

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

НЕБІЛЕТ[□] (NEBILET[□])

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить небіволол (у вигляді небівололу гідрохлориду) 5 мг;
допоміжні речовини: лактози моногідрат; крохмаль кукурудзяний; натрію кроскармелоза; гіпромелоза; полісорбат 80; целюлоза мікрокристалічна; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори β-адренорецепторів. Код АТС С07А В12.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату;
- печінкова недостатність або обмеження функції 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 (систоличний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст.);
- тяжкі порушення периферичного кровообігу.

Спосіб застосування та дози.

Есенціальна артеріальна гіпертензія.

Дорослим пацієнтам приймати 1 таблетку Небілету[□] (5 мг небівололу) на добу, у разі можливості в один і той самий час. Препарат можна приймати 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. Небілет[□] 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 гідрохлоротіазиду.

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

Хворі з печінковою недостатністю. Досвід застосування препарату таким пацієнтам обмежений, тому небіволол протипоказаний.

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

Хронічна серцева недостатність.

Лікування хронічної серцевої недостатності слід починати з повільного титрування дози до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Таким хворим слід призначати препарат у випадку, якщо

спостерігається хронічна серцева недостатність без епізодів її гострої декомпенсації протягом останніх 6 тижнів. Лікар повинен мати досвід лікування серцевої недостатності. Хворі, які застосовують інші серцево-судинні засоби (діуретики, дигоксин, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II), повинні мати вже підбрану дозу цих ліків протягом останніх 2 тижнів, перш ніж розпочнеться їх лікування Небілетом. 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 хворий 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 досягнуто дозу можна поетапно знову зменшити або знову до неї повернутися. При посиленні симптомів серцевої недостатності або при непереносимості препарату у фазі його титрування дозу небівололу рекомендується спочатку зменшити або, у разі необхідності, негайно відмінити препарат (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 препарату необхідна, то дозу слід поетапно зменшити до двох разів на тиждень. Як правило, лікування хронічної серцевої недостатності небівололом є тривалим.

Хворі 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 препарату хворим на тяжку ниркову недостатність (рівень креатиніну сироватки ≥ 250 мкмоль/л) немає, тому застосування небівололу таким хворим не рекомендується.

Хворі з печінковою недостатністю. Хворим із печінковою недостатністю застосування небівололу протипоказано, через обмежений досвід застосування.

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.

Система органів	Часто (□ 1/100 до □/10)	Іноді (□ 1/1000 до □/100)	Дуже рідко (□ 1/10000)	Частота невідома
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 серця		Брадикардія, серцева недостатність, уповільнення АВ провідності/АВ блокада		

З боку судин		Артеріальна гіпотензія, посилення переміжної кульгавості		
З боку дихальних шляхів	Задишка	Бронхоспазм		
З боку травного 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 за типом пропронололу.

Хронічна серцева недостатність.

Відомості про побічні реакції у хворих на серцеву недостатність були отримані під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень, у ході яких 1067 хворих отримували небіволол та 1061 хворий – плацебо. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли пацієнти, які отримували небіволол, були брадикардія та запаморочення.

Побічні реакції, що хоча б потенційно пов'язані із застосуванням препарату, та такі, що розглядалися як характерні та значущі при лікуванні хронічної серцевої недостатності:

- посилення серцевої недостатності спостерігалось у 5,5 % хворих, які отримували небіволол, та у 5,2 % хворих, які отримували плацебо;
- ортостатична гіпотензія мала місце у 2,1 % хворих, які отримували небіволол, та у 1 % хворих, які отримували плацебо;
- непереносимість лікарського засобу спостерігалася у 1,6 % хворих, які отримували небіволол, та у 0,8 % хворих, які отримували плацебо;
- АВ-блокада I ступеня спостерігалася у 1,4 % хворих, які отримували небіволол, та у 0,9 % хворих, які отримували плацебо;
- набряки нижніх кінцівок мали місце у 1 % хворих, які отримували небіволол, та у 0,2 % хворих, які отримували плацебо.

