

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20090385

B6/MK/MP-52925

26. 11. 2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Небиволол Сандоз 5 mg таблетки
Nebivolol Sandoz 5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg небиволол (като хидрохлорид) (*nebivolol as hydrochloride*).

Помощни вещества с известно действие: 134,9 mg лактоза (като монохидрат) в една таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели или почти бели таблетки, с форма на четирилистна детелина от едната страна, изпъкнали от другата страна, с форма за делене на четири и делителни черти от двете страни.

Диаметър: 9 mm

Таблетката може да бъде разделена на четири равни дози.

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 допълнение към стандартната терапия при пациенти в напреднала възраст ≥ 70 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

а. Хипертония

Възрастни

Дозата е една таблетка (5 mg) дневно, препоръчително е да се приема по едно и също време на деня.

Понижаващият кръвното налягане ефект се наблюдава след 1-2 седмици лечение. Понякога оптималното действие се постига след 4 седмици.

Комбиниране с други антихипертензивни средства



Бета-блокери могат да бъдат използвани самостоятелно или едновременно с други антихипертензивни средства. Към днешна дата допълнителен антихипертензивен е наблюдаван само при комбиниране на Небиволол Сандоз 5 mg с хидрохлоротиазид 12,5-25 mg.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност, препоръчителната начална доза е 2,5 mg дневно. Ако е необходимо, 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 Сандоз при тези пациенти е противопоказана (вж. точка 4.3).

Старческа възраст

При пациенти над 65 години, препоръчителната начална доза е 2,5 mg дневно. Ако е необходимо, дневната доза може да бъде увеличена до 5 mg. Въпреки това, от гледна точка на ограничения опит при пациенти над 75 години е необходимо повишено внимание и тези пациенти трябва стриктно да се проследяват.

Деца и юноши

Ефикасността и безопасността на Небиволол Сандоз при деца под 18 години не са установени. Затова не се препоръчва употребата му при деца и юноши.

б. Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност трябва да се започва с постепенно възходящо титриране на дозировката до достигане на оптималната индивидуална поддържаща доза.

Необходимо е пациентите да имат стабилна хронична сърдечна недостатъчност без остра недостатъчност през последните шест седмици.

Препоръчва се лекуващият лекар да има опит в лечението на хронична сърдечна недостатъчност.

За тези пациенти, които получават терапия за сърдечни заболявания, включваща диуретици и/или дигоксин и/или АСЕ-инхибитори и/или антагонисти на ангиотензин II, дозировката на тези лекарствени продукти трябва да бъде стабилизирана през последните две седмици преди започване на лечението с Небиволол Сандоз.

Началното възходящо титриране трябва да става в съответствие със следните стъпки през интервали от време 1-2 седмици въз основа на поносимостта от страна на пациента:

1,25 mg небиволол, повишаване до 2,5 mg небиволол един път дневно, след това до 5 mg един път дневно и последвано от 10 mg един път дневно.

Максималната препоръчителна доза е 10 mg небиволол един път дневно.

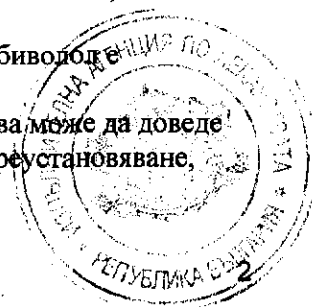
Започването на лечението и всяко повишаване на дозата трябва да става под наблюдението на опитен лекар за период от време поне 2 часа, за да е сигурно, че клиничното състояние (особено по отношение на артериалното налягане, сърдечната честота, проводните нарушения, белезите на влошаване на сърдечната недостатъчност) остава стабилно.

Появата на нежелани реакции може да не позволи лечение на всички пациенти с максималната препоръчителна доза. Ако е необходимо, достигнатата доза може да бъде намалена стъпка по стъпка и после отново да има връщане към нея, както е подходящо.

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

Обикновено лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с небиволол се продължително.

Лечението с небиволол не трябва да се преустановява внезапно, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на сърдечната недостатъчност. Ако е необходимо преустановяване, дозата трябва да се намали постепенно през интервали от половин седмица.



Пациенти с бъбречна недостатъчност

Не се налага корекция на дозата при лека до умерена бъбречна недостатъчност, тъй като възходящото титриране до максималната поносима доза е индивидуално адаптирано. Няма опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (серумен креатинин $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Следователно, употребата на небиволол при тези пациенти не се препоръчва.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Данните при пациенти с чернодробна недостатъчност са ограничени. Следователно, употребата на небиволол при тези пациенти е противопоказана.

