

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Небиволол-АЛСИ, 5 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: небиволол.

Каждая таблетка содержит 5,45 мг небиволола гидрохлорида, что соответствует 5,00 мг небиволола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, с крестообразной риской с одной стороны и с фаской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лекарственный препарат Невиволол-АЛСИ показан к применению у взрослых пациентов.

- Артериальная гипертензия;
- Стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования***Артериальная гипертензия***

Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Антигипертензивный эффект развивается через 1–2 недели, в ряде случаев оптимальный эффект достигается лишь спустя 4 недели. Невиволол можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. До сих пор дополнительный антигипертензивный эффект наблюдался только при комбинации небиволола 5 мг с 12,5–25 мг гидрохлоротиазида.

Пациенты с почечной недостаточностью

Рекомендованная начальная доза у пациентов с почечной недостаточностью составляет 2,5 мг небиволола (1/2 таблетки препарата Небиволол-АЛСИ) в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг небиволола (1 таблетка однократно).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данные о применении небиволола у пациентов с печеночной недостаточностью или нарушением функции печени ограничены. Поэтому применение небиволола у этих пациентов противопоказано.

Пожилые пациенты

У пациентов старше 65 лет рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг небиволола (1/2 таблетки Небиволол-АЛСИ) ежедневно. При необходимости доза может быть увеличена до 5 мг небиволола (1 таблетка препарата Небиволол-АЛСИ). Однако, учитывая недостаточный опыт применения небиволола у пациентов старше 75 лет, следует проявлять осторожность и проводить тщательное обследование таких пациентов.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. У пациентов с ХСН в начале лечения небивололом не должно быть эпизодов острой сердечной недостаточности в течение последних 6 недель. Лечащий врач должен иметь достаточный опыт лечения пациентов с ХСН.

У пациентов, получающих терапию сердечно-сосудистыми препаратами, включая диуретики и/или дигоксин и/или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или антагонисты рецепторов ангиотензина II, оптимальные дозы данных лекарственных препаратов должны быть подобраны в течение 2 недель до начала терапии небивололом.

В начале лечения подбор дозы небиволола необходимо осуществлять медленно, с интервалом от 1 до 2 недель между каждым последующим увеличением дозы в зависимости от переносимости пациентом каждой дозы. Подбор дозы необходимо осуществлять по следующей схеме: доза, составляющая 1,25 мг небиволола (1/4 таблетки препарата Небиволол-АЛСИ) 1 раз в сутки, может быть увеличена сначала до 2,5–5 мг небиволола (1/2–1 таблетка препарата Небиволол-АЛСИ) 1 раз в сутки, а затем до 10 мг небиволола (2 таблетки препарата Небиволол-АЛСИ) 1 раз в сутки.

Максимальная суточная доза составляет 10 мг небиволола.

В начале лечения и при каждом последующем увеличении дозы пациенту следует не менее 2-х часов находиться под наблюдением врача, чтобы убедиться, что клиническое состояние

остается стабильным (особенно: артериальное давление (АД), число сердечных сокращений (ЧСС)), отсутствуют нарушения проводимости и симптомы декомпенсации ХСН).

Из-за возникновения нежелательных реакций не всем пациентам удастся достичь максимальной рекомендованной дозы небиволола. При необходимости уже достигнутую дозу можно ступенчато снизить и по возможности вновь к ней вернуться.

В период титрования дозы небиволола, в случае ухудшения течения ХСН или при непереносимости препарата, рекомендуется сначала снизить дозу небиволола или при необходимости (при появлении тяжелой артериальной гипотонии, прогрессировании симптомов сердечной недостаточности с развитием острого отека легких, кардиогенного шока, симптомной брадикардии или атриовентрикулярной блокады (АВ блокады)) немедленно его отменить.

Лечение небивололом стабильной ХСН является, как правило, длительным.

Не рекомендуется резкая отмена терапии небивололом, так как это может привести к ухудшению течения сердечной недостаточности. Если отмена препарата необходима, то дозу следует снижать поэтапно, уменьшая ее в два раза с интервалом в одну неделю.

Пациенты с почечной недостаточностью

Специальной коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 89–30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) не требуется, так как титрация до максимальной переносимой дозы осуществляется индивидуально. Опыта применения препарата у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) нет. Поэтому применение препарата Небиволол-АЛСИ у этих пациентов не рекомендуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данные о применении небиволола у пациентов с печеночной недостаточностью или нарушением функции печени ограничены. Поэтому применение препарата Небиволол-АЛСИ у этих пациентов противопоказано.

