

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## НЕБІВОЛОЛ-ТЕВА (NEBIVOLOL-TEVA)

### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить 5 мг небівололу у вигляді небівололу гідрохлориду;

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Селективні блокатори  $\beta$ -адренорецепторів.

Код АТС С07А В12.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність, як доповнення до стандартних методів лікування хворих літнього віку (понад 70 років).

#### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату.

Печінкова недостатність або порушення функції печінки.

Гостра серцева недостатність, кардіогенний шок або епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин з позитивним ізотропним 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 < 60 ударів за хвилину). Артеріальна гіпотензія (систоличний артеріальний тиск < 90 мм рт. ст.).

Тяжкі порушення периферичного кровообігу.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Застосовують внутрішньо запиваючи достатньою кількістю рідини незалежно від прийому їжі.

Есенціальна артеріальна гіпертензія Дорослим пацієнтам рекомендовано приймати 1 таблетку (5 мг небівололу) на добу, за можливості в один і той самий час.

Оптимальний гіпотензивний ефект виявляється через 1-2 тижні лікування, але іноді оптимальна дія спостерігається лише через 4 тижні. Небіволол-Тева можна застосовувати як монотерапію, так і в комбінації з іншими гіпотензивними засобами. Дотепер додатковий гіпотензивний ефект спостерігався тільки при його комбінації з 12,5-25 мг гідрохлоротіазиду.

Хворі літнього віку (> 65 років) застосовують початкову дозу 2,5 мг на добу. За необхідності добову дозу збільшують до 5 мг. Однак, оскільки досвід застосування препарату пацієнтами віком від 75 років недостатній, лікування хворих цієї вікової категорії потрібно проводити з підвищеною пересторогою і під наглядом лікаря

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 таким пацієнтам обмежений, тому застосовувати небіволол протипоказано.

Хронічна серцева недостатність. Початок лікування хронічної серцевої недостатності із застосуванням небівололу вимагає регулярного моніторингу стану хворого.

Лікування хронічної серцевої недостатності повинно починатися з повільного титрування дози до досягнення оптимальної підтримуючої індивідуальної дози. Таким хворим призначають препарат у випадку хронічної серцевої недостатності без епізодів її гострої декомпенсації протягом останніх 6 тижнів. Лікар повинен мати досвід лікування хронічної серцевої недостатності. Хворі, яким застосовують інші серцево-судинні засоби (діуретики, дигоксин, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II), повинні мати вже підбрану дозу цих ліків протягом останніх 2 тижнів, перш ніж розпочнеться їх лікування Небітредом. 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 1 раз на добу можна збільшити до 5 мг 1 раз на добу, а надалі – до 10 мг 1 раз на добу. Максимальна рекомендована добова доза становить 10 мг небівололу. На початку лікування та при кожному підвищенні дози хворий повинен не менше 2 годин перебувати під наглядом досвідченого лікаря, щоб впевнитися 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 у фазі його титрування дозу небівололу рекомендують спочатку знизити або, у разі необхідності, негайно його відмінити (при появі тяжкої артеріальної іпотензії, 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 необхідно припинити прийом препарату, дозу слід знижувати поетапно, щотижня зменшуючи її на половину.

*Хворі літнього віку (> 65 років):* коригування дози не потрібно, оскільки титрування до максимальної дози, яку переносить пацієнт, здійснюється індивідуально.

*Хворі з нирковою недостатністю:* коригування дози не потрібно, оскільки титрування до максимальної дози, яку переносить пацієнт, здійснюється індивідуально. Досвід призначення препарату пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (рівень креатиніну в сироватці крові  $\geq 250$  мкмоль/л) відсутній. Тому таким пацієнтам не рекомендовано призначати небіволол.

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

### ***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.

Частота випадків побічної дії визначається так: часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); дуже рідко ( $\geq 1/10\ 000$ ); невідомо (не може бути оцінено внаслідок відсутності даних).

#### Есенціальна артеріальна гіпертензія.

*З боку психіки*

Нечасто: жахливі сновидіння депресія.

*З боку нервової системи*

Часто: головний біль, запаморочення, парестезії

Дуже рідко: неприємність.

*З боку органів зору*

Нечасто: порушення зору.

*З боку дихальної системи*

Часто: задишка

Нечасто: бронхоспазм.