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата, тъй като възходящото титриране до максималната толерирана доза е индивидуално адаптирано.

Деца и юноши

Ефикасността и безопасността на Небиволол Сандоз при деца под 18 години не са установени. Затова не се препоръчва употребата му при деца и юноши.

Начин на приложение:

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

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества изброени в т.б.1
- чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция
- остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок или епизоди на декомпенсация на сърдечната недостатъчност, които налагат i.v. инотропна терапия

В допълнение, както при останалите бета-блокери, Небиволол Сандоз е противопоказан при:

- синдром на болния синусов възел, включително синуатриален блок
- втора и трета степен на сърдечен блок (без пейсмейкър)
- анамнеза за бронхоспазм и бронхиална астма
- нелекуван феохромоцитом
- метаболитна ацидоза
- брадикардия (сърдечна честота $< 60 \text{ bpm}$ преди началото на лечението)
- хипотония (сistolно артериално налягане $< 90 \text{ mmHg}$)
- тежки периферни циркулаторни нарушения

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вижте също точка 4.8.

Изброените предупреждения и предпазни мерки се отнасят общо за бета-адренергичните антагонисти.

Анестезия

Продължаването на бета-блокадата намалява риска за аритмии по време на индукцията на анестезията и интубацията. Ако при подготовката за хирургична интервенция се спре бета-блокадата, бета-адренергичните антагонисти трябва да бъдат спрени поне 24 часа преди това. Необходимо е внимание при използване на някои анестетици, които могат да причинят миокардно потискане. Пациентът може да бъде предпазен от вагални реакции чрез интравенозно приложение на атропин.

Сърдечно-съдова система



Най-общо бета-адренергичните антагонисти не трябва да се използват при пациенти с нелекувана застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), освен ако състоянието им не е стабилизирано.

При пациенти с исхемична болест на сърцето, лечението с бета-адренергични антагонисти трябва да бъде преустановено постепенно, т.е. в рамките на над 1-2 седмици. Ако е необходимо, по същото време трябва да се започне заместителна терапия, целяща предпазване от обостряне на ангина пекторис.

Бета-адренергичните антагонисти могат да предизвикат брадикардия: ако сърдечната честота спадне под 50-55 bpm при покой и/или пациентът изпита симптоми, подсказващи брадикардия, дозата трябва да бъде намалена.

Бета-адренергичните антагонисти трябва да бъдат използвани с внимание:

- при пациенти с периферни циркулаторни нарушения (болест или синдром на Raynaud, claudicatio intermittens), понеже е възможно тези нарушения да се влошат;
- при пациенти с първа степен сърдечен -блок, поради негативния ефект на бета-блокери върху проводното време;
- при пациенти с ангина тип Prinzmetal, дължаща се на небалансиран алфа-рецепторно медиран вазоспазм на коронарните артерии: бета-адренергичните антагонисти могат да повишат броя и продължителността на ангинозните пристъпи.

Най-общо не се препоръчва комбинирането на небиволол с калциеви антагонисти от верапамилон и дилтиаземов тип с клас I антиаритмични медикаменти и с централно действащи антихипертензивни медикаменти. За подробности, моля вижте точка 4.5.

Метаболизъм/Ендокринна система

Небиволол не повлиява нивата на кръвната захар при пациенти с диабет. Въпреки това, при пациенти с диабет е необходимо внимание, понеже небиволол може да маскира някои симптоми на хипогликемията (тахикардия, палпитации). Бета-адренергичните блокери могат да маскират симптомите на тахикардията при хипертиреоидизъм. Внезапното спиране на лечението може да обостри симптомите.

Дихателна система

Бета-адренергичните антагонисти трябва да се използват внимателно при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест, понеже може да се обостри спазъм на дихателните пътища.

Други

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

Възможно е бета-адренергичните антагонисти да повишат чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции.

Започването на лечение на хронична сърдечна недостатъчност с небиволол изисква редовно проследяване. Относно дозировката и начина на приложение, моля вижте точка 4.2.

Преустановяването на лечението не трябва да става внезапно, освен в случай на категорична необходимост (вижте отново точка 4.2.)

