

**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ**

BARIOS[®] 5 mg таблети
nebivolol
Таблети

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- BARIOS[®] 5 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 5 mg небиволол (како небиволол хидрохлорид): 2.5 mg SRRR-небиволол (или d-nebivolol) и 2.5 mg RSSS-небиволол (или l-nebivolol)

За комплетната листа на ексципиенси види во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета.

Бела, округла, таблета со вкрстени разделни линии.
Таблетата може да се подели на еквивалентни четвртини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Хипертензија

Третман на есенцијална хипертензија.

Хронична срцева инсуфициенција (CHF)

Третман на стабилна блага и умерена хронична срцева инсуфициенција како додаток на стандардната терапија кај постари пациенти ≥ 70 години.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Хипертензија

Возрасни

Дозата е една таблета (5 mg) на ден, најдобро да се зема во исто време од денот.

Хипотензивниот ефект се манифестира после 1-2 недели третман.
Понекогаш, оптимален ефект се постигнува после 4 недели.



Комбинација со други антихипертензивни лекови

Бета блокаторите може да се користат сами или во комбинација со други антихипертензивни лекови. До сега додатен антихипертензивен ефект е регистриран само кога небиволол 5 mg е комбиниран со хидрохлоротиазид 12.5-25 mg.

Пациенти со бубрежна инсуфициенција

Кај пациентите со бубрежна инсуфициенција, препорачаната почетна доза изнесува 2.5 mg на ден. Ако е потребно, дневната доза може да се зголеми до 5 mg.

Пациенти со хепатална инсуфициенција

Податоците за пациенти со хепатална инсуфициенција или оштетена функција на црниот дроб се лимитирани. Поради тоа, употребата на небиволол кај овие пациенти е контраиндицирана.

Постари лица

Кај пациентите над 65 години, препорачаната почетна доза изнесува 2.5 mg на ден. Ако е потребно, дозата може да се зголеми до 5 mg. Меѓутоа, поради лимитираното искуство кај пациенти над 75 години, потребна е посебна претпазливост и внимателен мониторинг кај оваа група на пациенти.

Деца и адолесценти

Безбедноста и ефикасноста на небиволол кај деца помали од 18 години не е утврдена. Не постојат расположиви податоци. Поради тоа, употребата кај деца и адолесценти не се препорачува.

Хронична срцева инсуфициенција

Третманот на стабилна хронична срцева инсуфициенција треба да се започне со постепено нагорно титрирање на дозата додека не се постигне оптималната индивидуална доза на одржување.

Пациентите треба да имаат стабилна хронична срцева инсуфициенција без акутна инсуфициенција во текот на последните шест недели.

Препорачливо е докторот да е со искуство во третманот на хронична срцева инсуфициенција.

За оние пациенти кои примаат терапија со кардиоваскуларни лекови вклучувајќи и диуретици и/или дигоксин и/или АКЕ инхибитори и/или ангиотензин II антагонисти, дозирањето на овие лекови треба да се стабилизира во текот на последните две недели пред започнувањето на терапијата со небиволол.



Почетната нагорна титрација треба да се спроведе согласно следните чекори во 1-2 неделни интервали во зависност од подносливоста на пациентот:

1.25 mg небиволол, да се зголеми на 2.5 mg небиволол еднаш на ден, потоа до 5 mg еднаш на ден, а потоа до 10 mg еднаш на ден.

Максималната препорачана доза изнесува 10 mg небиволол еднаш на ден.

Започнувањето на терапијата и секое зголемување на дозата треба да се врши под надзор на доктор со искуство во период од најмалку 2 часа за да се обезбеди дека клиничкиот статус (посебно во однос на крвниот притисок, срцевата фреквенција, состојбата на срцева спроводливост, знаци на влошување на срцевата инсуфициенција) останува стабилен.

Појавата на несакани дејства може да спречи сите пациенти да бидат третирани со максималната препорачана доза. Ако е потребно, постигнатата доза може да се намали чекор по чекор и повторно да се воведе ако е соодветно.