*З боку травного тракту*

Часто: запор, нудота, діарея

Нечасто: диспепсія, метеоризм, блювання.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини*

Нечасто: свербіж, еритематозне висипання.

Дуже рідко:загострення псоріазу.

Невідомо: кропив'янка.

*З боку серцево-судинної системи*

Нечасто:брадикардія, серцева недостатність, уповільнення АВ-провідності/АВ-блокада,артеріальна гіпотензія, переміжна кульгавість

*Загальні порушення і реакції в місці введення*

Часто: підвищена втомлюваність, набряки

*З боку імунної системи*

Невідомо:ангіоневротичний набряк, підвищена чутливість

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз*

Нечасто: імпотенція.

Крім цього, повідомлялось про такі побічні реакції, спричинені деякими  $\beta$ -адреноблокаторами: галюцинації, психози, сплутаність свідомості, похолодіння/ціаноз кінцівок, синдром Рейно, сухість очей та токсичне ураження слизової оболонки очей за типом практололу.

Хронічна серцева недостатність. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли пацієнти, які отримували небіволол, були брадикардія та запаморочення. Зареєстровано такі побічні реакції (що можуть бути пов'язані з прийомом препарату), що вважаються особливо частими при лікуванні хронічної серцевої недостатності: посилення симптомів серцевої недостатності; ортостатична гіпотензія; АВ-блокада I ступеня; набряки нижніх кінцівок;непереносимість лікарського засобу

### ***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 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-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. Якщо потрібно, ін'єкцію можна повторити протягом години та, за необхідності, провести внутрішньовенну інфузію глюкагону з розрахунку 70 мкг/кг/год. В екстремальних випадках проводять штучну вентиляцію легень та підключення штучного водія ритму.

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

Фармакологічні властивості небівололу можуть зумовлювати негативний вплив на перебіг вагітності, плід та немовля, тому його застосовують лише тоді, коли користь від застосування переважає потенційний ризик для плода. Загалом блокатори бета-адренорецепторів зменшують плацентарне кровопостачання, у зв'язку з чим можлива затримка розвитку, внутрішньоутробна смерть, переривання вагітності або передчасні пологи.

Якщо лікування небівололом необхідне, то потрібно проводити спостереження за матково-плацентарним кровообігом та за ростом плода. При підтвердженні негативного впливу препарату на плід необхідно розглянути питання про лікування альтернативними препаратами. За немовлям необхідно ретельно спостерігати і мати на увазі, що такі симптоми, як гіпоглікемія та брадикардія, можна очікувати протягом перших 3 діб.

Дослідження на тваринах виявили, що небіволол виділяється в грудне молоко. Невідомо, чи виділяється цей препарат у грудне молоко людини. Більшість бета-блокаторів, особливо ліпофільні сполуки, такі як небіволол та його активні метаболіти, виділяються у грудне молоко, хоча в різній кількості. Таким чином, під час лікування небівололом годувати груддю не рекомендується.

### ***Діти.***

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

## ***Особливості застосування.***

### Анестезія

Загальними для блокаторів  $\alpha$ -адренорецепторів є нижченаведені попередження і застережні заходи. Підтримування блокади  $\beta$ -адренорецепторів зменшує ризик порушень серцевого ритму під час введення наркозу та інтубації. При підготовці до хірургічного втручання не менше 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.

### Серцево-судинна система

Як правило, пацієнтам із нелікованою хронічною серцевою недостатністю блокатори  $\beta$ -адренорецепторів не слід призначати до стабілізації стану.

Припиняти терапію блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів пацієнтам, які мають ішемічну хворобу серця, слід поступово, протягом 1-2 тижнів. За необхідності, щоб запобігти загостренню захворювання, рекомендується одночасно розпочати замісну терапію.

Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть спричинити брадикардію. Якщо пульс у стані спокою знижується до 50-55 ударів за хвилину та/або у пацієнта розвиваються симптоми, які вказують на брадикардію, то дозу необхідно зменшити.

Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів слід застосовувати з обережністю при лікуванні:

– пацієнтів з порушеннями периферичного кровообігу (синдром Рейно, переміжна кульгавість) внаслідок потенційного загострення зазначених захворювань;

– пацієнтів з АВ-блокадою I ступеня у зв'язку з негативним впливом блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів на серцеву провідність;

– хворих на стенокардію Принцметала внаслідок безперешкодної, опосередкованої через  $\alpha$ -адренорецептори вазоконстрикції коронарних артерій (блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть збільшувати частоту і тривалість нападів стенокардії).