Небиволол Сандоз съдържа лактоза и натрий

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, обща лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия:



Изброените взаимодействия се отнасят общо за бета-адренергичните антагонисти.

Комбинации, които не се препоръчват:

Клас I антиаритмични лекарства (хинидин, хидрохинидин, сибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропafenон): възможно е да се потенцира ефектът върху атрио-вентрикуларното проводно време и да се засили негативният инотропен ефект (вж. точка 4.4)

Калциеви антагонисти от типа на верапамил/дилтиазем: негативно повлияване на контрактилитета и атрио-вентрикуларното провеждане. Интравенозното прилагане на верапамил при пациенти на лечение с β -блокери може да доведе до изразена хипотония и атрио-вентрикуларен блок (вж. точка 4.4).

Централно-действащи антихипертензивни средства (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин): едновременната употреба на централно действащи антихипертензивни лекарства може да влоши сърдечната недостатъчност чрез понижаване на централния симпатиков тонус (намаляване на сърдечната честота и сърдечния дебит, вазодилатация) (вж. точка 4.4). Внезапно спиране на лечението, особено ако е преди спиране на лечение с бета-блокери, може да повиши риска от "rebound"-хипертония.

Комбинации, които трябва да се използват внимателно

Клас III антиаритмични средства (амиодарон): възможно е да бъде потенциран ефектът върху атрио-вентрикуларното проводно време.

Анестетици – летливи халогенирани: едновременната употреба на бета-адренергични антагонисти и анестетици може да намали рефлекторната тахикардия и да повиши риска от хипотония (вж. точка 4.4). Като общо правило трябва да се избягва внезапното спиране на лечение с бета-блокери. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът приема Небиволол Сандоз.

Инсулин и перорални антидиабетни средства: въпреки че небиволол не повлиява нивата на кръвната захар, при едновременното приложение е възможно да бъдат маскирани някои симптоми на хипогликемията (палпитации, тахикардия).

Баклофен (антиспастично средство), амифостин (антинеопластична добавка): едновременната употреба с антихипертензивни средства може да доведе до по-голямо понижаване на кръвното налягане, затова дозата на антихипертензивната терапия трябва съответно да се коригира.

Комбинации, които трябва да се имат предвид

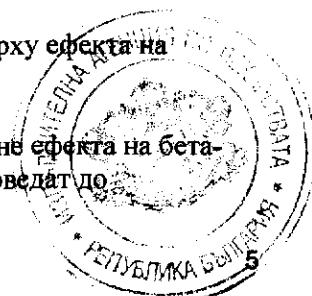
Дигиталисови гликозиди: едновременната употреба може да удължи атрио-вентрикуларното проводно време. Клиничните изпитвания с небиволол не са показали клинични доказателства за взаимодействие. Небиволол не повлиява кинетиката на дигоксин.

Калциеви антагонисти от дихидропиридиновата група (амлодипин, фелодипин, ласидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин): едновременната употреба може да повиши риска от хипотония. Повишаване на риска от допълнително влошаване на камерната помпена функция при пациенти със сърдечна недостатъчност не може да се изключи.

Антипсихотични средства, антидепресанти (трициклични, барбитурати и фенотиазини): едновременната употреба може да засили хипотензивния ефект на бета-блокерите (адитивен ефект).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): нямат влияние върху ефекта на небиволол да понижава артериалното налягане.

Симпатикомиметични средства: едновременната употреба може да потисне ефекта на бета-адренергичните антагонисти. Бета-адренергичните антагонисти могат да доведат до



небалансирана алфа-адренергична активност на симпатикомиметиците, както с алфа-, така и с бета-адренергичните ефекти (риск от хипотония, тежка брадикардия и сърдечен блок).

Фармакокинетични взаимодействия:

В метаболизирането на небиволол участва изоензим CYP2D6. Едновременното приложение с вещества, които инхибират този ензим, особено пароксетин, флуоксетин, тиоридазин и хинидин може да доведе до повишени плазмени нива на небиволол, свързани с повишен риск от ексцесивна брадикардия и нежелани събития.

