

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от «___» _____ 20__ г.

№ _____

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Небиволол-Тева, 5 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Небиволола гидрохлорид

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - небиволола гидрохлорид 5.45 мг (соответствует 5 мг небиволола)
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 192.40 мг, натрия кроскармеллоза 11.50 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Круглые таблетки белого цвета, диаметром 9 мм. Одна сторона таблетки выпуклая с крестообразной *spnr-tab* риской. Вторая сторона с гравировкой «N5».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- эссенциальная гипертензия
- лечение стабильной хронической сердечной недостаточности легкой и средней степеней тяжести в качестве дополнения к стандартным методам лечения у пожилых пациентов ≥ 70 лет.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Эссенциальная гипертензия

Взрослые

Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии 1 таблетка (5 мг) 1 раз в сутки. Гипотензивный эффект проявляется через 1-2 недели лечения. Иногда оптимальное действие достигается лишь спустя 4 недели.

Комбинация с другими гипотензивными средствами

Небиволол-Тева можно применять как для монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Дополнительный гипотензивный эффект наблюдается только при комбинации Невиволол-Тева 5 мг с 12,5-25 мг гидрохлортиазида.

При необходимости суточную дозу можно увеличить до 10 мг (2 таблетки по 5 мг за один прием). Максимальная суточная доза – 10 мг.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью

Лечение хронической сердечной недостаточности должно проводиться с постепенным увеличением дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Небиволол-Тева назначают пациентам в случае стабильной хронической сердечной недостаточности без эпизодов ее острой декомпенсации в течение последних 6 недель.

Лечение хронической сердечной недостаточности должен проводить опытный врач.

У пациентов, принимающих другие сердечно-сосудистые препараты, включая диуретики, и/или дигоксин, и/или ингибиторы АКФ, и/или антагонисты рецепторов ангиотензина II, перед началом лечения небивололом должна быть подобрана доза этих препаратов в течение последних 2 недель.

Начальное титрование дозы следует осуществлять по следующей схеме, выдерживая при этом интервалы от одной до двух недель и ориентируясь на переносимость этой дозы пациентом: начальная доза 1,25 мг небиволола (1/4 таблетки по 5 мг) 1 раз в сутки, может быть увеличена сначала до 2,5 – 5 мг небиволола (1/2 таблетки по 5 мг – 1 таблетка), а затем – до 10 мг (2 таблетки по 5 мг) 1 раз в сутки.

Пациент должен находиться под контролем врача в течение 2 ч после приема первой дозы препарата, а также после каждого последующего увеличения дозы. Каждое увеличение дозы должно осуществляться не менее, чем через 2 недели. Максимальная рекомендованная доза при терапии ХСН составляет 10 мг препарата 1 раз в сутки. Во время титрования рекомендуется регулярный контроль АД, ЧСС, нарушения проводимости сердца и симптомов выраженности ХСН.

При появлении побочных эффектов возможно не удастся достичь максимальной рекомендуемой дозы.

Лечение небивололом не следует прекращать внезапно, так как это может привести к временному обострению сердечной недостаточности. При необходимости достигнутую дозу лечения можно снизить, также поэтапно, с интервалами, и при возможности также поэтапно начать повышать дозу вновь. Во время фазы титрования дозы в случае ухудшения течения хронической сердечной недостаточности или непереносимости препарата рекомендуется сначала снизить дозу небиволола или, в случае необходимости, немедленно прекратить его прием (в случае ярко выраженной артериальной гипотензии, декомпенсации ХСН с острым отеком легких, развития кардиогенного шока, симптоматической брадикардии или АВ блокады).

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью, начальная доза составляет 2,5 мг/сут (1/2 таблетки по 5 мг). При необходимости дозу увеличивают до 5 мг.