Во текот на титрационата фаза, во случај на влошување на срцевата инсуфициенција или неподносливост, препорачливо е најпрвин да се намали дозата на небиволол, или да се прекине привремено терапијата во колку е неопходно (во случај на тешка хипотензија, влошување на срцевта инсуфициенција со акутен белодробен едем, кардиоген шок, симптоматска брадикардија или AV блок).

Третманот на стабилна хронична срцева инсуфициенција со небиволол е генерално долготраен третман.

Третманот со небиволол не е препорачливо нагло да се прекинува бидејќи тоа може да доведе до транзиторно влошување на срцевата инсуфициенција. Во колку е неопходен прекин на терапијата, дозата треба постепено да се намалува, преполовувајќи ја секоја недела.

Пациенти со бубрежна инсуфициенција

Не е потребно прилагодување на дозата кај блага до умерена бубрежна инсуфициенција бидејќи нагорната титрација до максималната толерабилна доза индивидуално се прилагодува. Нема искуство од употреба кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (серумски креатинин $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Поради тоа, употребата на небиволол кај овие пациенти не се препорачува.

Пациенти со хепатална инсуфициенција

Податоците кај пациенти со хепатална инсуфициенција се ограничени. Поради тоа, употребата на небиволол кај овие пациенти е контраиндицирана.

Постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата бидејќи нагорната титрација до максималната толерабилна доза индивидуално се прилагодува.



Деца и адолесценти

Безбедноста и ефикасноста на небиволол кај деца на возраст под 18 години не е утврдена. Поради тоа, употребата кај деца и адолесценти не се препорачува.

Начин на примена:

Перорална употреба.

Таблетите можат да се земаат со храна.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Хиперсензитивност кон активната супстанција или кон било кој друг ексципиент.
- Хепатална инсуфициенција или оштетување на хепаталната функција.
- Акутна срцева инсуфициенција, кардиоген шок или епизоди на срцева инсуфициенција со декомпензација за која е потребно i.v. инотропна терапија.

Освен тоа, како и за другите бета блокатори, небиволол е контраиндициран кај:

- Sick sinus синдром, вклучувајќи и сино-атријален блок.
- Втор и трет степен на атриовентрикуларен блок (без pacemaker).
- Историја на бронхоспазам и бронхијална астма.
- Нетретиран феохромоцитом.
- Метаболна ацидоза.
- Брадикардија (срцева фреквенција <60 удари во минута пред почетокот на терапијата).
- Хипотензија (систолен крвен притисок <90 mmHg).
- Тешки периферни циркулаторни нарушувања.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Видете и дел 4.8

Следните предупредувања и мерки на претпазливост се однесуваат генерално на сите бета-адренергични антагонисти.

Анестезија

Продолжувањето на бета блокадата го намалува ризикот од аритмии во текот на индукцијата на анестезијата. Во колку бета блокадата треба да се прекине во текот на припремата за хируршка интервенција, бета адренергичниот антагонист треба да се прекине најмалку 24 часа порано.

Потребна е претпазливост кај некои анестетици кои предизвикуваат миокардна депресија. Пациентот може да се заштити од вагалните реакции со интравенска администрација на атропин.



Кардиоваскуларни

Генерално, бета-адренергичните антагонисти не треба да се користат кај пациенти со нелекувана конгестивна срцева инсуфициенција, освен ако нивната состојба не е стабилизирана.

Кај пациентите со исхемична срцева болест, третманот со бета-адренергични антагонисти треба постепено да се прекинува, на пример во тек на 1-2 недели. Во колку е потребно треба да се спроведе супституциона терапија во исто време, за да се спречи егзацербацијата на ангина пекторис.

Бета-адренергичните антагонисти може да индуцираат брадикардија: ако пулсот падне под 50-55 удари во минута во мирување и/или пациентот има симптоми кои сугерираат на брадикардија, дозата треба да се намали.