Передозування.

При передозуванні β -адреноблокаторів спостерігаються: брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм, гостра серцева недостатність. Лікування передозування: промивання шлунка, призначення активованого вугілля та проносних засобів. Штучна вентиляція легень також може бути потрібна. 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. В резистентних випадках ізопреналін можна комбінувати з допаміном. Якщо вищезазначені заходи не допомагають, слід призначати глюкагон із розрахунку 50-100 мкг/кг, якщо потрібно – ін'єкцію можна повторити протягом 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.

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, то слід проводити спостереження за матково-плацентарним кровообігом та за ростом плода. При підтвердженні негативної дії необхідно розглянути питання про лікування альтернативними препаратами. За немовлям потрібно ретельно спостерігати і мати на увазі, що таких симптомів як гіпоглікемія та брадикардія можна очікувати протягом перших 3 діб. Під час лікування небівололом годувати груддю не рекомендується.

Діти.

Дослідження щодо застосування препарату дітям та підліткам не проводилися, тому для цієї вікової групи препарат не рекомендується.

Особливості застосування.

Загальними для блокаторів α -адренорецепторів є нижченаведені попередження і 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, які мають ішемічну хворобу серця, слід поступово, тобто протягом 1-2 тижнів. У разі необхідності, щоб запобігти загостренню захворювання, рекомендується одночасно починати лікування препаратом-замінником. Блокатори β -адренорецепторів можуть спричинити брадикардію. Якщо пульс у стані спокою знижується до 50-55 ударів за хвилину і/чи 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) хворих на стенокардію 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 з гіпотензивними засобами центральної дії не рекомендується взагалі. Небілет \square не впливає на вміст глюкози в крові у хворих на цукровий діабет. Незважаючи на це, необхідно бути обережним при застосуванні його для лікування хворих цієї категорії, оскільки небіволол може маскувати деякі ознаки гіпоглікемії, наприклад тахікардію та посилене серцебиття. Блокатори β -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, бо може посилитись констрикція дихальних шляхів. На початку лікування хронічної серцевої недостатності небівололом необхідне регулярне спостереження за хворим. Без нагальної потреби не слід різко припиняти лікування. Хворим на псоріаз в анамнезі призначати β -адреноблокатори слід тільки після того, як ситуація буде ретельно виважена. Блокатори β -адренорецепторів можуть підвищувати чутливість до алергенів і ступінь тяжкості анафілактичних реакцій. Препарат містить лактози моногідрат (141,75 мг в 1 таблетці), тому його не слід приймати хворим зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом в організмі лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Відповідні дослідження не проводились. Дослідження з фармакокінетики показали, що Небілет[®] не впливає на психомоторну функцію. Однак слід враховувати, що іноді можливі запаморочення та відчуття втоми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спільне застосування не рекомендується:

- а) з антиаритмічними препаратами I класу (хінідин, гідрохінідин, цибензолін, флекаїнід, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропафенон) – може посилитися дія на АВ-провідність та збільшитися негативний інотропний ефект;
- б) з антагоністами кальцію типу верапаміл/дилтіазем – негативна дія на АВ-провідність та скоротливість міокарда. Внутрішньовенне введення верапамілу хворим, які приймають β -адреноблокатори, може призвести до значної артеріальної гіпотензії та АВ-блокади;
- в) з гіпотензивними препаратами 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 зростання артеріального тиску (синдром відміни) може підвищуватись.

При одночасному застосуванні слід бути обережними:

- а) з антиаритмічними препаратами III класу (аміодарон) – може посилюватись вплив на АВ-провідність;
- б) з галогенованими леткими анестетиками – може пригнічувати рефлекторну тахікардію та підвищувати ризик артеріальної гіпотензії. Якщо хворий застосовує Небілет[®], то про це слід проінформувати анестезіолога;
- в) з інсуліном та пероральними антидіабетичними засобами – хоча Небілет[®] 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), аміфостином (додатковий протипухлинний засіб) – одночасне їх застосування з антигіпертензивними засобами може призвести до значного зниження артеріального тиску, тому дозу антигіпертензивних засобів потрібно відповідно відкоригувати.