Опыта применения препарата у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (креатинин сыворотки ≥ 250 мкмоль/л) нет. Поэтому применение препарата Небиволол-Тева у этих пациентов не рекомендуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данные о применении препарата у пациентов с печеночной недостаточностью ограничены. По этой причине применение Небиволол-Тева у данной группы пациентов противопоказано.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам старше 65 лет рекомендовано начинать лечение с дозировки 2,5 мг. В случае необходимости дозу можно увеличить до 5 мг. Однако, в виду ограниченного опыта применения препарата у пациентов старше 75 лет следует соблюдать осторожность при приеме и чаще проводить мониторинг.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Небиволол-Тева у детей в возрасте до 18 лет не установлены. По этой причине применение препарата у этой возрастной группы не рекомендуется.

Способ применения

Препарат принимают внутрь.

Таблетки желательно принимать всегда в одно и то же время суток.

Препарат можно принимать во время еды.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- печеночная недостаточность или нарушение функции печени
- острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок или декомпенсация хронической сердечной недостаточности
- синдром слабости синусового узла (СССУ), включая синоаурикулярную блокаду
- АВ-блокада II и III степени (без кардиостимулятора)
- бронхоспазм, бронхиальная астма в анамнезе
- нелеченая феохромоцитома
- метаболический ацидоз
- брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин до начала лечения)
- артериальная гипотензия
- тяжелые нарушения периферического кровообращения
- пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Анестезия

Блокада бета-адренорецепторов уменьшает риск нарушений сердечного ритма при введении в наркоз и интубации. Если при подготовке к хирургическому вмешательству блокаду бета-адренорецепторов необходимо прервать, то бета-блокаторы следует отменить не менее, чем за 24 часа до этого.

Определенные анестетики, вызывающие угнетение миокарда, следует применять с осторожностью. Появление вагусных реакций у пациента можно предупредить с помощью внутривенного введения атропина.

Сердце и сосуды

Как правило, небиволол не назначается пациентам со стабильной сердечной недостаточностью, решение о котором принимает лечащий врач, имеющий опыт лечения сердечной недостаточности.

В начале лечения хронической сердечной недостаточности небивололом требуется регулярное наблюдение за пациентом (см. раздел 4.2).

У пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, прекращать терапию бета-блокаторами следует постепенно, то есть в течение 1–2 недель. При необходимости – чтобы воспрепятствовать обострению стенокардии – рекомендуется одновременно начать лечение препаратами-заместителями.

Бета-блокаторы могут вызывать брадикардию. Если пульс в покое снижается до значений ниже 50–55 ударов в минуту и/или у пациента развиваются симптомы, указывающие на брадикардию, то дозу следует уменьшить.

Бета-блокаторы следует применять с осторожностью:

- у пациентов с нарушениями периферического кровообращения (болезнь Рейно или синдром Рейно, перемежающаяся хромота), так как может наступить обострение этих заболеваний;

- у пациентов с АВ-блокадой I степени в связи с отрицательным воздействием бета-блокаторов на время проводимости сердца;
- у пациентов со стенокардией Принцметала из-за вазоконстрикции коронарных артерий, обусловленной активизацией альфа-адренорецепторов: бета-блокаторы могут увеличивать частоту и продолжительность приступов стенокардии.

Комбинация небиволола с антагонистами кальция типа верапамила и дилтиазема, с противоаритмическими средствами I группы, а также с гипотензивными препаратами центрального действия не рекомендуется.

Обмен веществ и эндокринная система

Небиволол не оказывает влияния на уровень глюкозы у пациентов диабетом. Однако, необходимо соблюдать осторожность у пациентов с диабетом, поскольку небиволол может маскировать определенные симптомы гипогликемии (тахикардия, сердцебиение). При гиперфункции щитовидной железы бета-блокаторы могут маскировать такой симптом заболевания, как тахикардия. При внезапном прекращении терапии эти симптомы могут усилиться.

Дыхательная система

У пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей бета-блокаторы следует применять с осторожностью, так как может усилиться констрикция дыхательных путей.

Прочее

При решении вопроса о применении препарата пациентам с псориазом следует тщательно соотнести предполагаемую пользу от применения препарата и возможный риск обострения течения псориаза.