Бета-адренергичните антагонисти треба да се употребуваат со претпазливост:

- Кај пациенти со периферни циркулаторни нарушувања (Raynaud-ова болест или синдром, интермитентна клаудикација), бидејќи може да дојде до влошување на овие состојби,
- Кај пациенти со прв степен на атриовентрикуларен блок, поради негативните ефекти на бета блокаторите на времето на спроведување,
- Кај пациенти со Prinzmetal ангина пекторис поради коронарната артериска вазоконстрикција посредувана преку алфа рецепторите: бета адренергичните антагонисти може да го зголемат бројот и времетраењето на ангинозните напади.

Комбинацијата на небиволол со блокаторите на калциумовите канали од типот на верапамил или дилтиазем, со антиаритмиците од класа I, и со некои антихипертензивни лекови со централно дејство, генерално не се препорачува; за деталите видете во делот 4.5.

Метаболни/Ендокринолошки

Небиволол не го менува нивото на глукоза кај дијабетичните пациенти. Меѓутоа, потребна е претпазливост кај дијабетичните пациенти бидејќи небиволол може да ги маскира некои од симптомите на хипогликемија (тахикардија, палпитации). Бета-адренергичните блокатори може да ги маскираат тахикардичните симптоми на хипертиреозидизмот. Нагло прекинување на употребата може да ги интензивира симптомите.

Респираторни

Кај пациенти со хронична обструктивна белодробна болест, бета-адренергичните антагонисти треба со претпазливост да се употребуваат бидејќи може да дојде до влошување на констрикцијата на дишните патишта.

Друго

Пациентите со историја на псоријаза може да примаат бета блокатори само после внимателна проценка.



Бета-адренергичните антагонисти може да ја зголемат сензитивноста кон алергени и тежината на анафилактичките реакции.

Започнувањето на терапијата на хронична срцева инсуфициенција со небиволол налага регуларен мониторинг. За дозирањето и начинот на администрација видете во дел 4.2. Прекинувањето на терапијата не треба да биде нагло освен ако не е јасно индицирано (види дел 4.2).

Медицинскиот производ содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост на галактоза, Lapp-lactase дефицит или глукозо-галактозна малабсорпција не треба да земаат небиволол.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Фармакодинамски интеракции

Следните интеракции се однесуваат генерално на бета-адренергичните антагонисти.

Комбинации кои не се препорачуваат

Класа I антиаритмици (кинидин, хидрокинидин, цибензолин, флекаинид, дисопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон): ефектот на атрио-вентрикуларното време на спроведување може да биде потенциран а негативниот инотропен ефект зголемен (види дел 4.4).

Антагонисти на калциумовите канали од типот на верапамил/дилтиазем: негативно влијание на контрактилноста и атрио-вентрикуларната спроводливост. Интравенската администрација на верапамил кај пациенти на третман со бета блокатори може да предизвика изразита хипотензија и атрио-вентрикуларен блок (види дел 4.4).

Антихипертензиви со централен механизам на дејство (клонидин, гванфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин): истовремената употреба со некои антихипертензиви со централен механизам на дејство може да ја влоши срцевата инсуфициенција преку намалување на централниот симпатички тонус (намалена срцева фреквенција и минутен волумен, вазодилатација) (види дел 4.4). Нагло прекинување на употребата, посебно пред прекинувањето на бета блокаторот, може да го зголеми ризикот од “rebound хипертензија”.

Комбинации кои треба со претпазливост да се употребуваат

Класа III антиаритмични лекови (амјодарон): ефектот на атрио-вентрикуларното време на спроведување може да биде потенциран.

Анестетици-испарливи халогенизирани: истовремената употреба на бета-адренергични антагонисти и анестетици може да предизвика рефлексна тахикардија и да го зголеми ризикот од хипотензија (види дел 4.4). Како правило, да се избегнува нагло прекинување на третманот со бета блокатори.



Анестезиологот треба да биде информиран дека пациентот прима небиволол.

Инсулин и орални антидијабетични лекови: иако небиволол не влијае на нивото на глукоза во крвта, истовремената употреба може да ги маскира симптомите на хипогликемија (палпитации, тахикардија).

