

# ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ НЕБІВАЛ

## **Склад:**

діюча речовина: nebivolol;

1 таблетка містить небівололу гідрохлориду у перерахуванні на небіволол 5 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, полісорбат, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Селективні блокатори b-адренорецепторів. Код АТС С07А В12.

## **Клінічні характеристики.**

**Показання.** Есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність у якості доповнення до стандартних методів лікування у хворих старше 70 років.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Печінкова недостатність або порушення функції печінки, гостра серцева недостатність; артеріальна гіпотензія (систолический тиск менше 90 мм. рт. ст.); кардіогенний шок або епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення препаратів з позитивним іотропним ефектом; брадикардія (частота серцевих скорочень менше 60 уд/хв до початку лікування); синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоаурикулярна блокада; атріовентрикулярна блокада II-III ступеня (без штучного водія ритму); бронхіальна астма або бронхоспазм в анамнезі; нелікована феохромоцитома; метаболічний ацидоз; тяжкі порушення периферичного кровообігу.

**Спосіб застосування та дози.** Артеріальна гіпертензія. Дорослим пацієнтам приймати 1 таблетку (5 мг небівололу) на добу, по можливості в один і той самий час. Препарат можна приймати під час їди. Гіпотензивний ефект настає через 1-2 тижні лікування, але іноді оптимальна дія спостерігається лише через 4 тижні. Небівал можна застосовувати як для монотерапії, так і в комбінації з іншими гіпотензивними засобами. Додатковий гіпотензивний ефект спостерігався при його комбінації з 12,5-25 мг гідрохлоротіазиду.

**Хронічна серцева недостатність.** Лікування слід розпочинати з повільного титрування дози до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Таким хворим призначають препарат у випадку, якщо має місце хронічна серцева недостатність без епізодів її гострої декомпенсації протягом останніх 6 тижнів. Лікар повинен мати досвід лікування серцевої недостатності. Хворим, які застосовують інші серцево-судинні засоби (діуретики, дигоксин, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II), необхідно мати вже підбрану дозу цих ліків протягом останніх 2-ох тижнів, перш ніж розпочнеться їх лікування Небівалом. Початкове титрування дози слід проводити за нижченаведеною схемою, витримуючи при цьому інтервали від 1 до 2 тижнів і 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 має не менше 2 годин перебувати під наглядом досвідченого лікаря, щоб упевнитися в тому, що клінічний стан залишається стабільним (особливо це стосується артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, порушення провідності міокарда, а також посилення симптомів серцевої недостатності). При необхідності вже досягнуту 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 його відмінити (при появі тяжкої артеріальної гіпотензії, посиленні симптомів серцевої недостатності з гострим набряком легень, при появі кардіогенного шоку, симптоматичної брадикардії або АВ-блокади). Як правило, лікування хронічної серцевої недостатності небівололом є тривалим. Лікування небівололом не слід припиняти раптово, оскільки це може призвести до посилення симптомів серцевої недостатності. Якщо відміна препарату необхідна, то дозу слід знижувати поетапно, зменшуючи її на половину у тиждень.

*Хворі з нирковою недостатністю:* рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. При необхідності добову дозу можна збільшити до 5 мг.

*Хворі з печінковою недостатністю:* досвід застосування препарату таким пацієнтам обмежений, тому небіволол їм протипоказаний.

*Хворі літнього віку (старше 65 років):* оскільки титрування дози здійснюється в індивідуальному порядку, корекція дози не потрібна.

### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції за можливою частотою виникнення розподіляються на: поширені (від 1/100 до 1/10), непоширені (від 1/1000 до 1/100), дуже рідко (менше 1/10000).

#### Артеріальна гіпертензія.

*З боку серцево-судинної системи:* непоширені — брадикардія, артеріальна гіпотензія, посилення переміжної кульгавості, серцева недостатність, АВ блокада (або уповільнення АВ провідності), порушення ритму серця, кардіалгія.

*З боку нервової системи:* поширені — головний біль, запаморочення, парестезії; непоширені — «кошмарні» сновидіння, депресія; дуже рідко — синкопе.

*З боку травного тракту:* поширені — нудота, запор, діарея; непоширені — диспепсія, метеоризм, блювання.

*З боку шкіри:* непоширені — свербіж, еритематозний шкірний висип; дуже рідко — загострення псоріазу.

*З боку імунної системи:* частота невідома — ангіоневротичний набряк, реакції гіперчутливості.

*З боку системи дихання:* поширені — задишка; непоширені — бронхоспазм.

*Інші:* поширені — підвищена втомлюваність, набряки; непоширені — порушення зору, імпотенція. Також є повідомлення про такі побічні реакції, спричинені деякими адреноблокаторами: галюцинації, психози, сплутаність свідомості, похолодання/ціаноз кінцівок, синдром Рейно, сухість очей та окуло-мукокутанна токсичність за практололовим типом.

Хронічна серцева недостатність. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли

пацієнти, які отримували небіволол, були брадикардія та запаморочення.