Бета-блокаторы могут повышать чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций.

Не следует резко прекращать лечение без четких показаний (далее см. раздел 4.2.)

Лактоза

Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом Lapp-лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не следует принимать данное лекарственное средство.

При проведении хирургических вмешательств следует предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает Небиволол-Тева.

Небиволол-Тева не влияет на концентрацию глюкозы в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при лечении у пациентов с диабетом, поскольку небиволол может маскировать определённые симптомы гипогликемии (например, тахикардию), вызванные применением гипогликемических средств. Контроль концентрации глюкозы в плазме крови следует проводить 1 раз в 4-5 мес. (у пациентов с сахарным диабетом).

Контроль АД и ЧСС в начале приема препарата должен быть ежедневным.

Общее содержание натрия в разовой дозе препарата менее 1 ммоль (23 мг), и препарат считается свободным от натрия.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Следующие взаимодействия характерны для всех бета-блокаторов

Нерекомендуемые комбинации:

Антиаритмические средства I класса (хинидин, гидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дисопирамид, лидокаин, мексилетин, пропafenон): возможно усиление влияния на время атриовентрикулярной проводимости и усиление отрицательного инотропного эффекта (см. раздел 4.4).

Антагонисты кальциевых каналов типа верапамил/дилтиазем: отрицательное влияние на сократимость и атриовентрикулярную проводимость. Внутривенное введение

верапамила пациентам, уже получающие лечение бета-блокаторами, может привести к глубокой гипотензии и атриовентрикулярной блокаде (см. раздел 4.4).

Гипотензивные препараты центрального действия (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдофа, рилменидин): совместное применение с гипотензивными препаратами центрального действия может привести к усугублению сердечной недостаточности из-за снижения тонуса симпатической нервной системы центрального характера (уменьшение частоты сердечных сокращений и ударного объема, вазодилатация). При внезапной отмене, особенно до отмены бета-блокатора может быть подъем артериального давления (синдром отмены).

Комбинации, которые следует использовать с осторожностью

Антиаритмические препараты класса III (амиодарон): возможно усиление влияния на время атриовентрикулярной проводимости.

Галогенизированные летучие анестетики: одновременное применение бета-блокаторов и анестетиков может ослабить рефлекторную тахикардию и повысить риск развития гипотензии (см. раздел 4.4). Как правило, избегайте внезапного прекращения лечения бета-блокаторами. Если пациент принимает Небиволол-Тева, то об этом следует сообщить анестезиологу.

Инсулин и пероральные противодиабетические препараты: хотя Небиволол-Тева не влияет на уровень глюкозы, одновременный прием может маскировать определенные симптомы гипогликемии (сердцебиение, тахикардия).

Баклофен (антиспазматический агент), амифостин (противоопухолевое средство): одновременный прием с антигипертензивными средствами может вызвать снижение артериального давления; поэтому дозировка антигипертензивного лекарства должна быть соответственно скорректирована.

Комбинации, требующие рассмотрения

Гликозиды группы наперстянки: одновременный прием может увеличить время атриовентрикулярной проводимости. Однако, при проведении клинических исследований небиволола признаков этого взаимодействия обнаружено не было. Небиволол-Тева не влияет на кинетику дигоксина.

Антагонисты кальция типа дигидропиридина (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин): одновременный прием может увеличить риск гипотензии и увеличить риск дальнейшего ухудшения насосной функции желудочков сердца у пациентов с сердечной недостаточностью.

Нейролептики, антидепрессанты (трициклические, барбитураты и фенотиазины): одновременный прием может усиливать гипотензивный эффект бета-блокаторов (аддитивный эффект).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): не влияют на гипотензивный эффект препарата Небиволол-Тева.

Симпатомиметики: при совместном применении могут оказывать противоположное бета-блокаторам действие. Бета-блокаторы могут привести к беспрепятственной α -адренергической активности симпатомиметиков с наличием как альфа-, так и бета-адренергических эффектов (опасность развития артериальной гипертензии, тяжелой брадикардии и сердечной блокады).