Баклофен (антиспастичен лек), амифостин (антинеопластичен лек): истовремената употреба со антихипертензивни може да го засили намалувањето на крвниот притисок, поради тоа дозирањето на антихипертензивниот лек треба соодветно да се прилагоди.

Комбинации на кои треба да се смета со претпазливост

Дигиталис гликозиди: истовремената употреба може да го зголеми времето на атри-вентрикуларна спроводливост. Клиничките студии со небиволол не покажале никакви клинички податоци за интеракција. Небиволол не влијае на кинетиката на дигоксин.

Калциумови антагонисти од дихидропиридински тип (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин): не може да се исклучи дека истовремената употреба може да го зголеми ризикот од хипотензија и да го зголеми ризикот од додатно влошување на функцијата на вентрикуларната пумпа кај пациентите со срцева инсуфициенција.

Антипсихотици, антидепресиви (трициклични, барбитурати и фенотиазини): истовремената употреба може да го зголеми хипотензивниот ефект на бета-блокаторите (адитивен ефект).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAID): немаат ефект на хипотензивното дејство на небиволол.

Симпатомиметички лекови: истовремената употреба може да го наруши ефектот на бета-адренергичните антагонисти. Бета-адренергичните лекови може да предизвикаат неспротивна алфа-адренергична активност на симпатомиметичките лекови како со алфа така и со бета-адренергични ефекти (ризик од хипертензија, тешка брадикардија и атриовентрикуларен блок).

Фармакокинетски интеракции

Бидејќи метаболизмот на небиволол го вклучува CYP2D6 изоензимот, истовремената администрација со супстанции кои го инхибираат овој ензим, посебно пароксетин, флуоксетин, тиоридазин и кинидин може да предизвикаат зголемување на плазматското ниво на небиволол, пропратено со зголемен ризик од прекумерна брадикардија и несакани ефекти.

Истовремената администрација со циметидин ги зголемува плазматските нивоа на небиволол, но без да биде променет клиничкиот ефект. Истовремената администрација со ранитидин не ја менува фармакокинетиката на небиволол. Небиволол може да се зема со јадење, и антациди помеѓу оброците, двата третмани може заедно да се предизвршат.



Комбинацијата на небиволол со никардипин благо ги зголемува плазматските нивоа на двата лека, без промени во клиничкиот ефект. Истовремената администрација на алкохол, фуроосемид или хидрохлоротиазид не ја менува фармакокинетиката на небиволол. Небиволол не ја менува фармакокинетиката и фармакодинамијата на варфарин.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Употреба во текот на бременост

Небиволол поседува фармаколошки ефекти кои може да имаат штетни ефекти на бременоста и/или на фетусот/новороденото. Генерално, бета адренергичните блокатори ја намалуваат плацентарната перфузија, што е асоцирано со ретардација на растот, интраутерина смрт, абортус или рано породување. Несаканите дејства (пр. хипогликемија и брадикардија) може да се јават кај фетусот и новороденчето. Во колку е неопходен третман со бета-адренергични блокатори, се преферираат бета-1 селективните адренорецепторни блокатори.

Небиволол не треба да се користи во текот на бременоста освен ако не е јасно неопходен. Во колку се процени дека третманот со небиволол е неопходен, треба да се мониторира утероплацентарниот крвен проток и феталниот раст. Во случај на штетни ефекти на бременоста или фетусот, треба да се смета на алтернативен третман. Новороденчето мора внимателно да се мониторира. Симптомите на хипогликемија и брадикардија генерално се очекуваат во текот на првите 3 дена.

