

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

Небіволол САНДОЗ® (Nebivolol SANDOZ®)

Склад:

діюча речовина: neбиволол

1 таблетка містить небівололу 5 мг у формі небівололу гідрохлориду;

допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзянийцелюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, 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 у якості доповнення до стандартних методів лікування у хворих літнього віку ≥ 70 років.

Противоказання.

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, атріовентрикулярна 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 на хв). Артеріальна гіпотензія (систоличний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст.), тяжкі порушення периферичного кровообігу.

Спосіб застосування та дози.

Есенціальна артеріальна гіпертензія. Для дорослих пацієнтів доза складає 5 мг (1 таблетка) небівололу на добу. Препарат можна приймати під час їжі, бажано в один і той же самий час. Гіпотензивний ефект проявляється через 1 - 2 тижні лікування, але іноді оптимальна дія спостерігається лише через 4 тижні. Небіволол САНДОЗ® 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. За необхідності добову дозу можна збільшити до 5 мг.

Хворі з печінковою недостатністю: досвід застосування препарату у таких пацієнтів обмежений, тому застосування небівололу протипоказано.

Хворі літнього віку: для пацієнтів старше 65 років рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. За необхідності добову дозу можна збільшити до 5 мг. Досвід застосування препарату у пацієнтів старше 75 років обмежений, тому при призначенні препарату таким хворим потрібні обережність та ретельний контроль.

Хронічна серцева недостатність. Лікування хронічної серцевої недостатності розпочинають із 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, яким застосовують інші серцево-судинні засоби (діуретики, дигоксин, інгібітори

ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II), слід мати вже підібрану дозу цих ліків протягом останніх 2 тижнів, перш ніж розпочнеться їх лікування небівололом. 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 один раз на добу (таблетку Небівололу САНДО[®] 5 мг можна розподілити на 4 рівні частини). Максимальна рекомендована доза становить 10 мг на добу. На початку лікування та при кожному підвищенні дози хворому необхідно 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). За необхідності вже досягнуту дозу можна поетапно знову зменшити або знову до неї повернутися. При посиленні симптомів серцевої недостатності або при непереносимості препарату в фазі його титрування дозу небівололу рекомендують спочатку понизити 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 атріовентрикулярної 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 понижувати поетапно, зменшуючи її на половину в тиждень.

Хворі з нирковою недостатністю: при слабкій та помірній формі ниркової недостатності корекція дози не потрібна, оскільки титрування дози здійснюється в індивідуальному порядку. Досвід застосування препарату у пацієнтів з тяжкою формою ниркової недостатності (креатинін сироватки ≥ 250 мкмоль/л) обмежений, тому призначення небівололу таким хворим не рекомендується.

Хворі з печінковою недостатністю: досвід застосування препарату у таких пацієнтів обмежений, тому небіволол протипоказаний.

Хворі літнього віку: оскільки титрування дози здійснюється в індивідуальному порядку, корекція дози не потрібна.

Побічні реакції.

Побічні реакції при есенціальній артеріальній гіпертензії та при хронічній серцевій недостатності наведені окремо через різницю в захворюваннях, що лежать в основі цих станів.

Есенціальна артеріальна гіпертензія.

Система органів	Часто (□ 1/100 до □ 1/10)	Іноді (□ 1/1000 до □ 1/100)	Дуже рідко (□ 1/10 000)
З боку психіки		Жахливі сновидіння, депресія	
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення, парестезії		Синкопе
З боку органа зору		Порушення зору	
З боку серця		Брадикардія, серцева недостатність, уповільнення атріовентрикулярної провідності/атріовентрикулярна блокада	
З боку судин		Артеріальна гіпотензія, посилення переміжної кульгавості	
З боку дихальної системи	Задишка	Бронхоспазм	

З боку травного тракту	Запор, нудота, діарея	Диспепсія, метеоризм, блювання	Ангіоневротичний набряк, посилення псоріазу
З боку шкіри		Свербіж, еритематозний шкірний висип	
З боку статевих органів		Імпотенція	
Загальні порушення	Підвищена втомлюваність, набряки		

Крім цього повідомлялося про такі побічні реакції, спричинені деяким β -адреноблокаторами: галюцинації, психози, сплутаність свідомості, похолодання/ціаноз кінцівок, синдром Рейно, сухість слизової оболонки ока.