Була інформація про наступні побічні реакції:

- а) посилення симптомів серцевої недостатності;
- б) ортостатична гіпотензія;
- в) АВ-блокада I ступеня;
- г) набряки нижніх кінцівок.

### ***Передозування.***

При передозуванні  $\beta$ -адреноблокаторів спостерігаються: брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм, гостра серцева недостатність. *Лікування передозування:* промивання шлунка, призначення активованого вугілля та проносних засобів. Рекомендується контроль рівня глюкози у крові. При необхідності проводиться інтенсивна терапія в умовах стаціонару. При брадикардії рекомендується введення атропіну чи метилатропіну. Лікування артеріальної гіпотензії та шоку слід проводити за допомогою плазми або плазмозамінників і, при необхідності, катехоламінів.  $\beta$ -блокуючу дію можна припинити повільним внутрішньовенним введенням ізопреналіну гідрохлориду, починаючи з дози 5 мкг/хв, або добутаміну, починаючи з дози 2,5 мкг/хв, до досягнення очікуваного ефекту. Якщо наведені заходи не допомагають, призначають глюкагон із розрахунку 50–100 мкг/кг, при необхідності ін'єкцію можна повторити протягом 1 години та провести внутрішньовенну інфузію глюкагону із розрахунку 70 мкг/кг/год. В екстремальних випадках проводиться штучна вентиляція легень та підключення штучного водія ритму.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Фармакологічні ефекти небівололу чинять негативну дію на вагітність, плід та немовля, тому його застосовують лише тоді, коли користь від застосування для матері 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 щодо альтернативного лікування. Необхідне ретельне спостереження за немовлям (слід враховувати, що такі симптоми як гіпоглікемію та брадикардію можна очікувати протягом перших 3 діб). Під час лікування небівололом годувати груддю не рекомендується.

### ***Діти.***

Дослідження щодо застосування препарату дітям не проводилися, тому цій віковій групі препарат призначати не рекомендується.

### ***Особливості застосування.***

*Анестезія.* Підтримування блокади  $\beta$ -адренорецепторів зменшує ризик порушень серцевого ритму під час введення у наркоз та інтубації. При підготовці до хірургічного втручання не менш, ніж за 24 години слід припинити застосування блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів. 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.

*Серце і судини.* Як правило, пацієнтам із нелікованою хронічною серцевою недостатністю блокатори β-адренорецепторів не слід призначати доти, поки їх стан не стане стабільним.

Припиняти терапію блокатором β-адренорецепторів пацієнтам з ішемічною хворобою серця слід поступово, тобто протягом 1–2 тижнів. При необхідності, щоб запобігти загостренню захворювання, рекомендується одночасно розпочинати лікування препаратом-замінником.

Блокатори β-адренорецепторів можуть спричиняти брадикардію. Якщо пульс у стані спокою знижується до 50–55 ударів за хвилину і/або у пацієнта розвиваються симптоми, що вказують на брадикардію, дозу рекомендується зменшити.

Блокатори β-адренорецепторів слід застосовувати з обережністю при лікуванні: а) пацієнтів з порушеннями периферичного кровообігу (синдром Рейно, переміжна кульгавість), оскільки може розвинутися 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, опосередкованої через α-адренорецептори вазоконстрикції коронарних артерій (блокатори β-адренорецепторів можуть збільшувати частоту і тривалість нападів стенокардії).

*Обмін речовин та ендокринна патологія.* Небівал не впливає на вміст глюкози у крові у хворих на цукровий діабет. Незважаючи на це, слід 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 раптового припиненні терапії ці симптоми можуть посилитися.

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

*Інше.* Перш ніж призначати блокатори β-адренорецепторів хворим на псоріаз в анамнезі, слід ретельно зважити співвідношення між можливим ризиком і користю від їх застосування. β-блокатори можуть підвищити чутливість до алергенів і ступінь тяжкості анафілактичних реакцій. Слід спостерігати за пацієнтами з хронічною серцевою недостатністю, відмінити препарат слід поступово.

Слід з обережністю застосовувати препарат при феохромоцитомі, міастенії, депресії.

Через недостатній досвід лікування препаратом пацієнтам віком старше 75 років слід застосовувати препарат під пильним наглядом лікаря.

Препарат містить лактозу, тому його не слід приймати хворим зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.*** Слід враховувати, що іноді на початку лікування препаратом може мати місце зниження артеріального тиску, запаморочення і відчуття втомлюваності. До з'ясування індивідуальної реакції пацієнта на препарат необхідно утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Препарат не можна застосовувати у комбінації з:

- флоктафеніном.  $\beta$ -блокатори можуть перешкоджати компенсаторним реакціям серцево-судинної системи, асоційованим з артеріальною гіпертензією чи шоком, що можуть бути викликані флоктафеніном;
- сультопридом. При сумісному застосуванні препаратів спостерігається підвищений ризик виникнення шлуночкової аритмії.

