

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НЕБІВАЛ

(NEBIVAL)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить небівололу гідрохлориду у перерахуванні на небіволол мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; натрію кроскармелоза; гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); полісорбат; целюлоза мікрокристалічна; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями і двома перпендикулярно-пересічними рисками, білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори β -адренорецепторів. Код АТХ C07A B12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Небіволол являє собою рацемат, який складається з двох енантіомерів: SRRR-небівололу (D-небіволол) та RSSS-небівололу (L-небіволол). Він поєднує дві фармакологічні властивості:

- завдяки D-енантіомеру небіволол є конкурентним і селективним блокатором β_1 -адренорецепторів;
- завдяки L-енантіомеру він має м'які вазодилатуючі властивості внаслідок метаболічної взаємодії з L-аргініном/оксидом азоту (NO).

При одноразовому і повторному застосуванні небівололу знижується частота серцевих скорочень у стані спокою і при навантаженні як в осіб з нормальним артеріальним тиском, так і в осіб з артеріальною гіпертензією. Антигіпертензивний ефект при довготривалому лікуванні зберігається. У терапевтичних дозах α -адренергічний антагонізм не спостерігається. Під час короткочасного та тривалого лікування небівололом у пацієнтів з артеріальною гіпертензією знижується системний судинний опір. Незважаючи на зниження частоти серцевих скорочень, зменшення серцевого викиду у стані спокою та при навантаженні обмежене з причини збільшення ударного об'єму. Клінічне значення цієї гемодинамічної різниці порівняно з іншими блокаторами β -адренорецепторів ще недостатньо вивчене. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією небіволол підвищує реакцію судин на ацетилхолін, опосередковану монооксидом азоту; у пацієнтів із дисфункцією ендотелію ця реакція знижена. Застосування небівололу як доповнення до стандартної терапії хронічної серцевої недостатності зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка або без такої суттєво подовжувало час до настання летального наслідку або госпіталізації, пов'язаної із серцево-судинною патологією. Дія небівололу не залежить від віку, статі або показника фракції викиду лівого шлуночка. У пацієнтів, які отримували небіволол, встановлено зниження частоти випадків раптового летального наслідку.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування відбувається швидке всмоктування обох енантіомерів небівололу. На всмоктування небівололу їжа не впливає, тому його можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Небіволол метаболізується у печінці, зокрема з утворенням активних гідроксиметаболітів. Метаболізм небівололу шляхом гідроксилування піддається генетичному окислювальному поліморфізму, що залежить від CYP2D6. При досягненні стійкого стану (steady-state) та при однаковій дозі максимальна концентрація у плазмі крові незміненого небівололу в осіб з повільним метаболізмом приблизно в 23 рази вища, ніж в осіб зі швидким метаболізмом. В осіб зі швидким метаболізмом значення періоду напіввиведення гідроксиметаболітів обох енантіомерів становлять у середньому 24 години, а в осіб з повільним метаболізмом ці значення приблизно у 2 рази більші.

Біодоступність перорально введеного небівололу становить у середньому 12 % в осіб зі швидким метаболізмом та є майже повною в осіб з повільним метаболізмом. Виходячи з різниці швидкості метаболізму, дозування лікарського засобу Небівал необхідно встановлювати залежно від індивідуальних потреб пацієнта; особи з повільним метаболізмом потребують менших доз. В осіб зі швидким метаболізмом значення періоду напіввиведення енантіомерів небівололу з плазми крові становлять у середньому 10 годин, а в осіб з повільним метаболізмом ці значення у 3-5 разів більші. Концентрації у плазмі крові пропорційні до дози та становлять від 1 до 30 мг небівололу. Вік людини на фармакокінетику небівололу не впливає. Через тиждень після введення 38 % дози виводиться із сечею та 48 % – з калом. Виведення незміненого небівололу із сечею становить менше 0,5 % від дози.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна артеріальна гіпертензія.

Хронічна серцева недостатність легкого або помірного ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування пацієнтів віком від 70 років.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу;
- печінкова недостатність або обмеження функцій печінки;
- гостра серцева недостатність, кардіогенний шок або епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом;
- синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоаурикулярна блокада, АВ-блокада II-III ступеня (без штучного водія ритму);
- бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі;
- нелікована феохромоцитома;
- метаболічний ацидоз;
- брадикардія (до початку лікування частота серцевих скорочень менше 60 ударів/хв);
- артеріальна гіпотензія (сistolічний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст.);
- тяжкі порушення периферичного кровообігу;
- одночасне застосування з флоктафеніном та сультопридом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Сумісне застосування не рекомендується:

а) з антиаритмічними лікарськими засобами I класу (хінідин, гідрохінідин, цибензолін, флекаїнід, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропафенон) – може посилитися дія на АВ-провідність та збільшитися негативний ізотропний ефект;

- б) з антагоністами кальцію типу верапаміл/дилтіазем – негативна дія на АВ-провідність та скоротливість міокарда. Внутрішньовенне введення верапамілу пацієнтам, які застосовують β-адреноблокатори, може призвести до значної артеріальної гіпотензії та АВ-блокади;
- в) з гіпотензивними лікарськими засобами центральної дії (клонідин, гуанфацин, моксонідин, метилдофа, рилменідин) – може призвести до посилення серцевої недостатності внаслідок зменшення частоти серцевих скорочень, ударного об'єму та вазодилатації. При раптовій відміні, зокрема перед закінченням застосування β-адреноблокаторів, вірогідність підвищення артеріального тиску може збільшуватися (синдром відміни).