Едновременното приложение с циметидин повишава плазмените нива на небиволол, без да променя клиничния ефект. Едновременното приложение с ранитидин не е повлияло фармакокинетиката на небиволол. Ако небиволол се приема с храната, а антиацидните лекарства между две хранения, е възможно двете лечения да се предписват едновременно. Комбинирането на небиволол с никардипин леко повишава плазмените нива и на двата лекарствени продукта без да променя клиничния ефект. Едновременното приложение с алкохол, фуросемид или хидрохлоротиазид не е повлияло фармакокинетиката на небиволол. Небиволол не повлиява фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин.

4.6 Бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Небиволол оказва вредно фармакологично въздействие върху бременността и/или фетуса/новороденото дете. Най-общо бета-адренорецепторните блокери намаляват плацентарната перфузия, което се свързва със забавяне на растежа, интраутеринна смъртност, аборти или преждевременно раждане. При фетуса и новороденото могат да се развият нежелани реакции (напр. хипогликемия и брадикардия). Ако лечението с бета-адренорецепторни блокери е необходимо, за предпочитане е използването на бета₁-селективни адренорецепторни блокери.

Небиволол не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако се прецени, че лечението с небиволол е необходимо трябва да се проследяват утеро-плацентарният кръвоток и растежът на фетуса. В случай на вредни ефекти по отношение на бременността или фетуса трябва да се обмисли алтернативно лечение. Новороденото трябва да бъде проследявано внимателно. Обикновено в рамките на първите 3 дни може да се очакват симптоми на хипогликемия и брадикардия

Употреба по време на кърмене

Проучвания при животни са показали, че небиволол се екскретира с кърмата. Не е известно дали се екскретира с човешката кърма. Повечето бета-блокери, особено липофилните вещества като небиволол и активните му метаболити преминават в кърмата макар и в различна степен. Следователно не се препоръчва кърмене по време на прилагането на небиволол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Фармакодинамичните проучвания са показали, че небиволол не повлиява психомоторните функции. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да се появи замаяване и отпадналост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени поотделно за хипертония и ХСН, поради различията в основното заболяване.

Хипертония

Нежеланите реакции представени по-долу, които в повечето случаи са леки до умерени, са класифицирани по системно-органи класове и честота:

СИСТЕМНО-ОРГАННИ	Чести	Нечести	Много	С неизвестна честота
------------------	-------	---------	-------	----------------------

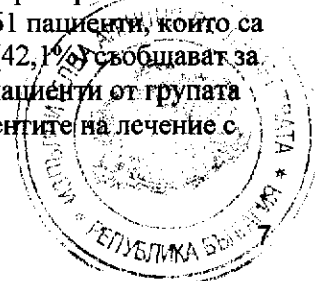


КЛАСОВЕ	($\geq 1/100$ до < 1/10)	($\geq 1/1\ 000$ до < 1/100)	редки (< 1/10 000),	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната система				Ангioneвротичен едем, свръхчувствителност
Психични нарушения		кошмари, депресия		
Нарушения на нервната система	главоболие, замаяност, парестезии		синкоп	
Нарушения на очите		нарушено виждане		
Сърдечни нарушения		брадикардия, сърдечна недостатъчност, забавена AV-проводимост /AV-блок		
Съдови нарушения		хипотония, (засилване на), клаудикацио интермитенс		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея	bronхоспазъм		
Стомашно-чревни нарушения	запек, гадене, диария	диспепсия, отделяне на газове, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		пруритус, еритематозен обрив	влошаване на псориазис	уртикария
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		импотентност		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора, оток			

Следните нежелани реакции са съобщавани и за някои бета-адренергични антагонисти: халюцинации, психози, обърканост, студени/цианотични крайници, феномен на Raynaud, сухи очи и окуло-мукокутанейна токсичност от протололов тип.

Хронична сърдечна недостатъчност

Данните за нежелани реакции при пациенти с ХСН са от едно плацебо контролирано клинично проучване, включващо 1067 пациенти, които са приемали небиволол и 1061 пациенти, които са приемали плацебо. При това проучване общо 449 пациенти на небиволол (42,1%) съобщават за поне вероятно свързани с продукта нежелани реакции, в сравнение с 334 пациенти от групата на плацебо (31,5%). Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациентите на лечение с



небиволол са брадикардия и замаяност, като и двете се проявяват при около 11% от пациентите. Съответните честоти при пациентите на плацебо са съответно 2% и 7%.