Употреба за време на доењето

Анималните студии покажале дека небиволол се екскретира во млекото. Не е познато дали лекот се екскретира во хуманото млеко. Повеќето од бета-блокаторите, посебно липофилните соединенија слични на небиволол и неговите активни метаболити, поминуваат во млекото во варијабилан опсег. Поради тоа не се препорачува доење во текот на третманот со небиволол.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Не се спроведени студии за процена на ефектите врз способноста за возење или ракување со машини. Фармакодинамските студии покажале дека небиволол не влијае на психомоторните функции. При управување моторно возило или при ракување со машини треба да се има во предвид дека повремено може да дојде до појава на вртоглавица и замор.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите дејства се наведени посебно за хипертензија и хронична срцева инсуфициенција (CHF) поради разликите во позадината на самата болест

Хипертензија

Регистрираните несакани реакции, кои во најголемиот број од случаите биле



благи до умерени по својот интензитет се наведени подолу, класифицирани према систем орган класа и подредени според нивната фреквенција.

Систем Орган Класа	Чести ≥1/100 до <1/10	Помалку чести ≥1/1000 до <1/100	Многу ретки <1/10000	Непознати
Нарушувања на имуниот систем				Ангинеуротичен едем, хиперсензитивност
Психијатриски нарушувања		Нокни кошмари, депресија		
Нарушувања во нервниот систем	Главоболка, замаеност, парестезии		Синкопа	
Нарушувања на очите		Нарушувања на видот		
Срцеви нарушувања		Брадикардија, срцева инсуфициенција, успорена AV спроводливост/AV-блок		
Васкуларни нарушувања		Хипотензија, интермитентна клаудикација (интензивирање)		
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Диспнеа	Бронхоспазам		
Гастро-интестинални нарушувања ³	Опстипација, мачнина, дијареа	Диспепсија, флатуленција, повраќање		
Кожни и поткожно ткивни нарушувања		Пруритус, еритематозен раш	Влошена псоријаза	Уртикарија
Репродуктивен систем и нарушувања на дојка		Импотенција		
Општи нарушувања и нарушувања на местото на администрација	Замор, едем			

Следните несакани реакции исто така се регистрирани со некои бета адренергични антагонисти: халуцинации, психози, конфузија, студ/цијанотични екстремитети, феномен на Raynaud, суви очи и окуло-мукокутана токсичност од практолол-тип.

Хронична срцева инсуфициенција

Податоците за несакани ефекти кај пациенти со хронична срцева инсуфициенција се достапни од една плацебо контролирана студија во која



биле вклучени 1067 пациенти кои земале небиволол и 1061 пациент кои земале плацебо. Во оваа студија, кај вкупно 449 пациенти кои примале небиволол (42.1%) се регистрирани несакани реакции со веројатна каузална поврзаност, во споредба со 334 плацебо третирани пациенти (31.5%). Најчесто регистрирани несакани реакции биле брадикардија и замаеност, и девете се регистрирани приближно кај 11%. Соодветните фреквенции кај плацебо групата изнесувале 2%, односно 7%.

Регистрирана е следната инциденца на јавување на несаканите реакции (со веројатна каузална поврзаност) при третман на хронична срцева инсуфициенција:

- Влошување на срцевата инсуфициенција регистрирано кај 5.8% од пациентите третирани со небиволол во споредба со 5.2% од плацебо третирани пациенти.
- Постурална хипотензија регистрирана кај 2.1% од небиволол пациентите во споредба со 1.0% кај плацебо пациентите.
- Неподносливост на лекот е регистрирана кај 1.6% од небиволол пациентите во споредба со 0.8% кај плацебо пациентите.
- Прв степен на атрио-вентрикуларен блок регистриран кај 1.4% од небиволол пациентите во споредба со 0.9% кај плацебо пациентите.
- Едем на долните екстремитети регистриран кај 1.0% од небиволол пациентите во споредба со 0.2% кај плацебо пациентите.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

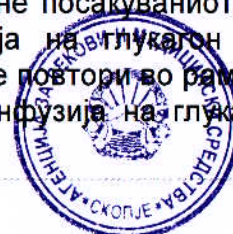
Нема достапни податоци за предозирање со небиволол.

Симптоми

Симптомите на предозирање со бета-блокатори се: брадикардија, хипотензија, бронхоспазам и акутна срцева инсуфициенција.