Хронічна серцева недостатність. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли пацієнти, які отримували небіволол, були брадикардія та запаморочення. Повідомлялося про наступні побічні реакції, хоч би потенційно пов'язані із застосуванням небівололу, які розглядалися в якості характерних і значущих при лікуванні хронічної серцевої недостатності: а) посилення симптомів серцевої недостатності; б) ортостатична гіпотензія; в) атріовентрикулярна блокада I ступеня; г) набряки нижніх кінцівок.

Передозування.

Симптоми: брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм, гостра серцева недостатність. **Лікування:** промивання шлунка, призначення активованого вугілля та проносних засобів. Рекомендується контроль рівня глюкози в крові. За необхідності проводиться інтенсивна терапія в умовах стаціонару: при брадикардії та підвищеній ваготонії – введення атропіну, при артеріальній гіпотензії та шоку – внутрішньовенне введення плазмозамінників та катехоламінів. Бета-блокуючу дію можна припинити повільним внутрішньовенним введенням ізопреналіну гідрохлориду, розпочинаючи з дози 5 мкг/хв, або добутаміну, розпочинаючи з дози 2,5 мкг/хв до досягнення очікуваного ефекту. Якщо наведені заходи не допомагають, призначають глюкагон із розрахунку 50 - 100 мкг/кг, якщо треба – ін'єкцію можна повторити протягом години та, за необхідності, провести внутрішньовенну інфузію глюкагону з розрахунку 70 мкг/кг/год. В екстремальних випадках проводиться штучна вентиляція легень та підключення штучного водія ритму.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат слід призначати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Якщо лікування небівололом необхідне, треба проводити спостереження за матково-плацентарним кровообігом та за ростом плода. При підтвердженні негативної дії необхідно розглянути питання про лікування альтернативними препаратами. За немовлям треба ретельно спостерігати і мати на увазі, що такі симптоми як гіпоглікемія та брадикардія можна очікувати протягом перших 3 діб. Під час лікування небівололом слід припинити годування груддю.

Діти.

Дослідження щодо застосування препарату дітям і підліткам не проводились, тому для цієї вікової групи застосовувати препарат не рекомендується.

Особливості застосування.

Загальними для блокаторів β -адренорецепторів є наступні попередження і застережні заходи. Підтримування блокади β -адренорецепторів зменшує ризик порушень серцевого ритму під час інтубації і введення у наркоз. При підготовці до хірургічного втручання не менше ніж за 24 години слід припинити застосування блокаторів β -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.

Як правило, пацієнтам із нелікованою хронічною серцевою недостатністю блокатори β -адренорецепторів не слід призначати доки їх стан не стане стабільним.

Припиняти терапію блокаторами β -адренорецепторів пацієнтам з ішемічною хворобою серця, слід поступово, тобто протягом 1 - 2 тижнів. За необхідності, щоб запобігти загостренню захворювання, рекомендується одночасно починати лікування препаратом-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, дозу рекомендують 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 Принцметалла внаслідок безперешкодної, опосередкованої через α -адренорецептори вазоконстрикції коронарних артерій (блокатори β -адренорецепторів можуть збільшувати частоту і тривалість нападів стенокардії).

Небіволол 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 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, бо може посилитись констрикція дихальних шляхів.

Хворим на псоріаз в анамнезі призначати β -адреноблокатори тільки після того, як ситуація ретельно виважена.

Блокатори β -адренорецепторів можуть підвищувати чутливість до алергенів і ступінь тяжкості анафілактичних реакцій.

Даний препарат містить лактозу, тому його не слід призначати 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.