Следните честоти се съобщават за нежеланите реакции (поне вероятно свързани с лекарствения продукт), които се приемат за особено значими при лечението на хронична сърдечна недостатъчност:

- Влошаване на сърдечната недостатъчност се е появило при 5,8 % от пациентите на лечение с небиволол в сравнение с 5,2% от пациентите на плацебо.
- Хипотония в изправено положение се съобщава при 2,1% от пациентите на лечение с небиволол в сравнение с 1,0% от пациентите на плацебо.
- Непоносимост към лекарствения продукт се е проявила при 1,6% от пациентите на лечение с небиволол в сравнение с 0,8% от пациентите на плацебо.
- Атрио-вентрикуларен блок първа степен се е проявила при 1,4% от пациентите на лечение с небиволол в сравнение с 0,9% от пациентите на плацебо.
- За оток на долните крайници се съобщава при 1,0% от пациентите на лечение с небиволол в сравнение с 0,2% от пациентите на 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма налични данни за предозиране с Небиволол Сандоз.

Симптоми

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

Лечение

В случай на предозиране или свръхчувствителност, пациентът трябва да остане под стриктно наблюдение и да бъде лекуван в интензивно отделение. Трябва да се проверят нивата на кръвната захар. Абсорбцията на остатъчни количества лекарствен продукт от стомашно-чревния тракт може да бъде предотвратена чрез стомашна промивка и прилагане на активен въглен и лаксативи. Възможно е да е необходимо изкуствено дишане. Брадикардията или силните вагални реакции могат да бъдат лекувани чрез прилагане на атропин или метилатропин. Хипотонията и шокът трябва да бъдат лекувани с плазма/заместители на плазма и ако е необходимо, с катехоламини. На бета-блокиращия ефект може да се противодейства чрез бавно интравенозно приложение на изопреналин хидрохлорид, като се започва от доза около 5 µg/минута, или добутамин, като се започва от доза около 2,5 µg/минута, до постигане на желания ефект. При неповлияващи се случаи изопреналин може да се комбинира с допамин. Ако това не доведе до желания ефект, може да се обмисли i.v. прилагане на глюкагон 50-100 µg/kg. Ако е необходимо, инжекцията може да се повтори в рамките на един час, което да се последва – ако е необходимо – от i.v. инфузия на глюкагон 70 µg/kg/h. При екстремни случаи на брадикардия може да бъде поставен пейсмейкър.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета-блокери, селективни.
АТС код: C07AB12



Небиволол представлява рацемат на два енантиомера, SRRR-небиволол (или d-небиволол) и RSSS-небиволол (или l-небиволол). Комбинира две фармакологични активности:

- Представлява конкурентен и селективен бета₁-рецепторен антагонист: този ефект се свързва със SRRR-енантиомера (d-енантиомер).
- Притежава леки съдоразширяващи свойства поради взаимодействието с метаболитния път на L-аргинин/азотен окис.

Еднократното и повторно приложение на небиволол понижава сърдечната честота и артериалното налягане при покой и при натоварване, както при нормотензивни индивиди, така и при хипертоници. Антихипертензивният ефект се запазва при хронично лечение.

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

При остро и хронично лечение с небиволол при пациенти с хипертония намалява системното съдово съпротивление. Въпреки понижаването на сърдечната честота, намаляването на сърдечния дебит при покой и при натоварване може да бъде ограничено поради повишаване на ударния обем. Клиничното значение на тези хемодинамични разлики в сравнение с други бета-рецепторни антагонисти не е напълно изяснено.

При пациенти с хипертония, небиволол повишава NO-медиацията на съдов отговор към ацетилхолин (ACh), който е намален при пациенти с дисфункция на ендотела.

При едно плацебо контролирано проучване на смъртността-болестността, обхващащо 2128 пациенти ≥ 70 години (средна възраст 75,2 години) със стабилна хронична сърдечна недостатъчност с или без нарушена левокамерна фракция на изтласкване (средна ЛКФИ: $36 \pm 12,3\%$, със следното разпределение: ЛКФИ по-малка от 35% при 56% от пациентите, ЛКФИ между 35% и 45% при 25% от пациентите и ЛКФИ по-висока от 45% при 19% от пациентите), проследявани средно 20 месеца, добавянето на небиволол към стандартната терапия значително е удължило времето до настъпване на смърт или хоспитализация по сърдечно-съдови причини (първичен краен резултат за ефикасността) с относителна редукция на риска от 14% (абсолютна редукция: 4,2%). Намалението на риска се е проявило след 6 месеца лечение и е било задържано през целия период на лечение (средна продължителност: 18 месеца). Ефектът на небиволол не зависи от възрастта, пола или левокамерната фракция на изтласкване на включените в проучването пациенти. Ползата по отношение на смъртността по всякакви причини не е достигнала статистически значими нива в сравнение с плацебо (абсолютна редукция: 2,3%).