Третман

Во случај на предозирање или хиперсензитивност, пациентот треба да биде под внимателен надзор и да се третира во единица за интензивна нега. Треба да се провери нивото на шеќер во крвта. Апсорпцијата на остатоците од лекот во гастроинтестиналниот тракт може да се превенира со гастрична лаважа и администрација на активен јаглен и лаксатив. Артифицијална респирација исто така може да биде потребна. Брадикардија или екстензивна вагална реакција треба да се третираат со администрација на атропин или метилатропин. Хипотензијата и шокот треба да се третираат со плазма/плазма субституенти и во колку е неопходно со катехоламини. Бета блокаторниот ефект може да се намали со спора интравенска администрација на изопреналин хидрохлорид, со почетна доза од приближно 5 mcg/min или добутамин, со почетна доза од 2.5 mcg/min, се додека не се постигнат посакуваниот ефект. Кај рефракторни случаи, изопреналин може да се комбинира со допамин. Во колку со ова не се постигне посакуваниот ефект, може да се смета на интравенска администрација на глукгон 50-100 mcg/kg/i.v. Во колку е потребно, инјекцијата треба да се повтори во рамките на 1 час, проследена со до колку е потребно со i.v. инфузија на глукгон 70



mcg/kg/h. Во екстремни случаи на брадикардија резистентна на третман, може да се инсертира pacemaker.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: бета блокатор, селективен

АТС код: C07AB12

Небиволол е компетитивен и селективен бета-рецепторен антагонист: овој ефект му се припишува на SRRR-енантиомерот (или d-енантиомер. Тој поседува благи вазодилаторни својства поради интеракцијата со L-arginine/nitric oxide патот.

Еднократни и повеќекратни дози на небиволол ја намалуваат срцевата фреквенција и крвниот притисок во мирување и во тек на напор, и тоа како кај нормотензивни лица така и кај хипертензивни пациенти. Антихипертензивниот ефект се одржува во тек на хроничен третман.

Во тераписки дози, небиволол не поседува алфа адренергичен антагонизам.

Во тек на акутен и хроничен третман со небиволол кај хипертензивни пациенти, се намалува системскиот васкуларен отпор. И покрај намалувањето на срцевата фреквенција, намалувањето на минутниот волумен во мирување и напор може да биде ограничено поради зголемувањето на волуменот на крв при една срцева контракција. Клиничкото значење на овие хемодинамски разлики во споредба со другите бета рецепторни антагонисти не е комплетно утврдено.

Кај хипертензивни пациенти, небиволол го зголемува NO-посредуваниот васкуларен одговор на ацетилхолин (ACh) што е редуцирано кај пациенти со ендотелијална дисфункција.

Во смртност-морбидитетот, плацебо-контролирана студија е изведена кај 2128 пациенти ≥ 70 години (просечна возраст 75,2 години) со стабилна хронична срцева инсуфициенција со или без оштетена лево-вентрикуларна ејекциона фракција (што значи LVEF: $36 \pm 12,3\%$, со следната дистрибуција: LVEF помалку од 35% кај 56% од пациентите, LVEF помеѓу 35% и 45% кај 25% од пациентите и LVEF поголемо од 45% кај 19% од пациентите) следени за просечно време од 20 месеци, небиволол, на врвот од стандардната терапија, значително го продолжува времето до појава на смртни случаи или хоспитализации од кардиоваскуларни причини (примарна крајна точка за ефикасност) со релативно намалување на ризикот од 14% (апсолутно намалување: 4.2%). Ова намалување на ризикот се развило после 6 месеци од третманот и се одржувало за сите времетраења на третманот (просечно траење: 18 месеци). Ефектот на небиволол бил независен од возраста, полот или лево вентрикуларната ејекциона фракција на населението во студијата. Не е постигнат статистички значаен бенефит кај причините за смртност во споредба кај плацебо (апсолутно намалување 2.3%).

Намалување на ненадејна смрт е забележано кај пациенти третирани небиволол (4,1% наспроти 6,6%, релативно намалување од 38%).