При одночасному застосуванні слід дотримуватися обережності:

- а) з антиаритмічними лікарськими засобами III класу (аміодарон) – можливе посилення впливу на АВ-провідність;
- б) з галогенованими леткими анестетиками – може пригнічувати рефлекторну тахікардію та підвищувати ризик артеріальної гіпотензії. Якщо пацієнт застосовує Небівал, то про це слід поінформувати анестезіолога;
- в) з інсуліном та пероральними антидіабетичними засобами – хоча Небівал і не впливає на рівень глюкози в крові, все-таки він може маскувати такі симптоми гіпоглікемії як тахікардія та посилене серцебиття;
- г) з баклофеном (антиспастичний засіб), аміфостинном (додатковий протипухлинний засіб) – одночасне їх застосування з антигіпертензивними засобами може призвести до значного зниження артеріального тиску, тому дозу антигіпертензивних засобів слід відповідно відкоригувати).

При сумісному застосуванні слід враховувати:

- а) глікозиди групи наперстянки – сповільнюється АВ-провідність, однак серед наявних даних вказівок щодо цієї взаємодії немає. Небіволон не впливає на кінетику дигоксину;
- б) антагоністи кальцію типу дигідропіридину (амлодипін, фелодипін, лацидипін, ніфедипін, нікардипін, німодипін, нітрендипін) – підвищується ризик артеріальної гіпотензії, а у пацієнтів із серцевою недостатністю можливе погіршення насосної функції шлуночків;
- в) антипсихотичні, антидепресанти (трициклічні антидепресанти, барбітурати, похідні фенотіазину) – може підвищуватися антигіпертензивна дія (принцип додавання ефектів);
- г) нестероїдні протизапальні засоби – не впливають на антигіпертензивну дію лікарського засобу Небівал;
- д) симпатоміметики – можуть протидіяти антигіпертензивній дії β-адреноблокаторів. Діючі речовини з β-адренергічною дією можуть призвести до безперешкодної α-адренергічної активності симпатоміметиків з наявністю як α-, так і β-адренергічних ефектів (небезпека розвитку артеріальної гіпертензії, тяжкої брадикардії та серцевої блокади).

Взаємодії, зумовлені фармакокінетикою лікарського засобу:

- оскільки у процесі метаболізму небіволону бере участь ізофермент CYP2D6, то сумісне застосування лікарських засобів, що пригнічують цей фермент (пароксетин, флуоксетин, тіоридазин, хінідин), підвищує рівень небіволону у плазмі крові і таким чином підвищує ризик виникнення надмірної брадикардії та інших побічних реакцій;
 - циметидин підвищує рівень небіволону у плазмі крові, але без зміни клінічної ефективності. Ранітидин не впливає на фармакокінетику небіволону;
 - за умови, що Небівал застосовувати під час їди, а антацидний засіб – між прийомами їжі, ці лікарські засоби можна призначати разом;
 - при сумісному застосуванні небіволону та нікардипіну незначно підвищувались концентрації обох субстанцій у плазмі крові без зміни клінічної ефективності;
- д) одночасне застосування алкоголю, фуросеміду або гідрохлортіазиду не впливає на фармакокінетику небіволону;
- небіволон не впливає на фармакодинаміку та фармакокінетику варфарину.

Особливості застосування.

Загальними для блокаторів α -адренорецепторів є нижченаведені застережні заходи.

Підтримування блокади β -адренорецепторів зменшує ризик порушень серцевого ритму під час введення у наркоз та інтубації. При підготовці до хірургічного втручання застосування блокаторів β -адренорецепторів слід припинити не менше ніж за 24 години. Обережність потрібна при застосуванні окремих анестетиків, які спричиняють пригнічення міокарда, таких як циклопропан, ефір або трихлоретилен. Появу вагусних реакцій у пацієнта можна попередити за допомогою внутрішньовенного введення атропіну.