Пожилые пациенты

Специальной коррекции дозы у данной возрастной категории не требуется, так как титрация до максимальной переносимой дозы осуществляется индивидуально.

Дети

Безопасность и эффективность небиволола у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Препарат Небиволол-АЛСИ принимают внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости.

Таблетку 5 мг можно разделить на 4 равные части по крестообразной риске.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к небивололу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени;
- острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием);
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт.ст.);
- синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду;
- атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора);
- брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии);
- нелеченая феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;
- бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе;
- тяжелые нарушения периферического кровообращения;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены);
- период грудного вскармливания;
- одновременное применение с флоктафенином, сультопридом (см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Лекарственный препарат Небиволол-АЛСИ следует применять с осторожностью при:

- почечной недостаточности тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);
- сахарном диабете;
- гиперфункции щитовидной железы;

- аллергических заболеваниях в анамнезе, псориазе;
- хронической обструктивной болезни легких;
- облитерирующих заболеваниях периферических сосудов (перебегающая хромота, синдром Рейно);
- атриовентрикулярной блокаде I степени;
- стенокардии Принцметала;
- возрасте старше 75 лет;
- артериальной гипотензии;
- феохромоцитоме (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов);
- хирургических вмешательствах и общей анестезии;
- проведении десенсибилизирующей терапии;
- беременности.

Прекращение терапии или «синдром отмены»

Не следует резко прерывать лечение небивололом без крайней необходимости. Следует соблюдать особую осторожность при необходимости прекращения терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), так как отмечалось утяжеление приступов стенокардии, развитие инфаркта миокарда и возникновение желудочковых аритмий у пациентов с ИБС при внезапном прекращении приема бета-адреноблокаторов. Если прекращение лечения необходимо, то дозу небиволола следует снижать постепенно в течение 1–2 недель. В случае значительного утяжеления стенокардии или развития острого коронарного синдрома следует временно возобновить прием небиволола.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Контроль АД и ЧСС в начале приема препарата должен быть ежедневным. Как и другие бета-адреноблокаторы, небиволол может вызывать удлинение интервала PQ на электрокардиограмме (ЭКГ). Следует с осторожностью применять небиволол у пациентов с атриовентрикулярной блокадой I степени, нарушениями проводимости сердца, синкопальными состояниями в анамнезе. Одновременное применение небиволола с лекарственными препаратами, способными удлинять интервал PQ на ЭКГ, возможно только в том случае, если ожидаемая польза для пациента перевешивает возможный риск развития или утяжеления нарушений проводимости сердца.

Вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала)

Неселективные бета-адреноблокаторы могут увеличивать частоту и продолжительность ангинозных приступов у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардией Принцметала), вследствие опосредованной альфа-рецепторами вазоконстрикции коронарной

артерии. Кардиоселективные бета₁-адреноблокаторы при вазоспастической стенокардии следует применять с осторожностью.

Брадикардия

Бета-адреноблокаторы могут вызывать брадикардию. При урежении ЧСС в покое менее 50–55 уд/мин следует уменьшить дозу или прекратить прием небиволола.

Заболевания периферических сосудов

Осторожность необходима при применении небиволола у пациентов с заболеваниями периферических сосудов (в том числе с синдромом Рейно), поскольку бета-адреноблокаторы могут усиливать симптомы артериальной недостаточности.

Декомпенсированная ХСН

Бета-адреноблокаторы не должны применяться при декомпенсированной ХСН до тех пор, пока состояние пациента не стабилизируется. Небиволол можно применять для терапии стабильной ХСН легкой и средней степени тяжести одновременно с тиазидными диуретиками, дигоксином, ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II).

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Пациентам с бронхоспастическими заболеваниями можно назначать кардиоселективные бета₁-адреноблокаторы в случае непереносимости и/или неэффективности других гипотензивных средств.

Бета-адреноблокаторы следует применять с осторожностью у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, поскольку может усиливаться бронхоспазм. У пациентов с предрасположенностью к бронхоспазму при приеме бета-адреноблокаторов может развиваться одышка в результате повышения сопротивления дыхательных путей. Необходимо тщательное наблюдение за такими пациентами в начале лечения и при увеличении дозы препарата, а также снижение дозы небиволола при появлении начальных признаков бронхоспазма. Перед началом лечения рекомендуется проводить исследование функции внешнего дыхания у пациентов с наличием в анамнезе бронхолегочных заболеваний.

У курильщиков эффективность бета-адреноблокаторов ниже, чем у некурящих.

Сахарный диабет

Небиволол не влияет на концентрацию глюкозы в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при лечении этих пациентов, поскольку небиволол может маскировать определенные симптомы гипогликемии (например, тахикардию), вызванные применением гипогликемических средств для приема внутрь и инсулина.

