



BERLIN-CHEMIE
MENARINI GROUP

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Nebilet®

Небилет



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт
Nebilet®
Небилет

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество

Една таблетка Nebilet® съдържа 5 mg neбиволол (под формата на 5.45 mg neбиволол hydrochloride).

Помощни вещества

Вж. т. 6.1. "Списък на помощните вещества и техните количества".

3. Лекарствена форма

Таблетка.

Бяла, кръгла таблетка, с делителна черта.

4. Клинични данни

4.1 Показания

- Лечение на есенциална хипертония.
- Лечение на хронична сърдечна недостатъчност (II-IV функционален клас по NYHA) с левокамерна дисфункция (фракция на изтласкване $\leq 35\%$) като допълнителна терапия към ACE инхибитор, диуретик, AT II-антагонист и/или дигиталис.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Есенциална хипертония

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

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

Комбинация с други антихипертензивни лекарства

Бета-блокери могат да се използват самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни лекарства. До момента допълнителен антихипертензивен ефект е наблюдаван само при комбинация с 12.5-25 mg hydrochlorothiazide.

Пациенти с бъбрена недостатъчност

Препоръчителната начална доза при пациенти с бъбречна недостатъчност е 2.5 mg дневно. При необходимост дневната доза може да се увеличи до 5 mg.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

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

Пациенти в напреднала възраст

Препоръчителната начална доза за пациенти над 65 годишна възраст е 2.5 mg дневно. При необходимост дневната доза може да се увеличи до 5 mg. Поради ограничен опит при

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-9336/13.04.04	
658/15.06.04	<i>Мил.</i>



пациенти над 75 годишна възраст, Nebilet® трябва да се прилага предпазливо и под пряк медицински контрол.

Хронична сърдечна недостатъчност (II-IV функционален клас по NYHA)

Лечението с Nebilet® трябва да започне с постепенно увеличение на дозата по следната схема: в зависимост от поносимостта, възможно най-ниската доза от 2.5 mg nebivolol един път дневно се увеличава през 14 дни с по 2.5 mg nebivolol до дози от 10 mg nebivolol един път дневно.

Максималната препоръчителна доза е 10 mg еднократно дневно.

При приложение на първата доза Nebilet®, както и при повишение на дозата може да се наблюдава рязко спадане на артериалното налягане, особено при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA ≥ III) и/или високодозирана диуретична терапия. Поради това тези пациенти трябва да са подложени под пряк медицински контрол около 2 часа след приложението на първата доза Nebilet®, както и при увеличаване на дозата, за да се избегне проявата на неконтролирана хипотония.

Деца и юноши

Липсват данни за употребата при деца и юноши. Поради това приложението при деца и юноши не е препоръчително.

4.3 Противопоказания

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

Чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция.

Бременност и кърмене.

Бета-адренергичните антагонисти са противопоказани при:

- кардиогенен шок;
- неконтролирана сърдечна недостатъчност;
- синдром на болния синусов възел, включително сино-атриален блок;
- втора и трета степен сърдечен блок;
- анамнеза за бронхоспазм или бронхиална астма;
- нелекуван феохромоцитом;
- метаболитна ацидоза;
- брадикардия (сърдечна честота < 50 удара/минута);
- хипотония;
- тежки нарушения в периферното кръвообращение.

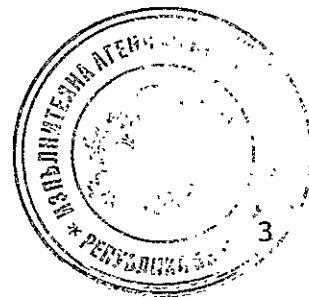
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вж. също т. 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-блокери 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

По 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 екзацербация на ангина пекторис.

Бета-адренергичните антагонисти могат да предизвикат брадикардия: при честота 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-блокери върху времето на провеждане;
- при пациенти с ангина на Prinzmetal, тъй като при тях се наблюдава коронарен вазоспазм, медиран от алфарецепторите, които не се блокират. Бета-адренергичните антагонисти могат да увеличат честотата и продължителността на ангинозните пристъпи.

Метаболизъм/Ендокринна система

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

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

Дихателна система

Бета-блокери трябва да се прилагат предпазливо при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест, тъй като може да засилят спазма 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.

Не се препоръчва приложението при деца.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

По принцип за бета-блокери са характерни следните взаимодействия:

Калциеви антагонисти



Едновременното приложение на бета-блокери и калциеви антагонисти от верапамилов или дилтиаземов тип трябва да се извършва внимателно поради негативния им ефект върху контрактилитета и атрио-вентрикуларната проводимост. При лечение с Nebilet® е противопоказано интравенозното приложение на верапамил.