Як правило, пацієнтам із нелікованою хронічною серцевою недостатністю блокатори β -адренорецепторів не слід призначати, поки їх стан не стане стабільним. Припиняти терапію блокатором β -адренорецепторів пацієнтам з ішемічною хворобою серця слід поступово, тобто впродовж 1-2 тижнів. У разі необхідності, щоб запобігти загостренню захворювання, рекомендується одночасно розпочинати лікування лікарським засобом-замінником. Блокатори β -адренорецепторів можуть спричиняти брадикардію. Якщо пульс у стані спокою знижується до 50-55 ударів за хвилину та/або у пацієнта розвиваються симптоми, які вказують на брадикардію, то дозу рекомендується зменшити. Блокатори β -адренорецепторів слід застосовувати з обережністю при лікуванні: а) пацієнтів з порушеннями периферичного кровообігу (хвороба або синдром Рейно, переміжна кульгавість), оскільки може розвинути загострення зазначених захворювань; б) пацієнтів з атріовентрикулярною блокадою I ступеня у зв'язку з негативним впливом блокаторів β -адренорецепторів на провідність; в) пацієнтів зі стенокардією Принцметала внаслідок безперешкодної вазоконстрикції коронарних артерій, опосередкованої через α -адренорецептори: блокатори β -адренорецепторів можуть збільшувати частоту і тривалість нападів стенокардії.

Комбінація небівололу з антагоністами кальцію типу верапамілу та дилтіазему, з антиаритмічними засобами I групи, а також із гіпотензивними засобами центральної дії не рекомендується.

Небівал не впливає на вміст глюкози в крові пацієнтів з цукровим діабетом. Незважаючи на це, необхідно дотримуватися обережності при застосуванні його для лікування пацієнтів цієї категорії, оскільки небіволол може маскувати деякі ознаки гіпоглікемії, наприклад, тахікардію та посилене серцебиття.

Блокатори α -адренорецепторів можуть маскувати симптоми тахікардії при гіперфункції щитовидної залози. При раптовому припиненні терапії ці симптоми можуть посилитися.

Пацієнтам з обструктивними захворюваннями дихальних шляхів блокатори β -адренорецепторів слід застосовувати з обережністю, оскільки може посилитися констрикція дихальних шляхів.

На початку лікування хронічної серцевої недостатності небівололом необхідне регулярне спостереження за пацієнтом. Без нагальної потреби не слід раптово припиняти лікування.

Пацієнтам із псоріазом в анамнезі призначати β -адреноблокатори слід тільки після того, як ситуація буде ретельно зважена. Блокатори β -адренорецепторів можуть підвищувати чутливість до алергенів і ступінь тяжкості анафілактичних реакцій.

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фармакологічні ефекти небівололу можуть негативно вплинути на перебіг вагітності, плід та немовля, тому його слід застосовувати лише тоді, коли користь від застосування переважає потенційний ризик для плода. Якщо лікування небівололом необхідне, слід здійснювати спостереження за матково-плацентарним кровообігом та за ростом плода. При підтвердженні негативної дії необхідно розглянути питання про лікування альтернативними лікарськими засобами. За немовлям потрібно ретельно спостерігати і мати на увазі, що таких симптомів як гіпоглікемія та брадикардія можна очікувати впродовж перших 3 діб. Під час лікування небівололом годувати груддю не рекомендується.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Відповідних досліджень не проводили. Наявні дані свідчать про те, що небіволол не впливає на психомоторну функцію. Однак слід враховувати, що іноді можливі запаморочення та відчуття підвищеної втомлюваності.

Спосіб застосування та дози.

Есенціальна артеріальна гіпертензія.

Дорослим пацієнтам застосовувати 1 таблетку лікарського засобу Небівал (5 мг небівололу) на добу, у разі можливості в один і той самий час. Лікарський засіб можна застосовувати під час їди. Гіпотензивний ефект стає явним через 1-2 тижні лікування, але іноді оптимальна дія спостерігається лише через 4 тижні.

Комбінація з іншими антигіпертензивними засобами. Небівал можна застосовувати як для монотерапії, так і в комбінації з іншими гіпотензивними засобами. До цього часу додатковий гіпотензивний ефект спостерігався тільки при його комбінації з 12,5-25 мг гідрохлортіазиду.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. У разі необхідності добову дозу можна збільшити до 5 мг.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Досвід застосування лікарського засобу таким пацієнтам обмежений, тому його застосування протипоказане.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років). Для цієї групи пацієнтів рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу, а у разі необхідності її можна збільшити до 5 мг. Через недостатній досвід застосування лікарського засобу пацієнтам віком від 75 років його застосування вимагає обережності та ретельного контролю.

Хронічна серцева недостатність.