У пациентов с лабильным течением сахарного диабета и наличием в анамнезе эпизодов спонтанной гипогликемии применение бета-адреноблокаторов может привести к ухудшению

контроля гликемии и увеличению времени восстановления после гипогликемии. В таком случае может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств для приема внутрь и инсулина. Такой эффект обычно возникал на фоне лечения неселективными бета-адреноблокаторами и менее вероятен при применении кардиоселективных бета₁-адреноблокаторов (таких, как небиволол).

Тиреотоксикоз

При гиперфункции щитовидной железы бета-адреноблокаторы могут маскировать тахикардию и уменьшать выраженность симптомов тиреотоксикоза. Резкая отмена препарата может вызвать обострение симптомов заболевания и развитие тиреотоксического криза.

Феохромоцитома

Пациентам с феохромоцитомой до начала применения любого бета-адреноблокатора (в том числе небиволола) необходимо назначить альфа-адреноблокатор.

Общие хирургические вмешательства и общая анестезия

При необходимости проведения хирургических вмешательств следует предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает бета-адреноблокаторы (риск лекарственных взаимодействий с развитием брадиаритмий и артериальной гипотензии). На фоне приема небиволола следует с осторожностью применять средства для наркоза, угнетающие сократимость миокарда. Для общей анестезии рекомендуется применение препаратов с минимально отрицательным инотропным действием.

Рекомендуется без явной необходимости не прекращать прием небиволола в периоперационном периоде (так как блокада бета-адренорецепторов снижает риск возникновения аритмий во время вводного наркоза и интубации трахеи). В случае необходимости прерывания лечения небивололом перед проведением хирургического вмешательства, препарат следует отменить не менее чем за 24 ч до операции.

Реакции повышенной чувствительности

Бета-адреноблокаторы могут повысить чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций/реакций гиперчувствительности. Применение обычных терапевтических доз эпинефрина (адреналина) на фоне приема бета-адреноблокаторов не всегда приводит к достижению желаемого клинического эффекта. Таким образом, необходимо соблюдать осторожность при назначении бета-адреноблокаторов пациентам с тяжелыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе или проходящим курс десенсибилизации.

Псориаз

При решении вопроса о применении небиволола у пациентов с псориазом следует тщательно соотнести предполагаемую пользу от применения препарата и возможный риск обострения течения псориаза.

Контактные линзы

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне применения бета-адреноблокаторов возможно снижение продукции слезной жидкости.

Доклинические исследования с использованием стандартных методик не выявили генотоксического и канцерогенного действия у человека.

Вспомогательные вещества

Препарат Небиволол-АЛСИ содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные комбинации

Флоктафенин

Бета-адреноблокаторы могут препятствовать компенсаторным реакциям сердечно-сосудистой системы в ответ на артериальную гипотензию или шок, которые могут быть вызваны флоктафенином.

Сультоприд

Небиволол не следует назначать одновременно с сультопридом, поскольку существует повышенный риск возникновения желудочковой аритмии, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Нерекомендованные комбинации

При одновременном применении небиволола с антиаритмическими средствами I класса (например, хинидин, гидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон) возможно удлинение времени атриовентрикулярного проведения и усиление отрицательного инотропного действия.

При одновременном применении бета-адреноблокаторов с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК) (например, верапамил, дилтиазем) усиливается отрицательное действие на сократимость и АВ-проводимость. Внутривенное введение верапамила одновременно с бета-адреноблокатором может приводить к тяжелой артериальной гипотензии и АВ-блокаде.

При одновременном применении с гипотензивными средствами центрального действия (например, клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин) возможно ухудшение

течения ХСН за счет снижения центрального симпатического тонуса (снижение ЧСС и сердечного выброса, вазодилатация). Резкая отмена, особенно в случае предыдущего отказа от терапии бета-блокаторами может увеличить риск развития «рикошетной» артериальной гипертензии.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

При одновременном применении небиволола с антиаритмическими средствами III класса (например, амиодарон) может наблюдаться удлинение времени АВ-проведения. Одновременное применение небиволола и лекарственных средств для общей анестезии может вызывать подавление рефлекторной тахикардии и увеличивать риск развития артериальной гипотензии. Общим правилом является необходимость избегать резкой отмены бета-адреноблокаторов. Анестезиолог должен быть проинформирован о приеме пациентом препарата.

При одновременном применении небиволола с инсулином и гипогликемическими средствами для приема внутрь небиволол не влияет на концентрацию глюкозы, однако может маскировать симптомы гипогликемии (ощущение «сердцебиения», тахикардия).