Спільне застосування не рекомендується:

- з антиаритмічними препаратами I групи (хінідин, гідрохінідин, цибензолін, флекаїнід, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропафенон) — може посилитися дія на АВ-провідність та збільшитися негативний ізотропний ефект;
- з антагоністами кальцію типу верапамілу/дилтіазему — негативна дія на АВ-провідність та скоротливість міокарда. Внутрішньовенне введення верапамілу хворим, які приймають  $\beta$ -адреноблокатори, може призвести до значної артеріальної гіпотензії та АВ блокади;
- з гіпотензивними препаратами центральної дії (клонідин, гуанфацин, моксонідин, метилдопа, рилменідин) — може призвести до посилення серцевої недостатності внаслідок зменшення частоти серцевих скорочень, ударного об'єму та вазодилатації. При раптовій відміні, зокрема перед закінченням застосування  $\beta$ -адреноблокаторів, вірогідність збільшення артеріального тиску (синдром відміни) може підвищуватися.

При одночасному застосуванні необхідна обережність:

- з антиаритмічними препаратами III класу (аміодарон) — може посилюватися вплив на АВ-провідність;
- з галогенованими леткими анестетиками — може пригнічувати рефлексорну тахікардію та підвищувати ризик артеріальної гіпотензії. Якщо хворий застосовує Небівал, то про це слід проінформувати анестезіолога;
- з інсуліном та пероральними антидіабетичними засобами — препарат не впливає на рівень глюкози у крові, але він може маскувати такі симптоми гіпоглікемії, як тахікардія та посилене серцебиття.
- з баклофеном і аміфостином — одночасне застосування сприяє загостренню артеріальної гіпотензії, дозу гіпотензивних препаратів слід зменшити.

При одночасному застосуванні слід враховувати:

- глікозиди групи наперстянки — сповільнюється АВ-провідність, однак дослідження вказівок на цю взаємодію не виявили. Небіволол не впливає на кінетику дигоксину;
- антагоністи кальцію на зразок дигідропіридину (амлодипін, фелодипін, лацидипін, ніфедипін, нікардипін, німодипін, нітрендипін) — підвищується ризик артеріальної гіпотензії, а у хворих із серцевою недостатністю може погіршитися насосна функція шлуночків;
- антипсихотичні, антидепресанти (трициклічні антидепресанти, барбітурати, похідні фенотіазину) — може підвищуватися антигіпертензивна дія (адитивна дія);
- нестероїдні протизапальні засоби — не впливають на антигіпертензивну дію небіволулу;
- симпатоміметики — можуть знижувати антигіпертензивну дію  $\beta$ -адреноблокаторів. Діючі речовини з  $\beta$ -адренергічною дією можуть призвести до безперешкодної  $\alpha$ -адренергічної активності симпатоміметиків з наявністю як  $\alpha$ - так і  $\beta$ -адренергічних ефектів (небезпека розвитку артеріальної гіпертензії, тяжкої брадикардії та серцевої блокади).

Взаємодії, зумовлені фармакокінетикою препарату:

- оскільки у процесі метаболізму небіволулу бере участь ізофермент CYP2D6, то спільне

застосування препаратів, що пригнічують цей фермент (пароксетин, флуоксетин, тіоридазин, хінідин, декстрометорфан або інші сполуки з подібним метаболічним шляхом), підвищують рівень небівололу у плазмі крові і, таким чином, підвищують ризик виникнення значної 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 Небівал застосовують під час їди, а антацидні засоби — між прийомами їжі, обидва препарати можна призначати разом;
- при спільному застосуванні небівололу та нікардипіну незначно підвищувалися концентрації обох речовин у плазмі крові без зміни клінічної ефективності;
- одночасне застосування алкоголю, фуросеміду або гідрохлоротіазиду не впливає на фармакокінетику небівололу;
- небіволол не впливає на 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  $\beta_1$ -адренорецепторів;
- завдяки L-енантіомеру він чинить незначну вазодилатуючу дію 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  $\alpha$ -адренергічний антагонізм не спостерігається. Під час короткотермінового 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 обмежено з причини збільшення ударного об'єму. Клінічне значення цієї гемодинамічної різниці порівняно з іншими блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів ще недостатньо вивчене. У хворих з артеріальною гіпертензією небіволол підвищує реакцію судин на ацетилхолін, опосередковану монооксидом азоту; у пацієнтів з дисфункцією ендотелія ця реакція знижена. Застосування небівололу в якості доповнення до стандартної терапії хронічної серцевої недостатності зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка або без такої суттєво подовжувало час до настання смерті 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 раптової смерті.

*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. Біодоступність перорально застосованого 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 Небівалу слід встановлювати залежно від індивідуальних потреб пацієнта; особи з повільним метаболізмом потребують нижчих 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, які становлять від 1

до 30 мг небівололу, пропорційні до дози. Вік людини на фармакокінетику небівололу не впливає. Через 1 тиждень після застосування 38% дози виводиться з сечею та 48% — з фекаліями. Виведення незміненого небівололу з сечею становить менше 0,5% від дози.

**Фармацевтичні характеристики.**

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

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