Фармакокинетические взаимодействия

Поскольку метаболизм небиволола включает изофермент CYP2D6, совместное введение с веществами, ингибирующими этот фермент, особенно пароксетином, флуоксетином, тиоридазином и хинидином, может привести к повышению уровня небиволола в плазме, связанному с повышенным риском чрезмерной брадикардии и нежелательных явлений. Одновременный прием циметидина повышал уровень небиволола в плазме без изменения клинического эффекта. Совместное применение ранитидина не влияет на фармакокинетику небиволола. При условии, что небиволол принимается вместе с едой, а антацид - между приемами пищи, эти два лечения могут быть назначены совместно.

Комбинация небиволола с нитроглицерином немного увеличивала уровни обоих препаратов в плазме, не изменяя клинического эффекта. Совместное применение алкоголя, фуросемида или гидрохлортиазида не влияет на фармакокинетику небиволола. Небиволол не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Небиволол-Тева обладает фармакологическим действием, которое может оказывать вредное воздействие на беременность и/или плод/новорожденного. В целом, бета-блокаторы снижают перфузию плаценты, что связано с задержкой роста, внутриутробной смертью, абортom или ранними родами. Неблагоприятные эффекты (например, гипогликемия и брадикардия) могут возникать у плода и новорожденного ребенка.

Небиволол-Тева не следует использовать во время беременности без явной необходимости.

Кормление грудью

Большинство бета-блокаторов, особенно липофильные соединения, такие как небиволол и его активные метаболиты, попадают в грудное молоко, хотя и в разной степени. Таким образом, грудное вскармливание не рекомендуется во время приема небиволола.

Фертильность

Нет данных.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Небиволол-Тева не влияет на скорость психомоторных реакций, на фоне приема небиволола иногда возможны головокружение и чувство усталости, поэтому пациентам, принимающим небиволол, следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные явления указаны отдельно для гипертензии и хронической сердечной недостаточности из-за различий в фоновых заболеваниях

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* (\geq от $1/100$ до $< 1/10$), *нечасто* (\geq от $1/1000$ до $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$), *неизвестно* (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

Гипертензия

Нарушения со стороны иммунной системы

Неизвестно

- ангионевротический отек, гиперчувствительность

Нарушения психики

Нечасто

- кошмары, депрессия

Нарушения со стороны нервной системы

Часто

- головная боль, головокружение, парестезия

Очень редко

- обморок

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто

- нарушение зрения

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Нечасто

- брадикардия, сердечная недостаточность
- замедление атриовентрикулярной проводимости / АВ-блокада

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто

- ортостатическая гипотензия, усугубление перемежающейся хромоты

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто

- одышка

Нечасто

- бронхоспазм (в.т.ч. при отсутствии обструктивных заболеваний легких в анамнезе)

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто

- тошнота, запор, диарея

Нечасто

- диспепсия, метеоризм, рвота

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто

- зуд, эритематозная сыпь

Очень редко

- обострение псориаза

Неизвестно

- крапивница

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто

- импотенция

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто

- усталость, отек

Также сообщалось о следующих побочных реакциях с некоторыми антагонистами бета-адренорецепторов: галлюцинации, психозы, спутанность сознания, холодные/цианотические конечности, феномен Рейно, сухость глаз и окуло-слизистая кожная токсичность (тип практолола).