До з'ясування індивідуальної реакції на препарат рекомендується дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом або роботі зі складними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не рекомендується одночасне застосування з антиаритмічними препаратами I групи (хінідин, гідрохінідин, цибензолін, флекаїнід, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропафенон) – може посилитися дія на АВ-провідність та збільшитися негативний інотропний ефект; з антагоністами кальцію типу верапамілу /дилтіазему – 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; 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 підвищення артеріального тиску (синдром відміни) може збільшуватись.

Одночасно з β -адреноблокаторами слід з обережністю приймати антиаритмічні препарати II групи (аміодарон) – може посилюватись вплив на АВ-провідність та галогенвісні леткі анестетики – може пригнічуватись рефлекторна тахікардія та підвищуватись ризик гіпотензії. Якщо хворий застосовує небіволол, про це слід поінформувати анестезіолога.

Інсуліни та пероральні антидіабетичні засоби – хоча небіволол і не впливає на рівень глюкози в крові, він може маскувати такі симптоми гіпоглікемії як тахікардія та посилене серцебиття.

При сумісному застосуванні слід враховувати, що глікозиди групи наперстянки сповільнюють АВ-провідність, однак клінічні дослідження вказівок на цю взаємодію не виявили. Небіволол не впливає на

кінетику дигоксину; антагоністи кальцію типу дигідропіридину (амлодипін, фелодипін, лацидипін, ніфедипін, німодипін, нітрендипін) підвищують ризик артеріальної гіпотензії, а у хворих із серцевою недостатністю можуть погіршити насосну функцію шлуночків антипсихотичні препарати, антидепресанти (трициклічні антидепресанти, барбітурати, похідні фенотіазину) можуть підвищувати антигіпертензивну дію (принцип додавання ефектів); нестероїдні протизапальні засоби не впливають на антигіпертензивну дію небівололу; 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, обумовлені фармакокінетикою препарату. Оскільки в процесі метаболізму небівололу бере участь ізофермент CYP2D6, то спільне застосування препаратів, що пригнічують цей фермент (пароксетин, флуоксетин, тіорідазин, хінідин), підвищує рівень небівололу в плазмі і, таким чином, підвищує ризик виникнення значної брадикардії та інших побічних реакцій. Циметидин підвищує рівень небівололу в плазмі, але без зміни клінічної ефективності. Ранітидин не впливає на фармакокінетику небівололу. За умови, що небіволол застосовують під час їжі, а антацидний засіб – між прийомами їжі, обидва препарати можна призначати для одночасного застосування. При сумісному застосуванні небівололу та нікардипіну незначно підвищувались концентрації обох субстанцій у плазмі 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 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 зменшується 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 короткотермінового та тривалого лікування небівололом у хворих з артеріальною гіпертензією знижується системний судинний опір. Незважаючи на пониження частоти серцевих скорочень, зменшення серцевого викиду в стані спокою та при навантаженні обмежене через збільшення ударного об'єму. Клінічне значення цієї гемодинамічної різниці у порівнянні 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 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 раптового летального кінця.

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 в печінці, зокрема з утворенням активних гідроксиметаболітів. 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 у швидкості метаболізму, дозування небівололу потрібно 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 становить в середньому 10 годин, а в осіб з повільним метаболізмом це значення є у 3 - 5 разів більшим. Концентрації небівололу у плазмі пропорційні дозі в діапазоні від 1 до 30 мг. 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: білі або майже білі круглі таблетки з фаскою, чотирьохсекційні, з двома перпендикулярнопересіченими рисками з одного боку.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25°C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 2 (10 x 2), або по 3 (10 x 3), або по 6 (10 x 6), або по 9 (10 x 9) блістерів в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина

Місцезнаходження.

Отто-вон-Гюріке-Аллеє 1, 39179, Барлебен, Німеччина *(пакування, тестування, випуск серії)*;

Дізельштрассе 5, 70839 Герлінген, Баден-Вюртемберг, Німеччина *(пакування, тестування, випуск серії)*.