-силно понижаване на кръвното налягане, следователно дозата на антихипертензивното лекарство трябва да бъде коригирана.

Мефлохин (антималарийно лекарство): теоретично едновременната терапия с бета-адренергичен антагонист може да допринесе за удължаване на QT интервала.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание:

Дигиталисови гликозиди: едновременната употреба може да доведе до удължаване на атрио-вентрикуларното проводно време. Клинични проучвания с небиволол не са показали клинично значими данни за взаимодействие. Небиволол не повлиява фармакокинетиката на дигоксин.

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин): едновременната им употреба може да увеличи риска от хипотония, не може да бъде изключено повишаване на риска от бъдещо влошаване на камерната помпена функция при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Антипсихотици, антидепресанти (трициклични антидепресанти, барбитурати и фенотиазини), органични нитрати и други антихипертензивни лекарства: едновременната употреба може да засили хипотензивния ефект на бета-блокерите (адитивен ефект).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВ): нямат ефект върху понижаването на кръвното налягане от небиволол. Трябва да се отбележи, че малки дневни антитромботични дози ацетилсалицилова киселина (напр. 50 или 100 mg) могат безопасно да се употребяват с Небиволол/ Алапис България.

Симпатомиметици: едновременната им употреба може да намали ефекта на бета-адренергичните антагонисти. Бета-адренергични лекарства могат да доведат до алфа-адренергична активност от симпатомиметични средства с бета- и алфа-адренергични ефекти (риск от хипертония, тежка брадикардия и сърдечен блок).

<u>Фармакокинетични взаимодействия</u>

Тъй като метаболизмът на небиволол включва CYP2D6 изоензим, едновременното прилагане с лекарства, инхибиращи този ензим и по-специално пароксетин, флуоксетин, тиоридазин, хинидин, тербинафин, бупропион, хлорохин и левомепромазин може да доведе до повишени плазмени нива на небиволол, свързани с увеличен риск от ексцесивна брадикардия и нежелани реакции.

Едновременното прилагане с циметидин повишава плазмените нива на небиволол без да променя клиничния му ефект. Едновременното приложение с ранитидин няма ефект върху фармакокинетиката на небиволол. Терапия с Небиволол/ Алапис България и антиациден медикамент може да се провежда едновременно, ако Небиволол/ Алапис България се приема по време на хранене, а антиацидното лекарство между храненията.

Комбиниране на Небиволол/ Алапис България с никардипин повишава леко плазмените нива на двете лекарства без да променя клиничния им ефект. Едновременното приложение с алкохол, фуроземид или хидрохлоротиазид няма ефект върху фармакокинетиката на небиволол. Небиволол не повлиява фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

4.6 Бременност и кърмене

При бременност

Небиволол има фармакологични ефекти, които по време на бременност могат да бъдат вредни за плода и/или новороденото. Като цяло бета-адренергичните блокери намаляват плацентарната перфузия, което е свързано с изоставане в растежа, интраутеринна смърт, аборт или преждевременно раждане. Нежеланите реакции

(хипогликемия и брадикардия) могат да се появят във фетуса или новороденото. Ако е необходимо лечение с бета-блокери се предпочитат бета 1- селективни блокери.

Небиволол не трябва да се използва по време на бременност освен ако не е абсолютно показан. Ако лечението с небиволол е необходимо, утероплацентарното кръвообращение и феталният растеж трябва да се мониторират. В случай на увреждащо действие върху бременността и плода трябва да се обсъди алтернативно лечение. Новороденото трябва да бъде непрекъснато мониторирано. Симптомите на брадикардия и хипогликемия обикновено се очакват през първите три дни.

При кърмене

Опити с животни показват, че небиволол се екскретира с кърмата. Не е ясно дали се екскретира в човешкото мляко. Голяма част от бета-блокерите и по-специално липофилните компоненти като небиволол и активните му метаболити преминават в кърмата в различна степен. Следователно кърменето по време на лечение с небиволол не се препоръчва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е изследван ефекта на небиволол при шофиране и работа с машини. Фармакодинамични изследвания са показали, че небиволол не повлиява психомоторната функция. Някой пациенти могат да изпитат нежелани реакции (вж. точка 4.8), като световъртеж и припадъци, които се дължат главно на понижение на кръвното налягане. В случай, че се появят пациентът трябва да се въздържа от шофиране и други дейности изискващи повишено внимание. Тези ефекти най-често се проявяват след началото на лечението или след повишаване на дозата.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са прдставени поотделно за хипертонията и ХСН, поради различия в придружаващите заболявания.