Лікування хронічної серцевої недостатності слід розпочинати з повільного титрування дози до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Таким пацієнтам слід призначати лікарський засіб у випадку, якщо спостерігається хронічна серцева недостатність без епізодів її гострої декомпенсації впродовж останніх 6 тижнів. Лікар повинен мати досвід лікування серцевої недостатності. Пацієнти, які застосовують інші серцево-судинні засоби (діуретики, дигоксин, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II), повинні мати вже підібрану дозу цих лікарських засобів впродовж останніх 2 тижнів, перш ніж розпочнеться їх лікування лікарським засобом Небівал. Початкове титрування дози слід проводити за нижченаведеною схемою, витримуючи при цьому інтервали від 1 до 2 тижнів та орієнтуючись на переносимість дози пацієнтом: 1,25 мг небівололу на добу можна збільшити до 5 мг на добу, а надалі – до 10 мг 1 раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг на добу. На початку лікування та при кожному підвищенні дози пацієнт повинен не менше 2 годин перебувати під наглядом досвідченого лікаря, щоб впевнитися у тому, що клінічний стан залишається стабільним (особливо це стосується артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, порушення провідності міокарда, а також посилення симптомів серцевої недостатності). Поява побічних реакцій може призвести до того, що не всіх пацієнтів можна лікувати найвищими рекомендованими дозами. У разі необхідності вже досягнуту дозу можна поетапно знову зменшити або знову до неї повернутися. При посиленні симптомів серцевої недостатності або при непереносимості лікарського засобу у фазі його титрування дозу небівололу рекомендується спочатку зменшити або, у разі необхідності, негайно відмінити лікарський засіб (при появі тяжкої гіпотензії, посиленні симптомів серцевої недостатності з гострим набряком легень, при появі кардіогенного шоку, симптоматичної брадикардії або АВ-блокади). Лікування небівололом не слід припиняти раптово, оскільки це може призвести до посилення симптомів серцевої недостатності. Якщо відміна лікарського засобу необхідна, то кратність застосування слід поетапно зменшити до 2 разів на тиждень. Як правило, лікування хронічної серцевої недостатності небівололом є тривалим.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Оскільки титрування дози до максимально переносимої відбувається індивідуально, її корекція при нирковій недостатності легкого та помірного ступеня тяжкості не потрібна. Досвіду застосування лікарського засобу пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (рівень креатиніну сироватки ≥ 250 мкмоль/л) немає, тому застосування небівололу таким пацієнтам не рекомендується.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Пацієнтам із печінковою недостатністю застосування небівололу протипоказане через обмежений досвід застосування.

Діти.

Досліджень щодо застосування лікарського засобу дітям та підліткам не проводили, тому для цієї вікової групи лікарський засіб не рекомендується.

Передозування.

Симптоми. При передозуванні β -адреноблокаторів спостерігаються: брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм, гостра серцева недостатність.

Лікування. Промивання шлунка, призначення активованого вугілля та проносних засобів. Штучна вентиляція легень також може бути необхідною.

Рекомендується контроль за рівнем глюкози в крові. У разі необхідності проводиться інтенсивна терапія в умовах стаціонару: при брадикардії та підвищеній ваготонії – введення атропіну або метилатропіну, при гіпотензії та шоку – внутрішньовенне введення плазмозамінників та катехоламінів. Бета-блокуючу дію можна припинити шляхом повільного внутрішньовенного введення ізопреналіну гідрохлориду, починаючи з дози 5 мкг/хв, або добутаміну, починаючи з дози 2,5 мкг/хв, до досягнення очікуваного ефекту. У резистентних випадках ізопреналін можна комбінувати з допаміном. Якщо вищезазначені заходи не допомагають, слід призначати глюкагон із розрахунку 50-100 мкг/кг, якщо необхідно – ін'єкцію можна повторити впродовж години та, у разі необхідності, провести внутрішньовенну інфузію глюкагону із розрахунку 70 мкг/кг/год. В екстремальних випадках слід проводити штучну вентиляцію легень та підключати штучного водія ритму.

Побічні реакції.

Побічні реакції при есенціальній артеріальній гіпертензії та при хронічній серцевій недостатності наведені окремо через відмінності патологічних процесів, які лежать в основі цих захворювань.

Есенціальна артеріальна гіпертензія.

З боку імунної системи: ангіоневротичний набряк, гіперчутливість.

З боку психіки: нічні жахіття, депресія.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, парестезії; синкопе.

З боку органів зору: порушення зору.

З боку серцево-судинної системи: брадикардія, серцева недостатність, уповільнення АВ-провідності/АВ-блокада; артеріальна гіпотензія, посилення переміжної кульгавості.

З боку дихальних шляхів: задишка; бронхоспазм.

З боку шлунково-кишкового тракту: запор, нудота, діарея; диспепсія, метеоризм, блювання.

З боку шкіри: свербіж, еритематозне шкірне висипання; посилення псоріазу.

З боку статевих органів: імпотенція.

Розлади загального характеру: підвищена втомлюваність, набряки.

Крім цього, повідомлялося про такі побічні реакції, спричинені деякими β -адреноблокаторами: галюцинації, психози, сплутаність свідомості, похолодання /ціаноз кінцівок, синдром Рейно, сухість очей та токсичність на зразок пропранололу.

Хронічна серцева недостатність.

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли пацієнти, які отримували небіволол, були брадикардія та запаморочення.

