

## **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 с плоской поверхностью со скошенными краями и двумя перпендикулярно-пересеченными чертами, белого или почти белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Селективные блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов. Код АТХ С07А В12.

## **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  $\beta_1$ -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  $\alpha$ -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  $\beta$ -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 неизменного 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.

## **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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -адреноблокаторов. Действующие вещества с  $\beta$ -адренергическим действием могут привести к беспрепятственной  $\alpha$ -адренергической активности симпатомиметиков с наличием как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -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 нитроглицерина незначительно повышались концентрации обеих субстанций в плазме крови без изменения клинической эффективности;

д) одновременное применение алкоголя, фуросемида или гидрохлортиазида не влияет на фармакокинетику небиволола;

- небиволол не влияет на фармакодинамику и фармакокинетику варфарина.

### **Особенности применения**

Общими для блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов являются нижеприведенные меры предосторожности.

Поддержание блокады  $\beta$ -адренорецепторов уменьшает риск нарушений сердечного ритма во время введения в наркоз и интубации. При подготовке к хирургическому вмешательству применение блокаторов  $\beta$ -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  $\beta$ -адренорецепторов не следует назначать, пока их состояние не станет стабильным. Прекращать терапию блокатором  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -адренорецепторов на проводимость; в) пациентов со стенокардией Принцметала вследствие беспрепятственной вазоконстрикции коронарных артерий, опосредованной через  $\alpha$ -адренорецепторы: блокаторы  $\beta$ -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  $\beta$ -адренорецепторов могут маскировать симптомы тахикардии при гиперфункции щитовидной железы. При внезапном прекращении терапии эти симптомы могут усилиться.

Пациентам с обструктивными заболеваниями дыхательных путей блокаторы  $\beta$ -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  $\beta$ -адреноблокаторы следует только после того, как ситуация будет тщательно взвешена. Блокаторы  $\beta$ -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.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с 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.

### **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.

### **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  $\geq 250$  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  $\beta$ -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 изопреналина гидрохлорида, начиная с дозы 5 мкг/мин, или добутамина, начиная с дозы 2,5 мкг/мин, до достижения ожидаемого эффекта. В резистентных случаях изопреналин 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  $\beta$ -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**

3 года.

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере; по 2 блистера в пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

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

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).