При одновременном применении небиволола с баклофеном (миорелаксант) и амифостином (antineoplastic препарат) возможно снижение артериального давления, что требует соответствующей коррекции дозы небиволола.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

При одновременном применении небиволола и сердечных гликозидов возможно увеличение времени АВ-проведения. В клинических исследованиях не получено данных о наличии взаимодействия двух препаратов. Небиволол не влияет на фармакокинетику дигоксина.

При одновременном применении небиволола с БМКК дигидропиридинового ряда (например, амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин) возможно увеличение риска развития артериальной гипотензии и снижение сократимости левого желудочка у пациентов с ХСН.

При одновременном применении небиволола с трициклическими антидепрессантами, барбитуратами, производными фенотиазина может усиливаться антигипертензивное действие (аддитивный эффект).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) не влияют на антигипертензивное действие небиволола.

Симпатомиметические средства могут снижать эффективность бета-адреноблокаторов. Бета-адреномиметики могут вести к неограниченной альфа-адренергической активности симпатомиметических агентов с альфа- и бета-адренергическими эффектами (риск развития артериальной гипертензии, тяжелой брадикардии и остановки сердца).

Фармакокинетическое взаимодействие

При одновременном применении небиволола с лекарственными средствами, ингибирующими обратный захват серотонина, или другими средствами, биотрансформирующимися с участием изофермента CYP2D6 (например, пароксетин, флуоксетин, тиоридазин и хинидин), концентрация небиволола в плазме крови увеличивается и метаболизм небиволола замедляется, что может приводить к развитию выраженной брадикардии и нежелательных реакций (НР).

При одновременном применении небиволола с финголимодом возможно потенцирование отрицательного хронотропного эффекта бета-адреноблокаторов и развитие выраженной брадикардии. При необходимости одновременного применения следует соблюдать особую осторожность.

При одновременном применении небиволола с циметидином концентрация небиволола в плазме крови увеличивается без влияния на терапевтический эффект.

Одновременное применение небиволола и ранитидина не влияет на фармакокинетические параметры небиволола. Небиволол принимают во время еды, а антацидное средство – между приемами пищи, таким образом, препараты можно применять одновременно.

При одновременном применении небиволола с никардипином концентрации активных веществ в плазме крови несколько увеличиваются, однако не влияют на терапевтический эффект.

Одновременный прием небиволола и этанола, фуросемида или гидрохлоротиазида не влияет на фармакокинетику небиволола.

Небиволол не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина.

Дети

Исследования взаимодействия проведены у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Небиволол обладает фармакологическими свойствами способными оказывать негативное влияние на течение беременности и/или плод/новорожденного. Для всех препаратов из класса бета-адреноблокаторов характерно снижение плацентарного кровотока, что ассоциируется с увеличением частоты случаев задержки развития плода, внутриутробной смерти, выкидышей или преждевременных родов. Возможно также развитие таких нежелательных реакций, как гипогликемия и брадикардия у плода или новорожденного (предположительно в течение первых трех дней). В случае необходимости проведения терапии бета-адреноблокаторами отдается предпочтение бета₁-селективным препаратам. Небиволол не должен применяться во время беременности. При беременности небиволол назначают только по жизненно важным

показаниям, когда польза для матери превышает возможный риск для плода или новорожденного. Если лечение небивололом необходимо, то нужно проводить наблюдение за маточно-плацентарным кровотоком и ростом плода. В случае отрицательного влияния на течение беременности и плод должна быть рассмотрена возможность альтернативной терапии. Должен проводиться тщательный мониторинг состояния новорожденного. Появления симптомов гипогликемии и брадикардии обычно можно ожидать в течение первых 3-х дней жизни.

Лактация

Исследования на животных показали, что небиволол выделяется с грудным молоком. Данные о том, выделяется ли препарат с грудным молоком у человека, отсутствуют. Большинство бета-блокаторов, в особенности липофильные соединения, такие как небиволол и его активные метаболиты, в той или иной степени проникают в грудное молоко. Риск для новорожденных или грудных детей установить невозможно. Поэтому матери, принимающие небиволол, должны прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Небиволол не оказывал влияния на фертильность крыс, однако при использовании доз, в 19 раз превышающих максимальную рекомендованную дозу для человека, отмечалось неблагоприятное воздействие на репродуктивные органы самцов и самок крыс и мышей. Влияние небиволола на фертильность человека не установлено.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения препаратом следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, другими механизмами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций в связи с вероятностью развития таких нежелательных реакций как головокружение и повышенная утомляемость.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Возможные нежелательные реакции приведены ниже в соответствии с классификацией словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и частотой их возникновения в порядке убывания: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, $<1/10$), нечасто ($>1/1000$, $<1/100$), редко ($>1/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (по имеющимся данным оценка невозможна).