Побічні реакції, що хоча б потенційно пов'язані із застосуванням лікарського засобу, та такі, що розглядалися як характерні та значущі при лікуванні хронічної серцевої недостатності: посилення серцевої недостатності, ортостатична гіпотензія, непереносимість небівололу, АВ-блокада I ступеня, набряки нижніх кінцівок.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 2 або 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київський вітамінний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.

**ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства**

НЕБИВАЛ

(NEBIVAL)

Состав:

действующее вещество: 1 таблетка содержит небиволола гидрохлорида в пересчете на небиволол 5 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, моногидрат; крахмал кукурузный; натрия кроскармеллоза; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); полисорбат; целлюлоза микрокристаллическая; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы сплюсской поверхностью со скошенными краями и двумя перпендикулярно-пересеченными рисками, белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Селективные блокаторы β -адренорецепторов.

Код АТХ C07A B12.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Небиволол представляет собой рацемат, который состоит из двух энантиомеров: SRRR-небиволола (D-небиволол) и RSSS-небиволола (L-небиволол). Он объединяет два фармакологических свойства:

- благодаря D-энантиомеру небиволол является конкурентным и селективным блокатором β_1 -адренорецепторов;
- благодаря L-энантиомеру он имеет мягкие вазодилатирующие свойства вследствие метаболического взаимодействия с L-аргинином/оксидом азота (NO).

При однократном и повторном применении небиволола снижается частота сердечных сокращений в состоянии покоя и при нагрузке как у лиц с нормальным артериальным давлением, так и у лиц с артериальной гипертензией. Антигипертензивный эффект при долгосрочном лечении сохраняется. В терапевтических дозах α -адренергический антагонизм не наблюдается. Во время кратковременного и длительного лечения небивололом у пациентов с артериальной гипертензией снижается системное сосудистое сопротивление. Несмотря на снижение частоты сердечных сокращений, уменьшение сердечного выброса в состоянии покоя и при нагрузке ограничено по причине увеличения ударного объема. Клиническое значение этой гемодинамической разницы по сравнению с другими блокаторами β -адренорецепторов еще недостаточно изучено. У пациентов с артериальной гипертензией небиволол повышает реакцию сосудов на ацетилхолин, опосредованную монооксидом азота; у пациентов с дисфункцией эндотелия эта реакция снижена. Применение небиволола в качестве дополнения к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности со снижением фракции выброса левого желудочка или без таковой существенно удлиняло время до наступления летального исхода или госпитализации, связанной с сердечно-сосудистой патологией. Действие небиволола не зависит от возраста, пола или показателя фракции выброса левого желудочка. У пациентов, которые получали небиволол, установлено снижение частоты случаев внезапного летального исхода.

Фармакокинетика.

После перорального применения происходит быстрое всасывание обоих энантиомеров небиволола. На всасывание небиволола пища не влияет, поэтому его можно применять независимо от приема пищи. Небиволол метаболизируется в печени, в частности с образованием активных гидроксиметаболитов. Метаболизм небиволола путем гидроксилирования подвергается генетическому окислительному полиморфизму, который зависит от CYP2D6. При достижении стойкого состояния (steady-state) и при одинаковой дозе максимальная концентрация в плазме крови неизмененного небиволола у лиц с медленным метаболизмом приблизительно в 23 раза выше, чем у лиц с быстрым метаболизмом. У лиц с быстрым метаболизмом значения периода полувыведения гидроксиметаболитов обоих энантиомеров составляют в среднем 24 часа, а у лиц с медленным метаболизмом эти значения приблизительно в 2 раза больше.

Биодоступность перорально введенного небиволола составляет в среднем 12 % у лиц с быстрым метаболизмом и является почти полной у лиц с медленным метаболизмом. Исходя из разницы скорости метаболизма, дозирование лекарственного средства Небивал необходимо устанавливать в зависимости от индивидуальных потребностей пациента; лица с медленным метаболизмом нуждаются в меньших дозах. У лиц с быстрым метаболизмом значения периода полувыведения энантиомеров небиволола из плазмы крови составляют в среднем 10 часов, а у лиц с медленным метаболизмом эти

значения в 3-5 раз больше. Концентрации в плазме крови пропорциональны дозе и составляют от 1 до 30 мг небиволола. Возраст человека на фармакокинетику небиволола не влияет. Через неделю после введения 38 % дозы выводится с мочой и 48 % – с калом. Выведение неизмененного небиволола с мочой составляет менее 0,5 % от дозы.

Клинические характеристики.

Показания.

Эссенциальная артериальная гипертензия.