Хипертония

Докладваните нежелани реакции са представени в таблицата по-долу, класифицирани по системо-органни класове и подредени по честота.

MedDRA база данни по системо-органни класове	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1,000 до ≤1/100)**	**Много редки (≤1/10,000)**	**С неизвестна честота**
Нарушения на имунната система			ангионевротичен оток	свръхчувствителност
Психични нарушения		Кошмари, депресия		
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност, парестезии		Припадък/синкоп	
Нарушения на		Нарушено		

очите		зрение		
Сърдечни нарушения		Брадикардия, сърдечна недостатъчност, забавено провеждане в AV/ AV блок		
Съдови нарушения		Хипотония, (екзацербация на) клаудикацио интермитенс		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Бронхоспазъм		
Стомашно-чревни нарушения	Запек, Гадене, диария	Диспепсия, метеоризъм, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, обрив	Екзацербирал псориазис	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Импотентност		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора, оток			

Следните нежелани реакции са наблюдавани и при някой бета-адренергични антагонисти: халюцинации, психози, объркване, студени/цианотични крайници, феномен на Рейно, сухота в очите, очно-кожно-лигавична токсичност от практололов тип.

Бета блокерите могат да причинят намалено слъзоотделяне.

Хронична сърдечна недостатъчност

Данните за нежелани реакции при пациенти с ХСН са от едно плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 1067 пациенти с небиволол и 1061 пациента с плацебо. В това проучване при общо 449 пациенти на небиволол (42,1%) са докладвани възможни нежелани реакции в сравнение с 334 пациенти на плацебо (31,5%). Най-честата докладвана нежелана реакция при пациенти на небиволол е била брадикардия и замаяност, наблюдавани при приблизително 11% от пациентите. Честота сред пациентите на плацебо е съответно 2% и 7%.

Докладвани са следните нежелани реакции (най-малко възможна причинно-следствена връзка с лекарството), които се считат специфично свързани с лечението на хронична сърдечна недостатъчност:

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

4.9 Предозиране

Няма 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 се бъде под постоянно наблюдение и да се лекува в интензивно отделение. Нивата на кръвната захар трябва да се проверят. Абсорбцията на все още налични остатъци от лекарството в гастроинтестиналния тракт може да се предотврати чрез стомашна промивка и прилагане на активен въглен и слабително. Може да е необходимо командно дишане. Брадикардия или много силни вагусови реакции трябва да се лекуват с приложение на атропин или метилатропин. Хипотония и шок трябва да се лекуват с плазма/ плазмозаместители и ако е необходимо катехоламини. Ефектът на бета-блокерите може да се намали с бавното интравенозно приложение на изопреналин хидрохлорид, като се започва с доза от около 5 µg/min или добутамин с начална доза от 2,5µg/min до получаване на желания ефект. При неподдаващи се на лечение случаи може да се комбинира изопреналин с добутамин. Ако отново не се постигне желания ефект, може да се обсъди интравенозно приложение на 50-100 µg/kg глюкагон. При необходимост дозата може да се повтори в рамките на един час и да бъде последвана (при необходимост) 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: селективен бета-блокер.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

АТС код: C07AB12

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

- Той е конкурентен и селективен бета-рецепторен антагонист: този ефект се присъжда на SRRR-енантиомера (d-енантиомер).
- Има слаби вазодилататорни свойства поради взаимодействието си с L-аргинин/азотен оксид.

Еднократни и многократни дози небиволол намаляват пулса и кръвното налягане в покой и по време на натоварване, както при нормотензивни, така и при хипертензивни пациенти. Антихипертензивният ефект се запазва по време на продължително лечение.

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

По време на кратко и продължително лечение с небиволол при хипертензивни пациенти системното съдово съпротивление е намалено. Независимо от понижаването на пулса, понижаването на сърдечния индекс по време на покой и натоварване може да е ограничен поради увеличение на ударния обем. Клиничното значение на тези хемодинамични различия в сравнение с други бета 1-рецепторни антагонисти не е напълно установено.

При хипертонични пациенти небиволол увеличава NO-медиирания съдов отговор към ацетилхолин, който е намален при пациенти с ендотелиална дисфункция.