Хроническая сердечная недостаточность

Сообщалось о следующих случаях побочных реакций (по крайней мере, возможно связанных с лекарственными препаратами), которые считаются особенно важными при лечении хронической сердечной недостаточности:

- Обострение сердечной недостаточности произошло у 5,8% пациентов, получавших небиволол, по сравнению с 5,2% пациентов, получавших плацебо.
- Постуральная гипотензия наблюдалась у 2,1% пациентов, получавших небиволол, по сравнению с 1,0% пациентов, получавших плацебо.
- Непереносимость лекарства возникла у 1,6% пациентов, получавших небиволол, по сравнению с 0,8% пациентов, получавших плацебо.
- Атриовентрикулярная блокада первой степени произошла у 1,4% пациентов, получавших небиволол, по сравнению с 0,9% пациентов, получавших плацебо.
- Об отеке нижней конечности сообщали 1,0% пациентов, принимавших небиволол, по сравнению с 0,2% пациентов, получавших плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Симптомы: брадикардия, артериальная гипотензия, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность.

Пациента следует поместить в палату интенсивной терапии для постоянного мониторинга давления, ЭКГ, необходим контроль уровня глюкозы крови.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, назначение слабительных средств; возможны искусственная вентиляция легких и введения атропина (при брадикардии и повышенной ваготонии), плазмы или плазмозаменителей, при необходимости - катехоламинов. Для купирования бета-адреноблокирующего действия - медленное внутривенное введение изопреналин гидрохлорида, начиная с дозы примерно 5 мкг/мин, или добутамина, начиная с дозы 2,5 мкг/мин до достижения ожидаемого эффекта. Если данная смесь не оказывает желаемого эффекта можно рассмотреть внутривенное введение глюкагона 50-100 мкг/кг, если необходимо - инъекцию можно повторить в течение 1 часа и при необходимости - провести внутривенную инфузию глюкагона из расчета 70 мкг/кг/ч.); в некоторых случаях – имплантация кардиостимулятора.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Бета-адреноблокаторы. Бета-адреноблокаторы селективные. Небиволол.

Код АТХ С07АВ12

Небиволол представляет собой рацемат двух энантиомеров, SRRR-небиволола (или d-небиволола) и RSSS-небиволола (или l-небиволола).

Он сочетает в себе две фармакологические активности:

- Это конкурентный и селективный антагонист бета-рецепторов: этот эффект приписывается SRRR-энантиомеру (d-энантиомеру).
- Обладает мягкими сосудорасширяющими свойствами благодаря взаимодействию с L-аргинином / оксидом азота.

Разовые и многократные дозы небиволола снижают частоту сердечных сокращений и артериальное давление в покое и во время упражнений как у пациентов с нормальным давлением, так и у пациентов с гипертензией. При длительном лечении сохраняется антигипертензивный эффект.

В терапевтических дозах небиволол лишен альфа-адренергического антагонизма.

Во время острого и хронического лечения небивололом у пациентов с гипертонической болезнью снижается системное сосудистое сопротивление. Несмотря на снижение частоты сердечных сокращений, снижение сердечного выброса в покое и при физической нагрузке может быть ограничено из-за увеличения ударного объема. Клиническая значимость этих гемодинамических различий по сравнению с другими антагонистами бета1-рецепторов полностью не установлена.

У пациентов с артериальной гипертензией небиволол увеличивает NO-опосредованный ответ сосудов на ацетилхолин (ACh), который снижается у пациентов с эндотелиальной дисфункцией.

В плацебо-контролируемом исследовании смертности и заболеваемости участвовало 2128 пациентов ≥ 70 лет (средний возраст 75,2 года) со стабильной хронической сердечной недостаточностью с нарушением фракции выброса левого желудочка или без него (средняя ФВЛЖ: $36 \pm 12,3\%$, со следующим распределением: ФВЛЖ менее 35% у 56% пациентов, ФВЛЖ от 35% до 45% у 25% пациентов и ФВЛЖ более 45% у 19% пациентов), период наблюдения в среднем 20 месяцев, получали небиволол в дополнение к стандартной терапии стабильной ХСН, отмечалось значительно увеличение время до наступления смерти или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (первичная конечная точка эффективности) со снижением относительного риска на 14% (абсолютное снижение: 4,2%). Это снижение риска развивалось после 6 месяцев лечения и сохранялось на протяжении всего курса лечения (средняя продолжительность: 18 месяцев). Эффект небиволола не зависел от возраста, пола или фракции выброса левого желудочка у исследуемой популяции. Снижение смертности от всех причин не достигло статистической значимости по сравнению с группой плацебо (абсолютное снижение: 2,3%).