### Обмін речовин та ендокринна система

Небітрэнд не впливає на вміст глюкози в крові у хворих на цукровий діабет. Однак препарат слід застосовувати з обережністю таким хворим, оскільки небіволол може маскувати деякі ознаки гіпоглікемії, наприклад тахікардію та посилене серцебиття. Блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів можуть маскувати симптоми тахікардії при гіпертиреозидизмі. При раптовому припиненні терапії ці симптоми можуть посилитися.

### Система дихання

Пацієнтам із хронічними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів блокатори  $\beta$ -адренорецепторів слід застосовувати з обережністю через можливе посилення констрикції дихальних шляхів.

### Інше

Хворим з наявністю в анамнезі псоріазу  $\beta$ -адреноблокатори застосовують тільки після ретельної оцінки співвідношення можливого ризику і очікуваної користі.

Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть підвищувати чутливість до алергенів і ступінь тяжкості анафілактичних реакцій.

Даний препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати хворим зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактози Лаппа чи порушенням всмоктування глюкози та галактози.

## ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Жодних досліджень впливу небівололу на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами не проводилося. Дослідження фармакодинаміки виявили, що небіволол не впливає на психомоторну функцію. При керуванні автотранспортом чи роботі з іншими механізмами слід враховувати, що іноді при застосуванні препарату можуть виникати запаморочення і відчуття втоми.

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

### *Фармакодинамічні взаємодії*

Нижченаведені форми взаємодії стосуються всіх бета-адренергічних антагоністів цілому.

### Протипоказані комбінації

*Флоктафенін (НПЗП)*: бета-блокатори можуть перешкоджати компенсаторним реакціям серцево-судинної системи, що асоційовані з артеріальною гіпотензією чи шоком, які можуть бути причинені флоктафеніном.  
*Сультоприд*: небіволол не слід застосовувати сумісно з сультопридом, оскільки при цьому підвищується ризик виникнення шлуночкової аритмії.

### Нерекомендовані комбінації

*Антиаритмічні засоби 1 ряду (квінідин, гідроквінідин, цибензолін, флекаїнід, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропafenон)*: можливе посилення АВ-провідності й збільшення негативного інотропного ефекту.

*Блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, дилтіазем)*: негативний вплив на АВ-провідність і частоту серцевих скорочень. Внутрішньовенне введення верапамілу пацієнтам, які отримують терапію блокаторами бета-адренорецепторів, може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії та АВ-блокади.

*Антигіпертензивні препарати центральної дії (клонідин, гуанфацин, моксонідин, метилдопа, рилменідин)*: супутнє застосування антигіпертензивних засобів центральної дії з небівололом може погіршувати симптоми серцевої недостатності внаслідок зниження центрального симпатоміметичного тону (зменшення частоти серцевих скорочень і серцевого викиду, вазодилатація). Раптова відміна препарату, особливо до припинення застосування блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, може підвищити ризик виникнення рикошетної гіпертензії.

### Комбінації, що вимагають підвищеної обережності

*Антиаритмічні препарати 3 ряду (аміодарон)*: можливе посилення АВ-провідності.

*Анестетики-летючі галогени*: сумісне застосування блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів з анестетиками може послаблювати рефлекторну тахікардію й підвищувати ризик виникнення артеріальної гіпотензії. Як загальне правило, раптового припинення терапії  $\beta$ -блокаторами слід уникати. Слід повідомити анестезіолога, якщо пацієнт приймає небіволол.

*Інсулін і пероральні гіпоглікемічні препарати*: незважаючи на те, що небіволол не впливає на рівень глюкози, одночасне застосування може маскувати симптоми гіпоглікемії (такі як посилене серцебиття, тахікардія).

*Баклофен, аміфостин*: сумісне застосування з гіпотензивними засобами ймовірно, посилює ефект падіння артеріального тиску; з огляду на це дозу гіпотензивних препаратів потрібно відповідним чином скоригувати.

### Комбінації, що вимагають оцінки співвідношення ризик-користь при застосуванні

*Глікозиди наперстянки*: одночасне застосування препаратів може викликати сповільнення АВ-провідності. Клінічні дослідження небівололу не виявили жодних клінічних доказів взаємодії. Небіволол не впливає на кінетику дигоксину.