Хроническая сердечная недостаточность легкой или умеренной степени тяжести, в качестве дополнения к стандартным методам лечения пациентов от 70 лет.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к другим компонентам лекарственного средства;
- печеночная недостаточность или ограничение функций печени;
- острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок или эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности, требующие внутривенного введения действующих веществ с положительным инотропным эффектом;
- синдром слабости синусового узла, в том числе синоаурикулярная блокада, АВ-блокада II-III степени (без искусственного водителя ритма);
- бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе;
- нелеченная феохромоцитома;
- метаболический ацидоз;
- брадикардия (до начала лечения частота сердечных сокращений менее 60 ударов/мин);
- артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст.);
- тяжелые нарушения периферического кровообращения;
- одновременное применение с флоктафенином и сультопридом.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Совместное применение не рекомендуется:

- а) с антиаритмическими лекарственными средствами I класса (хинидин, гидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон) – может усиливаться действие на АВ-проводимость и увеличиться отрицательный изотропный эффект;
- б) с антагонистами кальция типа верапамил/дилтиазем – отрицательное действие на АВ-проводимость и сократимость миокарда. Внутривенное введение верапамила пациентам, применяющим β-адреноблокаторы, может привести к значительной артериальной гипотензии и АВ-блокаде;
- в) с гипотензивными лекарственными средствами центрального действия (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдофа, рилменидин) – может привести к усилению сердечной недостаточности вследствие уменьшения частоты сердечных сокращений, ударного объема и вазодилатации. При внезапной отмене, в частности перед завершением применения β-адреноблокаторов, вероятность повышения артериального давления может увеличиваться (синдром отмены).

При одновременном применении следует соблюдать осторожность:

- а) с антиаритмическими лекарственными средствами III класса (амиодарон) – возможно усиление влияния на АВ-проводимость;

- б) с галогенированными летучими анестетиками – может угнетать рефлекторную тахикардию и повышать риск артериальной гипотензии. Если пациент принимает Небивал, то об этом следует проинформировать анестезиолога;
- в) с инсулином и пероральными антидиабетическими средствами – хотя Небивал и не влияет на уровень глюкозы в крови, все-таки он может маскировать такие симптомы гипогликемии как тахикардия и усиленное сердцебиение;
- г) с баклофеном (антиспастическое средство), амифостином (дополнительное противоопухолевое средство) – одновременное их применение с антигипертензивными средствами может привести к значительному снижению артериального давления, поэтому дозу антигипертензивных средств следует соответственно откорректировать).

При совместном применении следует учитывать:

- а) гликозиды группы наперстянки – замедляется АВ-проводимость, однако среди имеющихся данных указаний относительно этого взаимодействия нет. Небиволол не влияет на кинетику дигоксина;
- б) антагонисты кальция типа дигидропиридина (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин) – повышается риск артериальной гипотензии, а у пациентов с сердечной недостаточностью возможно ухудшение насосной функции желудочков;
- в) антипсихотические, антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, барбитураты, производные фенотиазина) – может повышаться антигипертензивное действие (принцип суммирования эффектов);
- г) нестероидные противовоспалительные средства – не влияют на антигипертензивное действие лекарственного средства Небивал;
- д) симпатомиметики – могут противодействовать антигипертензивному действию β -адреноблокаторов. Действующие вещества с β -адренергическим действием могут привести к беспрепятственной α -адренергической активности симпатомиметиков с наличием как α -, так и β -адренергических эффектов (опасность развития артериальной гипертензии, тяжелой брадикардии и сердечной блокады).

Взаимодействия, обусловленные фармакокинетикой лекарственного средства:

- поскольку в процессе метаболизма небиволола принимает участие изофермент CYP2D6, то совместное применение лекарственных средств, угнетающих этот фермент (пароксетин, флуоксетин, тиоридазин, хинидин), повышает уровень небиволола в плазме крови и таким образом повышает риск возникновения чрезмерной брадикардии и других побочных реакций;
 - циметидин повышает уровень небиволола в плазме крови, но без изменения клинической эффективности. Ранитидин не влияет на фармакокинетику небиволола;
 - при условии, что Небивал применять во время еды, а антацидное средство – между приемами пищи, эти лекарственные средства можно назначать вместе;
 - при совместном применении небиволола и никардипина незначительно повышались концентрации обеих субстанций в плазме крови без изменения клинической эффективности;
- д) одновременное применение алкоголя, фурсемида или гидрохлортиазида не влияет на фармакокинетику небиволола;
- небиволол не влияет на фармакодинамику и фармакокинетику варфарина.

Особенности применения.

Общими для блокаторов α -адренорецепторов являются нижеприведенные меры предосторожности.

Поддержание блокады β -адренорецепторов уменьшает риск нарушений сердечного ритма во время введения в наркоз и интубации. При подготовке к хирургическому вмешательству применение блокаторов β -адренорецепторов следует прекратить не менее чем за 24 часа. Осторожность необходима при

применении отдельных анестетиков, которые вызывают угнетение миокарда, таких как циклопропан, эфир или трихлорэтилен. Появление вагусных реакций у пациента можно предупредить при помощи внутривенного введения атропина.