При спільному застосуванні слід враховувати:

- а) глікозиди групи наперстянки – сповільнюється АВ-провідність, однак клінічні дослідження вказівок щодо цієї взаємодії не дали. Небіволол не впливає на кінетику дигоксину;
- б) антагоністи кальцію типу дигідропіридину (амлодипін, фелодипін, лацидипін, ніфедипін, нікардипін, німодипін, нітрендипін) – підвищується ризик артеріальної гіпотензії, а у хворих із серцевою недостатністю може погіршитися насосна функція шлуночків;
- в) антипсихотичні, антидепресанти (трициклічні антидепресанти, барбітурати, похідні фенотіазину) – може підвищуватись антигіпертензивна дія (принцип додавання ефектів);
- г) нестероїдні протизапальні засоби – не впливають на антигіпертензивну дію Небілету[®];
- 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 препарату:

- оскільки у процесі метаболізму небівололу бере участь ізофермент CYP2D6, то спільне застосування препаратів, що пригнічують цей фермент (пароксетин, флуоксетин, тіоридазин, хінідин), підвищує рівень небівололу у плазмі крові і таким чином підвищує ризик виникнення надмірної брадикардії та інших побічних реакцій;
- циметидин підвищує рівень небівололу у плазмі крові, але без зміни клінічної ефективності. Ранітидин не впливає на фармакокінетику небівололу;
- за умови, що Небілет[®] застосовують під час їди, а антацидний засіб – між прийомами їжі, ці препарати можна призначати разом;
- при спільному застосуванні небівололу та нікардипіну незначно підвищувались концентрації обох субстанцій у плазмі крові без зміни клінічної ефективності;

одночасне застосування алкоголю, фуросеміду або гідрохлоротіазиду не впливає на фармакокінетику небівололу;

– небіволол не впливає на фармакодинаміку та фармакокінетику варфарину.

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 хворих 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 хворих із 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 хворих, які отримували небіволол, встановлено зниження частоти випадків раптового летального наслідку.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому відбувається швидке всмоктування обох енантіомерів небівололу. На всмоктування небівололу їжа не впливає, тому його можна приймати незалежно від прийому їжі. Небіволол метаболізується у печінці, зокрема з утворенням активних гідроксиметаболітів. Метаболізація 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 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 метаболізації, дозування Небілету[®] потрібно встановлювати залежно від індивідуальних потреб пацієнта; особи з повільною метаболізацією потребують нижчих доз. В осіб зі швидкою метаболізацією значення періоду напіввиведення енантіомерів небівололу з плазми крові становлять у середньому 10 годин, а в осіб з повільною метаболізацією ці значення у 3-5 разів більші. Концентрації у плазмі, які становлять від 1 до 30 мг небівололу, пропорційні до дози. 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.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки майже білого кольору з хрестоподібною насічкою для поділу з одного боку.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Спеціальні умови зберігання не вимагаються. Лікарський засіб зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. 7 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній коробці; 14 таблеток у блістері, пф або по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А./
Menarini International Operations Luxembourg S.A.

Місцезнаходження.

1, Авеню де ла Гар, L-1611 Люксембург, Люксембург/
1, Avenue dela Gare, L-1611 Luxembourg

Виробники.

Виробництво «in bulk», контроль серій:

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Темпельхофер Вег 83, 12347 Берлін, Німеччина.

BERLIN-CHEMIE AG.

TempelhoferWeg 83, 12347 Berlin Germany

Пакування, контроль та випуск серій:

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина

BERLIN-CHEMIE AG.

Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany