

## **Состав**

*действующее вещество:* nebivolol;

1 таблетка содержит небиволола 5 мг в форме небиволола гидрохлорида;

*вспомогательные вещества:* натрия кроскармеллоза, лактоза, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* белые или почти белые таблетки, формы четырехлистника клевера с одной стороны, выпуклые с другой стороны, с двумя перпендикулярно пересеченными насечками с обеих сторон.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Селективные блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов. Код АТХ С07А 12.

## **Фармакодинамика**

Небиволол представляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров: SRRR-небиволола (D-небиволол) и RSSS-небиволола (L-небиволол). Он объединяет две фармакологические свойства: благодаря D-энантиомера небиволол является конкурентным и селективным блокатором  $\beta_1$ -адренорецепторов, благодаря L-энантиомера он имеет мягкие вазодилатирующие свойства вследствие метаболического взаимодействия с L-аргинином / оксидом азота (NO).

При однократном и повторном применении небиволола уменьшается 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 длительном лечении сохраняется. В терапевтических дозах  $\alpha$ -адренергический антагонизм не наблюдается. Во время краткосрочного и длительного лечения небивололом у больных с артериальной гипертензией снижается системное сосудистое сопротивление. Несмотря на понижение частоты сердечных сокращений, уменьшения сердечного выброса в состоянии покоя и при нагрузке ограничено из-за увеличения ударного объема. Клиническое значение этого гемодинамической разницы по сравнению с другими блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов еще недостаточно изучено. У больных

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 смерти или госпитализации, связанной с сердечно-сосудистой патологией. Действие небиволола не зависит от возраста, пола или показателя фракции выброса левого желудочка. У больных, получавших небиволол, установлено снижение частоты случаев внезапного летального исхода.

## **Фармакокинетика**

После приема происходит быстрое всасывание обоих энантиомеров небиволола. На всасывание небиволола пища не влияет, поэтому его можно принимать независимо от приема пищи. Небиволол метаболизируется в печени, в частности с образованием активных гидроксиметаболитов. 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 в скорости метаболизма, дозировка небиволола нужно устанавливать в зависимости от индивидуальных потребностей пациента; лица с медленным метаболизмом требуют более низких доз. У лиц с быстрым метаболизмом период полувыведения энантиомеров небиволола из плазмы составляет в среднем 10 часов, а у лиц с медленным метаболизмом это значение в 3-5 раз больше. Концентрации небиволола в плазме пропорциональна дозе в диапазоне от 1 до 30 мг. 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 и средней степени тяжести - как дополнение к стандартным методам лечения для больных пожилого возраста ( $\geq 70$  лет).

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата. Печеночная недостаточность или ограничение функции печени. Острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок или эпизоды

декомпенсации сердечной недостаточности, требующие введения действующих веществ с положительным инотропным эффектом. Синдром слабости синусового узла, в том числе синоаурикулярная блокада, 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 в мин). Артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.), Тяжелые нарушения периферического кровообращения.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Не рекомендуется одновременное применение с антиаритмическими препаратами I группы (хинидин, гидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропafenон) - может усиливаться действие на АВ-проводимость и увеличиться отрицательный инотропный эффект; с антагонистами кальция типа верапамила / дилтиазема - негативное воздействие на AV-(AB) -проводимость и сократимость миокарда. Введение верапамила больным, принимающим  $\beta$ -адреноблокаторы, может привести к значительной артериальной гипотензии и АВ-блокады; с гипотензивными препаратами 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 окончанием применения  $\beta$ -адреноблокаторов, вероятность повышения артериального давления (синдром отмены) может увеличиваться.*

*Одновременно с  $\beta$ -адреноблокаторами следует с осторожностью принимать антиаритмические препараты II группы (амиодарон) - может усиливаться влияние на АВ-проводимость и галогенсодержащие летучие анестетики - может подавляться рефлексорная тахикардия и повышаться риск гипотензии. Если больной применяет небиволол, об этом следует проинформировать анестезиолога.*

*Инсулины и пероральные противодиабетические средства - хотя небиволол и не влияет на уровень глюкозы в крови, он может маскировать такие симптомы гипогликемии как тахикардия и усиленное сердцебиение.*

*Баклофен, амифостин - одновременное применение с гипотензивными, вероятно, увеличит падение кровяного давления, поэтому доза антигипертензивных препаратов должна быть скорректирована надлежащим образом.*

*При совместном применении следует учитывать, что гликозиды наперстянки замедляют АВ-проводимость, однако клинические исследования указаний на это взаимодействие не обнаружили. Небиволол не влияет на фармакокинетику дигоксина; антагонисты кальция типа дигидропиридина (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, нимодипин, нитрендипин) повышают риск артериальной гипотензии, а у больных с сердечной недостаточностью могут ухудшить насосную функцию желудочков; антипсихотические препараты, антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, барбитураты, производные фенотиазина) могут повышать гипотензивное действие (принцип добавления эффектов) нестероидные противовоспалительные средства не влияют на гипотензивное действие небиволола; симпатомиметики могут снижать антигипертензивное действие  $\beta$ -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 препарата.* Поскольку в процессе метаболизма небиволола принимает участие изофермент CYP2D6, то совместное применение препаратов, подавляющих этот фермент (пароксетин, флуоксетин, тиоридазин, хинидин), повышает уровень небиволола в плазме и, таким образом, повышает риск возникновения значительной брадикардии и других побочных реакций. Циметидин повышает уровень небиволола в плазме, но без изменения клинической эффективности. Ранитидин не влияет на фармакокинетику небиволола. При условии, что небиволол применяют во время еды, а антацидное средство - между приемами пищи, оба препарата можно назначать для одновременного применения. При совместном применении небиволола и нитроглицерина незначительно повышались концентрации обеих субстанций в плазме без изменения клинической эффективности. Одновременное применение алкоголя, фуросемида или гидрохлортиазида не влияет на фармакокинетику небиволола. Небиволол не влияет на фармакокинетику варфарина.

### **Особенности применения**

Общими для блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов являются следующие предупреждения и меры предосторожности.

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

применении отдельных анестетиков, вызывающих угнетение миокарда, таких как циклопропан, эфир или трихлорэтилен. Появление вагусных реакций у пациента можно предупредить с помощью 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 блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов пациентам с ишемической болезнью сердца, следует постепенно, то есть в течение 1-2 недель. При необходимости, чтобы предотвратить обострение заболевания, рекомендуется одновременно начинать лечение препаратом-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, дозу рекомендуют уменьшить.

Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов следует применять с осторожностью при лечении: а) пациентов с нарушениями периферического кровообращения (синдром Рейно, перемежающаяся хромота), поскольку может развиваться обострение указанных заболеваний; б) пациентов с АВ блокадой I степени в связи с негативным влиянием блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов на проводимость; в) больных стенокардией Принцметала вследствие беспрепятственной, опосредованной через  $\alpha$ -адренорецепторы вазоконстрикции коронарных артерий (блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов могут увеличивать частоту и длительность приступов стенокардии).

Небиволол не влияет на содержание глюкозы в крови у больных сахарным диабетом. Несмотря на это, необходимо быть осторожным при применении его для лечения больных этой категории, поскольку небиволол может маскировать некоторые симптомы 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, потому что может усилиться сдавление дыхательных путей.

Больным псориазом в анамнезе назначать  $\beta$ -адреноблокаторы только после того, как ситуация тщательно взвешена.

Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов могут повышать чувствительность к аллергенам и степень тяжести анафилактических реакций.

Данный препарат содержит лактозу, поэтому его не следует назначать больным с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

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

Не было проведено исследований по влиянию на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Фармакологические исследования показали, что небиволол не влияет на психомоторную функцию. Следует учитывать, что иногда могут возникать головокружение и усталость.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Небиволол имеет фармакологические эффекты, которые могут вызвать вредное воздействие на беременность, плод и новорожденного. В целом  $\beta$ -блокаторы уменьшают плацентарную перфузию, связанная с задержкой развития, внутриутробной смерти, аборт или преждевременных родов. Если лечение с  $\beta$ -блокаторами необходимо, селективные блокаторы  $\beta_1$ -адренорецепторов являются лучшими. Препарат следует назначать только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Если лечение небивололом необходимо, надо проводить наблюдения за маточно-плацентарного кровообращения и за ростом плода. При подтверждении негативного воздействия необходимо рассмотреть вопрос о лечении альтернативными препаратами. За младенцем надо тщательно наблюдать и иметь в виду, что такие симптомы как гипогликемия и брадикардия можно ожидать в течение первых 3 суток.

Исследования на животных показали, что небиволол выделяется в грудное молоко. Неизвестно, выделяется лекарственное средство в грудное молоко. Большинство  $\beta$ -блокаторов, особенно липофильные соединения, такие как небиволол и его активные метаболиты, выделяются в грудное молоко, хотя и в разной степени. Поэтому грудное вскармливание не рекомендуется при применении небиволола.

### **Способ применения и дозы**

Эссенциальная артериальная гипертензия. Для взрослых пациентов доза составляет 5 мг (1 таблетка) небиволола в сутки. Препарат можно принимать во время еды, желательно в одно и то же время. Гипотензивный эффект проявляется через 1-2 недели лечения, но иногда оптимальное действие наблюдается только через 4 недели. Небиволол Сандоз ® можно применять как для монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. К этому времени дополнительный гипотензивный эффект наблюдался только при его комбинации с 12,5-25 мг гидрохлоротиазида.

*Больные с почечной недостаточностью:* рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг.

*Больные с печеночной недостаточностью:* опыт применения препарата у таких пациентов ограничен, поэтому применение небиволола противопоказано.

*Больные пожилого возраста:* пациентов старше 65 лет рекомендуемая доза составляет 2,5 мг в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг. Опыт применения препарата у пациентов старше 75 лет ограничен, поэтому при назначении препарата таким больным нужны осторожность и тщательный контроль.

Хроническая сердечная недостаточность. Лечение хронической сердечной недостаточности начинают с медленного титрования дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Таким больным назначают в случае, если имеет место хроническая сердечная недостаточность без эпизодов ее острой декомпенсации в течение последних 6 недель. Врач должен иметь опыт лечения сердечной недостаточности. Больным, которым применяют другие сердечно-сосудистые средства (диуретики, дигоксин, ингибиторы АПФ (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II), следует иметь уже подобранную дозу этого лекарства в течение последних 2 недель, прежде чем начнется их лечения небивололом. Исходное титрования дозы следует проводить по нижеследующей 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 один раз в сутки (таблетку Небиволола Сандоз ® 5 мг можно разделить на 4 равные части). Максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг в сутки. В начале лечения и при каждом повышении дозы больному необходимо не менее 2 часов находиться под наблюдением опытного врача, чтобы удостовериться в том, что клиническое состояние остается стабильным (особенно это касается артериального давления, частоты сердечных сокращений, нарушение проводимости миокарда, а также усиление симптомов сердечной

недостаточности). При необходимости уже достигнутую дозу можно поэтапно вновь уменьшить или вновь к ней вернуться. При усилении симптомов сердечной недостаточности или при непереносимости препарата в фазе его титрования дозу небиволола рекомендуют сначала снизить или, в случае необходимости, немедленно его отменить (при появлении тяжелой артериальной гипотензии, усилении симптомов сердечной недостаточности с острым отеком легких, при появлении кардиогенного шока, симптоматической брадикардии или AV-блокады). Как правило, лечение хронической сердечной недостаточности небивололом является длительным. Лечение небивололом не следует прекращать внезапно, так как это может привести к усилению симптомов сердечной недостаточности. Если отмена препарата необходима, то дозу следует снижать поэтапно, уменьшая ее на половину в неделю.