*Антагоністи кальцію дигідропіридинового типу (амлодипін, фелодипін, лацидипін, ніфедипін, нікардипін, німодипін, нітрендипін)*: одночасне застосування таких препаратів підвищує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, а також послаблення насосної функції шлуночків у пацієнтів із серцевою недостатністю.

*Антипсихотичні препарати, антидепресанти (трициклічні і антидепресанти, барбітурати та похідні фенотіазину) органічні нітрати, а також інші гіпотензивні засоби*: при одночасному застосуванні може посилюватися гіпотензивна дія  $\beta$ -блокаторів (адитивний ефект).

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)*: не зменшують гіпотензивну дію небівололу.

*Симпатоміметичні засоби*: при сумісному застосуванні можуть протидіяти активності бета-адреноблокаторів. Блокатори бета-адренорецепторів можуть призвести до безперешкодної альфа-адренергічної активності симпатотонічних засобів як з альфа-адренергічною, так і з бета-адренергічною дією (ризик розвитку артеріальної гіпертензії, тяжкої брадикардії, блокади серця).

### Фармакокінетична взаємодія

Оскільки в метаболізмі небівололу бере участь ізофермент CYP2D6, то супутнє медикаментозне лікування інгібіторами цього ізоферменту, такими як пароксетин, флуоксетин, тіорідазин, квінідин, може призводити до підвищення рівня небівололу в плазмі крові, результатом чого може бути брадикардія та побічні реакції. Супутнє застосування циметидину підвищує рівень небівололу у плазмі крові без зміни клінічних ефектів. Одночасне застосування ранітидину не впливає на фармакокінетику небівололу. Небіволол можна застосовувати разом з антацидними препаратами за умови, що небіволол приймають разом з їжею, а антацидні засоби – в періоди між прийомами їжі.

Застосування небівололу разом з нікардипіном зумовлює незначне підвищення концентрації обох препаратів у плазмі крові без зміни клінічного ефекту. Одночасне застосування з алкоголем, фуросемідом або гідрохлоротіазидом не впливає на фармакокінетику препарату. 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 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 у 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 короткострокового та тривалого лікування небівололом у хворих з артеріальною гіпертензією знижується системний судинний опір. Незважаючи на зниження частоти серцевих скорочень, зменшення серцевого викиду в стані спокою та при навантаженні обмежене з причини збільшення ударного об'єму. Клінічне значення цієї гемодинамічної різниці порівняно з такою при застосуванні інших блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів ще недостатньо вивчене. У хворих з 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 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 раптової смерті.

*Фармакокінетика.* Після перорального прийому відбувається швидке всмоктування обох енантіомерів небівололу. Прийом їжі не впливає на всмоктування небівололу, тому його можна приймати незалежно від їди. 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 швидкості метаболізму, дозування Небігренду 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 ці значення у 3-5 разів вищі. Концентрації у плазмі, які становлять від 1 до 30 мг небівололу, пропорційні дозі. Вік не впливає на фармакокінетику небівололу. Через тиждень після введення 38 % дози виводиться із сечею та 48 % – з калом. Виведення незміненого небівололу із сечею становить менше 0,5 % від дози.

Стан рівноважної концентрації в плазмі крові небівололу у більшості пацієнтів (особи з прискореним метаболізмом) досягається протягом 24 годин, а гідроксиметаболітів – через декілька днів.

Обидва енантіомери зв'язуються з білками плазми крові, переважно з альбуміном. Зв'язування з білками плазми крові SRRR-небівололу становить 98,1 %, RSSS-небівололу – 97,9 %.

### **Фармацевтичні характеристики.**

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі двоопуклі таблетки білого або майже білого кольору діаметром майже 9,7 мм з хрестоподібною насічкою з одного боку та рівні з іншого.

*Термін придатності.* 3 роки.

*Умови зберігання.* Зберігати у недоступному для дітей місці. Препарат не потребує спеціальних умов зберігання.

**Упаковка.** По 7 таблеток у блістері, по 4 блістери в коробці. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ Фармацевтичний завод ТЕВА.

**Місцезнаходження.** Н-4042 Дебрецен, вул. Паллагі 13, Угорщина