Антиаритмични лекарства

Внимание е необходимо при едновременното приложение на бета-блокери с антиаритмични лекарства клас I и амиодарон, тъй като могат да потенцират ефекта си върху предсърдното проводно време и отрицателния йонотропен ефект.

Клонидин

Бета-адренергичните антагонисти повишават риска от rebound-хипертония след внезапното прекъсване на хроничното лечение с клонидин.

Дигиталис

Едновременното приложение на дигиталисови гликозиди и бета-блокери може да увеличи атрио-вентрикуларното време на провеждане. Клиничните изпитвания с nebivolol не показват никакви клинични доказателства за взаимодействия. Nebivolol не повлиява кинетиката на дигоксин.

Инсулин и антидиабетни лекарствени продукти

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

Анестетици

Едновременното приложение на бета-адренергични блокери и анестетици може да намали проявата на рефлекторна тахикардия и да повиши риска от хипотония. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът приема Nebilet®.

Други

Едновременното приложение на НСПВС не повлиява антихипертензивния ефект на Nebilet®.

Едновременното приложение на циметидин повишава плазмените нива на nebivolol без да променя клиничния ефект. Приложението на ранитидин не променя фармакокинетиката на nebivolol. Двете лекарства може да се предпришат заедно, като Nebilet® се приема по време на хранене, а антиацита – между две храненияя.

Едновременното приложение на nebivolol и никардипин води до леко повишение на плазмените нива и на двете лекарства без да повлиява клиничния ефект. Едновременното приложение на алкохол, фуросемид или хидрохлоротиазид не променя фармакокинетиката на nebivolol. Nebivolol не повлиява фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

Симпатикомиметичните лекарства могат да противодействат на бета-антагостичната активност. Бета-блокерите могат да доведат до безпрепятствена алфа-адренергична активност на симпатикомиметците с алфа- и с бета-адренергична активност (опасност от хипертония, тежка брадикардия и сърдечен блок).

Едновременното приложение на трициклични антидепресанти, барбитурати и фенотиазин може да засили антихипертензивния ефект.

В метаболизирането на nebivolol участва изоензима CYP2D6. Ето защо при едновременното приложение на инхибитори на обратното захващане на серотонина, декстрометорфан или други вещества, които се метаболизират главно по този път,



пациентите с бърз метаболизъм може да реагират подобно на пациентите с бавен метаболизъм.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Липсват достатъчно данни за евентуално вредно въздействие на Nebilet® при употребата му от бременни жени. Независимо от характерните за бета-блокери фармакологични свойства, опитите с животни не показват данни за вредно влияние. Бета-блокери намаляват перфузията на плацентата, което може да доведе до интраутробна смърт на плода, аборт или преждевременно раждане. Освен това е възможно да се проявят и нежелани реакции като хипогликемия и брадикардия по време на феталното и неонаталното развитие. Налице е повишен риск от сърдечни и белодробни усложнения в неонаталния и постнаталния период. Поради това Nebilet® не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

По-голяма част от бета-блокери, най-вече липофилните вещества като nebivolol и неговите активни метаболити, преминават в различна степен в майчиното мляко. Тъй като не е известно дали nebivolol се екскретира в майчиното мляко, приложението на Nebilet® по време на кърмене е противопоказано. Опитите с животни показват, че nebivolol се екскретира в кърмата.

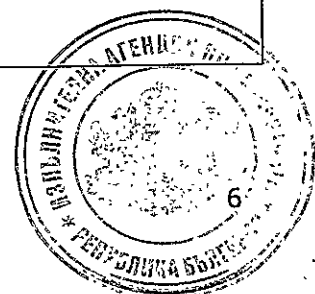
4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Липсват изпитвания за влиянието върху способността за шофиране и работа с машини. Фармакодинамични проучвания показват, че 5 mg Nebilet® не повлиява психомоторната функция. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че в редки случаи могат да възникнат световъртеж или отпадналост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Повечето нежелани лекарствени реакции са с лека до умерена проява. Те са изброени по-долу, класифицирани по системи и органи и подредени по честота на проява.

Система/орган	Чести (1-10 %)	Нечести (0,1-1%)
Нервна система	Главоболие, световъртеж, парестезии	Кошмари
Зрение		Нарушено зрение
Сърце		Брадикардия, сърдечна недостатъчност, забавена AV-проводимост/AV-блок
Кръвоносни съдове		Хипотония, проява или утежняване на интермитентно клаудикацио
Дихателна система, гръден кош и медиастиnum	Диспнея	Бронхоспазъм
Гастро-интестинална система	Констипация, гадене, диария	Диспепсия, флатуленция, повръщане
Кожа и подкожие		Пруритус, еритематозен обрив
Репродуктивна система, млечна жлеза		Импотентност
Общи нарушения и усложнения на мястото на прилагане	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.