В плацебо-контролирано клинично проучване върху смъртност-заболеваемост, проведено с 2128 пациенти над 70 години (средна възраст 75,2 години) със стабилна хронична сърдечна недостатъчност с или без нарушена фракция на изтласкване от лявата камера (средна LVEF: 36 ±12,3% със следното разпределение: LVEF по-малка 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 20 месеца, небиволол, добавен към стандартната терапия, сигнификантно удължава времето до летален изход или хоспитализация по повод на кардиоваскуларни причини (основен белег за ефикасност) с относителна редукция на риска от 14% (абсолютна редукция на риска: 4,2%). Тази редукцията на риска е постигната след шест месеца лечение и е запазена по време на цялото лечение (средна продължителност на лечението 18 месеца). Ефектът на небиволол не зависи от възрастта, пола и фракцията на изтласкване на лявата камера на изследваните пациенти. Намалението на смъртността поради различини причини не показва статистическа значимост в сравнение с плацебо (абсолютно намаление 2,3%).

Понижаване на честотата на внезапната смърт е наблюдавана при пациенти, лекувани с небиволол (4,1% срещу 6,6%, относителн намаление от 38%).

Ин витро и ин виво експерименти при животни доказаха, че небиволол няма вътрешна симпатикомиметична активност.

Ин витро и *ин виво* експерименти при животни показват, че при фармакологични дози небиволол няма стабилизиращ ефект върху мембраните.

При здрави доброволци небиволол няма значим ефект върху максималния капацитет за натоварвания или издръжливостта.

5.2 Фармакокинетични свойства

Небиволол е липофилен кардиоселективен бета-блокер без вътрешна симпатикомиметична активност или мембраностабилизиращи свойства (l-енантиомер). Той също има вазодилататорна активност, медиирана от азотен оксид (d-енантиомер).

Абсорбция
И двата енантиомера на небиволол се абсорбират бързо след перорален прием. Абсорбцията на небиволол не се влияе от храна, небиволол може да се приема по време или между храненията.

Метаболизъм
Небиволол се метаболизира напълно, частично до активни хидроксиметаболити. Небиволол се метаболизира чрез алициклично и ароматно хидроксилиране, N-деалкилиране и глюкурониране; допълнително се образуват глюкурониди от хидроксиметаболитите. Метаболизмът на небиволол чрез ароматно хидроксилиране е обект на CYP2D6 зависим генетичен оксидативен полиморфизъм. Пероралната бионаличност на небиволол е средно 12% при бързи метаболизатори и е практически пълна при бавни метаболизатори. В равновесно състояние и при еднакви дозови нива пиковата плазмена концентрация на непроменен небиволол е около 23 пъти по-висока при слаби метаболизатори в сравнение с бързи метаболизатори. Когато се има пред вид непроменените лекарствено вещество и активните метаболити разликата в пиковите плазмени концентрации е 1,3 до 1,4-кратна. Поради варирането в скоростта на метаболизма, дозата на Небиволол/ Алапис България трябва винаги да се коригира според индивидуалните нужди на пациента: следователно слабите метаболизатори ще се нуждаят от по-ниски дози.

Също така дозата трябва да се коригира при пациенти над 65 години и при пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.2).

При бързите метаболизатори елиминационният полуживот на енантиомерите на небиволол е средно 10 часа. При слабите метаболизатори елиминационният полуживот е 3-5 пъти по-дълъг. При бързите метаболизатори плазмените нива на RSSS-енантиомер са малко по-високи от тези на SRRR-енантиомер. При слаби метаболизатори тази разлика е по-голяма. При бързите метаболизатори елиминационният полуживот на хидроксиметаболитите на двата енантиомера е средно 24 часа и е около два пъти по-дълъг при бавните метаболизатори.

Плазмените нива в състояние на насищане при повечето пациенти (бързи метаболизатори) се постигат за 24 часа за небиволол и в рамките на няколко дена за хидроксиметаболитите. Плазмените концентрации зависят от дозата между 1 и 30 mg. Фармакокинетиката на небиволол не зависи от възрастта.

Разпределение
В плазмата и двата енантиомера на небиволол са преимуществено свързани с албумините.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Обемът на разпределение е между 10,1 и 39,4 l/kg.

Екскреция
Една седмица след прием 38% от дозата се екскретира в урината и 48% с фекалиите.
Уринната екскреция на непроменен небиволол е по-малко от 0,5% от дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни въз основа на конвенционални изследвания за генотоксичност и канцерогенен потенциал не показват опасност за човешкото здраве.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монхидрат
Кросповидон Тип А
Полоксамер 188
Повидон К 30
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не се наблюдават.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °C.

6.5 Данни за опаковката

Таблетките се предлагат в прозрачни PVC/PE/PVDC//Алуминиеви блистери от 7, 10 и 14.

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Алапис България ЕООД
Ул. „Ат. Дуков" 29
1407 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2009 г.