Уменьшение риска внезапной смерти наблюдалось у пациентов, получавших небиволол (4,1% против 6,6%, относительное снижение на 38%).

Эксперименты на животных *in vitro* и *in vivo* показали, что небиволол не обладает внутренней симпатомиметической активностью.

Эксперименты на животных *in vitro* и *in vivo* показали, что небиволол в фармакологических дозах не оказывает мембраностабилизирующего действия.

У здоровых добровольцев небиволол не оказывает значительного влияния на максимальную переносимость физической нагрузки или выносливость.

Доступные доклинические и клинические данные у пациентов с артериальной гипертензией не показали, что небиволол оказывает негативное влияние на эректильную функцию.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Оба энантиомера небиволола быстро абсорбируются после перорального приема. Прием пищи не влияет на абсорбцию небиволола; небиволол можно принимать во время еды или без нее.

Распределение и биотрансформация

Небиволол активно метаболизируется, частично до активных гидроксиметаболитов. Небивол метаболизируется посредством алициклического и ароматического гидроксирования, N-деалкилирования и глюкуронирования; кроме того, образуются глюкурониды гидроксиметаболитов. Метаболизм небиволола путем ароматического гидроксирования зависит от CYP2D6-зависимого генетического окислительного полиморфизма. Биодоступность небиволола при пероральном приеме составляет в среднем 12% у быстрых метаболизаторов и практически полная у медленных метаболизаторов. В стабильном состоянии и при той же дозе пиковая концентрация в плазме неизменного небиволола примерно в 23 раза выше у слабых метаболизаторов, чем у экстенсивных. Если рассматривать неизменный препарат плюс активные метаболиты, разница в пиковых концентрациях в плазме составляет от 1,3 до 1,4 раза из-за различий в скорости метаболизма

У быстрых метаболизаторов период полувыведения энантиомеров небиволола составляет в среднем 10 часов. У медленных метаболизаторов они в 3-5 раз длиннее. У быстрых метаболизаторов уровни RSSS-энантиомера в плазме несколько выше, чем SRRR-энантиомера. У медленных метаболизаторов эта разница больше. У быстрых метаболизаторов период полувыведения гидроксиметаболитов обоих энантиомеров составляет в среднем 24 часа, а у медленных метаболизаторов он примерно в два раза дольше.

Стабильный уровень в плазме крови у большинства субъектов (быстрых метаболизаторов) достигается в течение 24 часов для небиволола и в течение нескольких дней для гидроксиметаболитов.

Концентрации в плазме пропорциональны дозе от 1 до 30 мг.

Фармакокинетика небиволола не зависит от возраста.

В плазме оба энантиомера небиволола преимущественно связаны с альбумином.

Связывание с белками плазмы составляет 98,1% для SRRR-небиволола и 97,9% для RSSS-небиволола.

Элиминация

Через неделю после приема 38% дозы выводится с мочой и 48% с фекалиями. Выведение с мочой неизмененного небиволола составляет менее 0,5% от дозы.

Линейность (нелинейность)

На фармакокинетику небиволола не влияет возраст и пол пациентов.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Нет данных.

5.3 Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Натрия кроскармеллоза

Макрогол 6000

Лактозы моногидрат

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/алюминиевой фольги.

По 2 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.,

124 Dvora HaNevia St., 6944020, Тель-Авив, Израиль

Тел: 972-3-9267267

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО «ратиофарм Казахстан», 050059 (А15Е2Р), г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1,
БЦ Нурлы-Тау, 5Б, 6 этаж.

Телефон: (727)3251615;

е-mail: info.tevakz@tevapharm.com;

веб сайт: www.kaz.teva

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

№ РК-ЛС-5№025591

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 03.02.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте
<http://www.ndda.kz>