Понижаване на броя на случаите с внезапна смърт е наблюдавано при пациентите на лечение с небиволол (4,1% vs 6,6%, относителна редукция 38%).

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

In vitro и in vivo проучвания при животни са показали, че във фармакологични дози небиволол няма стабилизиращ мембраните ефект.

При здрави доброволци небиволол не оказва значим ефект върху физическия капацитет или издръжливост.

5.2 Фармакокинетични свойства

И двата енантиомера на небиволол се резорбират бързо след перорално приложение.

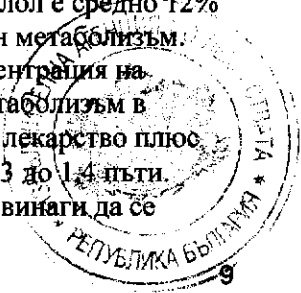
Абсорбцията на небиволол не се повлиява от прием на храна, небиволол може да се дава с или без храна.

Небиволол се метаболизира до голяма степен, отчасти до активни хидрокси-метаболити.

Небиволол се метаболизира чрез алициклично и ароматно хидроксилиране, N-деалкилиране и глюкурониране; допълнително се формират глюкурониди.

Метаболизмът на небиволол чрез ароматно хидроксилиране е обект на CYP2D6-зависим генетичен оксидативен полиморфизъм. Пероралната бионаличност на небиволол е средно 12% при пациенти с бърз метаболизъм и е на практика пълна при пациенти с бавен метаболизъм.

При равновесие и при едно и също дозово ниво максималната плазмена концентрация на непроменения небиволол е около 23 пъти по-висока при пациенти с бавен метаболизъм в сравнение с пациенти с бърз метаболизъм. Ако се разглеждат непромененото лекарство плюс активните метаболити, разликата в максималната плазмена концентрация е 1,3 до 1,4 пъти. Поради разликите в степента на метаболизиране, дозата на небиволол трябва винаги да се



адаптира към индивидуалните потребности на пациента: по тази причина за пациентите с бавен метаболизъм е възможно да са необходими по-ниски дози.

При пациентите с бърз метаболизъм елиминационният полуживот на енантиомерите на небиволол е средно около 10 часа. При пациентите с бавен метаболизъм той е 3-5 пъти по-дълъг. При пациенти с бърз метаболизъм нивата на R_{SSS}-енантиомера са леко по-високи в сравнение с тези на S_{RRR}-енантиомера. При пациенти с бавен метаболизъм тази разлика е по-голяма. При пациенти с бърз метаболизъм елиминационният полуживот на хидроксиметаболитите на двата енантиомера е средно 24 часа и е приблизително два пъти по-дълъг при пациенти с бавен метаболизъм.

Равновесните плазмени нива при повечето индивиди (с бърз метаболизъм) се достигат в рамките на 24 часа за небиволол и в рамките на няколко дни за хидроксиметаболитите.

Плазмените концентрации са пропорционални на дозата в интервала между 1 и 30 mg.

Фармакокинетиката на небиволол не зависи от възрастта.

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

Свързването към плазмени протеини е 98,1% за S_{RRR}-небиволол и 97,9% за R_{SSS}-небиволол.

Една седмица след прилагане 38% от дозата е екскретирана с урината и 48% с фекалиите.

Екскрецията на непроменен небиволол с урината е по-малко от 0,5% от дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните изпитвания за токсичност и канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кроскармелоза натрий

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Целулоза, микрокристална

Хипромелоза 5 cps

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистер:

2 години

Бутилка:

2 години

Срок на годност след първо отваряне на:

Бутилки: 6 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката



Таблетките са опаковани в PVC/Алуминиеви блистери или полиетиленови бутилки със защитени от отваряне полиетиленови капачки, поставени в картонени кутии.

Опаковки:

Блистер: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 500 таблетки

Бутилка: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 500 таблетки

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да бъде унищожен съгласно местните разпоредби.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57, 1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. No: 20090385

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

Първо РУ: 25/08/2009
Подновяване на РУ: 24/03/2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2019