*Больные с почечной недостаточностью:* при слабой и умеренной форме почечной недостаточности коррекция дозы не требуется, поскольку титрования дозы осуществляется в индивидуальном порядке. Опыт применения препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (креатинин сыворотки  $\geq 250$  мкмоль / л) ограничен, поэтому назначение небиволола таким больным не рекомендуется.

*Больные с печеночной недостаточностью:* опыт применения препарата у таких пациентов ограничен, поэтому небиволол противопоказан.

*Больные пожилого возраста:* поскольку титрования дозы осуществляется в индивидуальном порядке, коррекция дозы не требуется.

## **Дети**

Исследования по применению препарата детям и подросткам не проводились, поэтому для этой возрастной группы применять препарат не рекомендуется.

## **Передозировка**

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

*Лечение:* промывание желудка, прием активированного угля и слабительных средств. Рекомендуется контроль уровня глюкозы в крови. При необходимости проводится интенсивная терапия в условиях стационара: при брадикардии и повышенной ваготонии - введение атропина, при артериальной гипотензии и шока - введение плазмозаменителей и катехоламинов. Бета-блокирующее действие можно прекратить медленным внутривенным введением изопреналина гидрохлорида, начиная с дозы 5 мкг/мин, или добутамина, начиная с дозы 2,5

мкг/мин до достижения ожидаемого эффекта. В рефрактерных случаях изопреналин можно комбинировать с допамином. Если приведенные меры не помогают, назначают глюкагон из расчета 50 - 100 мкг/кг, если надо - инъекцию можно повторить в течение часа и, при необходимости, провести инфузию глюкагона из расчета 70 мкг/кг/ч. В экстремальных случаях проводится искусственная вентиляция легких и подключение искусственного водителя ритма.

## Побочные реакции

Побочные реакции при эссенциальной артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности приведены отдельно из-за разницы в заболеваниях, лежащие в основе этих состояний.

### *Эссенциальная артериальная гипертензия.*

<b>Система органов</b>	<b>Часто</b> ( <sup>3</sup> 1/100 до <1/10)	<b>Нечасто</b> ( <sup>3</sup> 1/1000 до <1/100)	<b>Редко</b> (<1/10 000)
Со стороны психики		Кошмарные сновидения, депрессия	
Со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение, парестезии		Синкопе
Со стороны органа зрения		Нарушение зрения	
Со стороны сердца		Брадикардия, сердечная недостаточность, замедление AV-проводимости / блокада	

Со стороны сосудов		Артериальная гипотензия, усиление перемежающейся хромоты	
Со стороны дыхательной системы	Одышка	Бронхоспазм	
Со стороны пищеварительного тракта	Запор, тошнота, диарея	Диспепсия, метеоризм, рвота	
Со стороны кожи		Зуд, эритематозная кожная сыпь	Ангионевротический отек, усиление псориаза
Со стороны половых органов		Импотенция	
Общие нарушения	Повышенная утомляемость, отеки		

Сообщалось об отдельных случаях крапивницы.

Кроме этого сообщалось о таких побочных реакциях, вызванных некоторыми  $\beta$ -адренорецепторов: галлюцинации, психозы, спутанность сознания, похолодание / цианоз конечностей, синдром Рейно, сухость слизистой оболочки глаза и токсичность по типу практолол.

*Хроническая сердечная недостаточность.* Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщали пациенты, которые получали небиволол, были брадикардия и головокружение. Следующие побочные реакции потенциально которые по меньшей мере связанные с применением небиволола, рассматривались в качестве характерных и значимых при лечении хронической сердечной недостаточности: усиление симптомов сердечной недостаточности ортостатическая гипотензия блокада I степени; отеки нижних конечностей, непереносимость препарата.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 9 (10x9) блистеров в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Салютас Фарма ГмбХ .

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

Отто-вон-Гюрике-алле 1, 39179, Барлебен, Германия.

**Источник инструкции**

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