4.9 Предозиране

Липсват данни за предозиране с Nebilet®.

Симптоми

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

Лечение

В случаи на предозиране или свръхчувствителност, 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 лекарството в гастро-интестиналния тракт може да се предотврати чрез стомашен лаваж и приложението на активен въглен или лаксативни средства. Може да се наложи и изкуствено дишане. Брадикардията или силно изразените вагусови реакции се лекуват чрез приложението на атропин или метилатропин. При хипотонията 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 µg/min или добутамин с начална доза 2.5 µg/min до достигане на желаните ефекти. При рефрактерни случаи изопреналина може да се комбинира с допамин. Ако отново не се постигне желаните ефекти, 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 постави пейсмейкър.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтичен клас: бета-блокери, селективни

АТС код: C07AB12

Nebivolol е рацемат от два енантиомера, SRRR-nebivolol (или d-nebivolol) и RSSS-nebivolol (или l-nebivolol). Nebivolol съчетава два фармакологични ефекта:

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

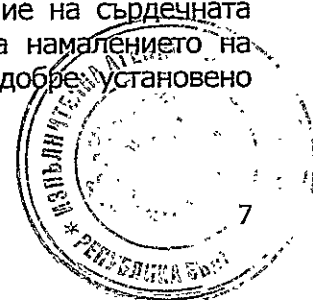
Еднократното и многократно приложение на nebivolol понижава сърдечната честота и кръвното налягане в покой и при усилие при нормотензивни индивиди и хипертензивни пациенти. Антихипертензивният ефект се запазва и при продължително лечение.

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

При пациенти със стабилна застойна сърдечна недостатъчност (LVEF ≤ 35 %) nebivolol подобрява левокамерната функция, което е доказано в двойно-сляпо рандомизирано контролирано клинично проучване, включващо 260 пациента.

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

При остро и продължително лечение на хипертоници с nebivolol се понижава периферното системно съдово съпротивление. Независимо от понижаване на сърдечната честота, благодарение на увеличаване на ударния обем се ограничават 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 nebivolol повишава NO-медиацията отговор на съдовете към ацетилхолин, който е понижен при пациенти с ендотелна дисфункция.

In vitro и in vivo изследванията с животни показват, че nebivolol е лишен от вътрешна симпатикомиметична активност.

In vitro и in vivo изследванията с животни показват, че фармакологични дози на nebivolol няма мембрано-стабилизиращо действие.

При здрави доброволци nebivolol 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 nebivolol не се повлиява от храната. Nebivolol може да се приема с или без храна.

Nebivolol се метаболизира изцяло, отчасти в активни хидроксид-метаболити. Nebivolol се метаболизира чрез алициклична и ароматна хидроксилация, N-деалкилация и глюкуронидизация; в допълнение се образуват глюкурониди на хидроксид-метаболитите. Метаболизмът на nebivolol чрез ароматна дехидроксилация е предмет на CYP2D6 зависим оксидативен полиморфизъм. Бионаличността на nebivolol 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 nebivolol 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 плазмени концентрации е около 1.3-1.4 пъти. Поради разликите в скоростта на метаболизиране, дозата Nebilet® 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 nebivolol е средно 10 часа. При пациентите с бавен метаболизъм това време е 3-5 пъти по-дълго. 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 малко по-голяма. При пациентите с бърз метаболизъм времето на полуелиминиране на хидроксидметаболитите на двата енантиомера е около 24 часа, а при пациентите с бавен метаболизъм е около 2 пъти по-дълго.

Steady-state плазмени нива при повечето пациенти (с бърз метаболизъм) се постигат в рамките на 24 часа за nebivolol и за няколко дни за хидроксидметаболитите.

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

И двата енантиомера в плазмата се свързват главно с албумина. Свързването с плазмените протеини е 98.1 % за SRRR-nebivolol и 97.9 % за RSSS-nebivolol.

Една седмица след приложението, 38 % от дозата се екскретира в урината и 48 % във фецеса. Екскретираният непроменен nebivolol в урината е по-малко от 0,5 % от дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма особености.

6. Фармацевтични данни



6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Polysorbate 80, hypromellose, lactose monohydrate, maize starch, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Таблетки в блистер (PVC/алуминиев блистер).

7, 14 и 28 таблетки.

Не всички опаковки се маркетират в различните страни.

6.6 Препоръки при употреба

Липсват специални препоръки.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Berlin-Chemie AG (MENARINI GROUP)

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Germany

8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

9900162

9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт

25. 05. 1999 год.

10. Дата на актуализация на текста

Октомври, 2003