Как правило, пациентам с нелеченной хронической сердечной недостаточностью блокаторы β -адренорецепторов не следует назначать, пока их состояние не станет стабильным. Прекращать терапию блокатором β -адренорецепторов пациентам с ишемической болезнью сердца следует постепенно, то есть в течение 1-2 недель. В случае необходимости, чтобы предотвратить обострение заболевания, рекомендуется одновременно начинать лечение лекарственным средством-заменителем. Блокаторы β -адренорецепторов могут вызывать брадикардию. Если пульс в состоянии покоя снижается до 50-55 ударов в минуту и/или у пациента развиваются симптомы, указывающие на брадикардию, то дозу рекомендуется уменьшить. Блокаторы β -адренорецепторов следует применять с осторожностью при лечении: а) пациентов с нарушениями периферического кровообращения (болезнь или синдром Рейно, перемежающаяся хромота), поскольку может развиваться обострение указанных заболеваний; б) пациентов с атриовентрикулярной блокадой I степени в связи с отрицательным влиянием блокаторов β -адренорецепторов на проводимость; в) пациентов со стенокардией Принцметала вследствие беспрепятственной вазоконстрикции коронарных артерий, опосредованной через α -адренорецепторы: блокаторы β -адренорецепторов могут увеличивать частоту и длительность приступов стенокардии.

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

Небивал не влияет на содержание глюкозы в крови пациентов с сахарным диабетом. Несмотря на это, необходимо соблюдать осторожность при применении его для лечения пациентов этой категории, поскольку небиволол может маскировать некоторые признаки гипогликемии, например, тахикардию и усиленное сердцебиение. Блокаторы α -адренорецепторов могут маскировать симптомы тахикардии при гиперфункции щитовидной железы. При внезапном прекращении терапии эти симптомы могут усилиться.

Пациентам с обструктивными заболеваниями дыхательных путей блокаторы β -адренорецепторов следует применять с осторожностью, так как может усилиться констрикция дыхательных путей.

В начале лечения хронической сердечной недостаточности небивололом необходимо регулярное наблюдение за пациентом. Без крайней необходимости не следует внезапно прекращать лечение.

Пациентам с псориазом в анамнезе назначать β -адреноблокаторы следует только после того, как ситуация будет тщательно взвешена. Блокаторы β -адренорецепторов могут повышать чувствительность к аллергенам и степень тяжести анафилактических реакций.

Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому его не следует применять пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Фармакологические эффекты небиволола могут негативно повлиять на течение беременности, плод и младенца, поэтому его следует применять только тогда, когда польза от применения превышает потенциальный риск для плода. Если лечение небивололом необходимо, следует осуществлять наблюдение за маточно-плацентарным кровообращением и за ростом плода. При подтверждении отрицательного действия необходимо рассмотреть вопрос о лечении альтернативными лекарственными средствами. За младенцем необходимо тщательно наблюдать и иметь в виду, что таких симптомов как гипогликемия и брадикардия можно ожидать в течение первых 3 суток. Во время лечения небивололом кормить грудью не рекомендуется.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Соответствующих исследований не проводили. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что небиволол не влияет на психомоторную функцию. Однако следует учитывать, что иногда возможны головокружение и ощущение повышенной утомляемости.

Способ применения и дозы.

Эссенциальная артериальная гипертензия.

Взрослым пациентам принимать 1 таблетку лекарственного средства Небивал (5 мг небиволола) в сутки, при возможности в одно и то же время. Лекарственное средство можно применять во время еды. Гипотензивный эффект становится явным через 1-2 недели лечения, но иногда оптимальное действие наблюдается только через 4 недели.

Комбинация с другими антигипертензивными средствами. Небивал можно применять как для монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. До настоящего времени дополнительный гипотензивный эффект наблюдался только при его комбинации с 12,5-25 мг гидрохлортиазида.

Пациенты с почечной недостаточностью. Рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Опыт применения лекарственного средства таким пациентам ограничен, поэтому его применение противопоказано.

Пациенты пожилого возраста (от 65 лет). Для этой группы пациентов рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг в сутки, а при необходимости ее можно увеличить до 5 мг. Из-за недостаточного опыта применения лекарственного средства пациентам от 75 лет его применение требует осторожности и тщательного контроля.

Хроническая сердечная недостаточность.