In vitro и In vivo експериментите кај животни покажале дека Небиволол нема интринзична симпатомиметичка активност.

In vitro и In vivo експериментните кај животни покажале дека фармаколошките дози на Небиволол немаат активност во однос на стабилизирањето на мембраните.

Кај здрави доброволци, небиволол немал сигнификантен ефект на максималниот капацитет за напор или издржливост.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Двата енантиомера на небиволол брзо се апсорбираат после перорална администрација. На апсорбцијата на небиволол не влијае присуството на храна; небиволол може да се дава со или без храна.

Небиволол екстензивно се метаболизира, делумно до неговите активни хидроксид-метаболити. Небиволол се метаболизира преку алициклична и ароматична хидроксилација, N-деалкилација и глюкоронидација; освен тоа се формираат и глюкорониди на хидроксид-метаболитите. Метаболизмот на небиволол преку ароматична хидроксилација е предмет на CYP2D6 зависниот генетски оксидативен полиморфизам. Пероралната биорасположивост на небиволол изнесува просечно 12% кај брзите метаболити и е виртуелно комплетна кај спорите метаболити. Во steady-state состојба и при исто дозашко ниво, максималните плазматски концентрации на непроменетиот небиволол се околу 23 пати повисоки кај спорите метаболити отколку кај екстензивните метаболити. Кога се земаат во предвид непроменетиот лек плус активните метаболити, разликата во максималните плазматски концентрации изнесува 1.3 до 1.4 пати. Поради варијации во опсегот на метаболизмот, дозата на небиволол секогаш треба да се прилагодува кај лицата индивидуално, спрема потребите: кај спорите метаболити веројатно ќе требаат пониски дози.

Кај брзите метаболити, полуживотот на елиминација на енантиомерите на небиволол изнесува просечно 10 часа. Кај спорите метаболити, полуживотот на елиминација е 3 – 5 пати подолг. Кај брзите метаболити, плазматските нивоа на RSSS-енантиомерот се благо повисоки отколку за SRRR-енантиомерот. Кај спорите метаболити, оваа разлика е поголема. Кај брзите метаболити, полуживотот на елиминација на хидроксидметаболитите на двата енантиомера изнесува приближно 24 часа и е приближно два пати подолг во однос на спорите метаболити.

Steady-state плазматските нивоа кај повеќето лица (брзи метаболити) се постигнува во рамките на 24 часа за небиволол и во рамките на неколку дена за хидроксид-метаболитите.

Плазматските концентрации се дозно-пропорционални помеѓу 1 и 30 mg. Фармакокинетиката на небиволол не се менува со возраста.

Во плазмата, двата енантиомери на небиволол преобладаваат за



албумините.

Врзувањето со плазма протеините е 98,1% за SRRR-небиволол и 97,9% за RSSS-небиволол.

Една недела после администрацијата, 38% од дозата се екскретира во урината а 48% во фецесот. Уринарната екскреција на непроменетиот небиволол е помала од 0.5% од применетата доза.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Претклиничките податоци не укажуваат на специјална опасност за хуманата популација врз основа конвенционалните студии на генотоксичен и канцероген потенцијал.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Повидон K80
Лактоза монохидрат
Прежелатинизиран пченкарен скроб
Кроскармелоза натриум
Колоидна безводна силика
Магнезиум стеарат
Кросповидон

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

5 години од датумот на производство.
Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот да се чува на температура до 30°C.
Лекот да се чува на места достапни за деца.

6.5 ПАКУВАЊЕ

Таблетите се наоѓаат во блистер пакување (PVC/Aluminium блистер)
Големина на пакување: 30 таблети (блистер 3 x 10)/кутија

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

/



7.0 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

ХЕМОФАРМ КОМЕРЦ ХЕМОФАРМ КОНЦЕРН и др.доо
ул. Јадранска Магистрала бр.31, Скопје, Р.Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

15-10382/7 од 15.09.2015

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

15.09.2015

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август, 2017