Лечение хронической сердечной недостаточности следует начинать с медленного титрования дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Таким пациентам следует назначать лекарственное средство в случае, если наблюдается хроническая сердечная недостаточность без эпизодов ее острой декомпенсации в течение последних 6 недель. Врач должен иметь опыт лечения сердечной недостаточности. Пациенты, применяющие другие сердечно-сосудистые средства (диуретики, дигоксин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II), должны иметь уже подобранную дозу этих лекарственных средств в течение последних 2 недель, прежде чем начнется их лечение лекарственным средством Небивал. Начальное титрование дозы следует проводить по нижеприведенной схеме, выдерживая при этом интервалы от 1 до 2 недель и ориентируясь на переносимость дозы пациентом: 1,25 мг небиволола в сутки можно увеличить до 5 мг в сутки, а в дальнейшем – до 10 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг в сутки. В начале лечения и при каждом повышении дозы пациент должен не менее 2 часов находиться под наблюдением опытного врача, чтобы убедиться в том, что клиническое состояние остается стабильным (особенно это касается артериального давления, частоты сердечных сокращений, нарушения проводимости миокарда, а также усиления симптомов сердечной недостаточности). Появление побочных реакций может привести к тому, что не всех пациентов можно лечить высшими рекомендованными дозами. В случае необходимости уже достигнутую дозу можно поэтапно снова уменьшить или снова к ней вернуться. При усилении симптомов сердечной недостаточности или при непереносимости лекарственного средства в фазе его титрования дозу небиволола рекомендуется сначала уменьшить или, в случае необходимости, немедленно отменить лекарственное средство (при появлении тяжелой гипотензии, усилении симптомов сердечной недостаточности с острым отеком легких, при появлении кардиогенного шока, симптоматической брадикардии или АВ-блокады). Лечение небивололом не следует прекращать внезапно, поскольку это может привести к усилению симптомов сердечной недостаточности. Если отмена лекарственного средства необходима, то кратность приема следует поэтапно уменьшить до 2 раз в неделю. Как правило, лечение хронической сердечной

недостаточности небивололом длительное.

Пациенты с почечной недостаточностью. Поскольку титрование дозы до максимально переносимой происходит индивидуально, ее коррекция при почечной недостаточности легкой и умеренной степени тяжести не нужна. Опыта применения лекарственного средства пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (уровень креатинина сыворотки ≥ 250 мкмоль/л) нет, поэтому применение небиволола таким пациентам не рекомендуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Пациентам с печеночной недостаточностью применение небиволола противопоказано из-за ограниченного опыта применения.

Дети.

Исследований относительно применения лекарственного средства детям и подросткам не проводили, поэтому для этой возрастной группы лекарственное средство не рекомендуется.

Передозировка.

Симптомы. При передозировке β -адреноблокаторов наблюдаются: брадикардия, артериальная гипотензия, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность.

Лечение. Промывание желудка, назначение активированного угля и слабительных средств. Искусственная вентиляция легких также может быть необходимой. Рекомендуется контроль за уровнем глюкозы в крови. В случае необходимости проводится интенсивная терапия в условиях стационара: при брадикардии и повышенной ваготонии – введение атропина или метилатропина, при гипотензии и шоке – внутривенное введение плазмозаменителей и катехоламинов. Бета-блокирующее действие можно прекратить путем медленного внутривенного введения изопrenalина гидрохлорида, начиная с дозы 5 мкг/мин, или добутамина, начиная с дозы 2,5 мкг/мин, до достижения ожидаемого эффекта. В резистентных случаях изопrenalин можно комбинировать с допамином. Если вышеуказанные меры не помогают, следует назначать глюкагон из расчета 50-100 мкг/кг, если необходимо – инъекцию можно повторить в течение часа и, при необходимости, провести внутривенную инфузию глюкагона из расчета 70 мкг/кг /час. В экстремальных случаях следует проводить искусственную вентиляцию легких и подключать искусственный водитель ритма.

Побочные реакции.

Побочные реакции при эссенциальной артериальной гипертензии и при хронической сердечной недостаточности приведены отдельно из-за отличия патологических процессов, лежащих в основе этих заболеваний.

Эссенциальная артериальная гипертензия.

Со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, гиперчувствительность.

Со стороны психики: ночные кошмары, депрессия.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии; синкопе.

Со стороны органов зрения: нарушение зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, сердечная недостаточность, замедление АВ-проводимости/АВ-блокада; артериальная гипотензия, усиление перемежающейся хромоты.

Со стороны дыхательных путей: одышка; бронхоспазм.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: запор, тошнота, диарея; диспепсия, метеоризм, рвота.

Со стороны кожи: зуд, эритематозная кожная сыпь; усиление псориаза.

Со стороны половых органов: импотенция.

Расстройства общего характера: повышенная утомляемость, отеки.

Кроме этого, сообщалось о таких побочных реакциях, вызванных некоторыми β -адреноблокаторами: галлюцинации, психозы, спутанность сознания, похолодание/цианоз конечностей, синдром Рейно, сухость глаз и токсичность по типу пропранолола.

Хроническая сердечная недостаточность.

Самыми частыми побочными реакциями, о которых сообщали пациенты, получающие небиволол, были брадикардия и головокружение.

Побочные реакции, хотя бы потенциально связанные с применением лекарственного средства, и такие, которые рассматривались как характерные и значимые при лечении хронической сердечной недостаточности: усиление сердечной недостаточности, ортостатическая гипотензия, непереносимость небиволола, АВ-блокада I степени, отеки нижних конечностей.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере; по 2 или 3 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевский витаминный завод».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.