Нарушения со стороны иммунной системы:

Частота неизвестна: ангионевротический отек, гиперчувствительность.

Психические нарушения:

Нечасто: депрессия, "кошмарные" сновидения.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головная боль, головокружение, парестезия.

Очень редко: обморок.

Нарушения со стороны органа зрения:

Нечасто: нарушение зрения.

Нарушения со стороны сердца:

Нечасто: брадикардия, сердечная недостаточность, замедление АВ-проводимости.

Нарушения со стороны сосудов:

Нечасто: выраженное снижение АД, обострение перемежающейся хромоты.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: одышка.

Нечасто: бронхоспазм.

Желудочно-кишечные нарушения:

Часто: тошнота, запор, диарея.

Нечасто: диспепсия, метеоризм, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто: кожный зуд, кожная сыпь эритематозного характера.

Очень редко: усугубление течения псориаза.

Частота неизвестна: крапивница.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

Нечасто: эректильная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Часто: повышенная утомляемость, отеки.

При применении некоторых бета-адреноблокаторов могут наблюдаться следующие НР: психозы, галлюцинации, спутанность сознания, похолодание/цианоз конечностей, синдром Рейно, синдром «сухого глаза», окуло-мукотанный синдром по практололовому типу.

Хроническая сердечная недостаточность

Данные о НР у пациентов с ХСН получены в результате плацебо-контролируемого клинического исследования с участием 1067 пациентов, получавших небиволол и 1061 пациента, получавших плацебо. По результатам исследования НР возникли у 449 пациентов, получавших небиволол (42,1 %), и 334 пациентов, получавших плацебо (31,5 %). Наиболее

частые НР на фоне терапии небивололом по результатам исследования: брадикардия и головокружение, возникшие суммарно у 11 % пациентов. Среди пациентов, получавших плацебо, частота вышеописанных НР была 2 % и 7 % соответственно. Другие НР, возможно имеющие связь с применением небиволола, относящиеся к лечению ХСН, зарегистрированные по результатам исследования: декомпенсация ХСН, ортостатическая гипотензия, непереносимость препарата, АВ-блокада I степени, отеки нижних конечностей.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Данные о передозировке препарата отсутствуют.

Симптомы

Симптомы передозировки бета-адреноблокаторов: выраженное снижение АД, синусовая брадикардия, бронхоспазм и острая сердечная недостаточность.

Лечение

В случае передозировки или развития реакции гиперчувствительности следует обеспечить постоянное наблюдение за пациентом в условиях палаты интенсивной терапии.

Рекомендуется контроль концентрации глюкозы в плазме крови. Для предотвращения дальнейшего всасывания препарата из желудочно-кишечного тракта необходимо промывание желудка, прием активированного угля и слабительного средства. Может потребоваться искусственная вентиляция легких. При брадикардии или выраженной ваготонии следует вводить внутривенно (в/в) 0,5–2 мг атропина. При АВ-блокаде (II–III ст.) рекомендуется в/в введение бета-адреномиметиков, при их неэффективности следует рассмотреть вопрос об установке электрокардиостимулятора. При выраженном снижении АД и шоке рекомендовано

внутривенное введение плазмозамещающих растворов и, при необходимости, катехоламинов.

В случае отсутствия желаемого эффекта – внутривенное введение глюкагона из расчета 50–100 мкг/кг массы тела. При сердечной недостаточности лечение начинают с введения сердечных гликозидов и диуретиков, при отсутствии эффекта целесообразно введение допамина, добутамина или вазодилаторов. При бронхоспазме применяют бронходилататоры, такие как ингаляционные бета₂-адреномиметики короткого действия и/или аминофиллин. Небиволол, вероятно, не будет выводиться при гемодиализе в связи с высокой степенью связывания с белками плазмы крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: бета-адреноблокаторы; селективные бета-адреноблокаторы.

Код АТХ: C07AB12

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Небиволол представляет собой рацемат двух энантиомеров: SRRR-небиволола (D-небиволол) и RSSS-небиволола (L-небиволол), сочетающий два фармакологических действия:

- D-небиволол является конкурентным и селективным блокатором бета₁-адренорецепторов;
- L-небиволол оказывает мягкое сосудорасширяющее действие, связанное с влиянием на систему L-аргинин/оксид азота, и модулирует высвобождение вазодилатирующего фактора оксида азота (NO) из эндотелия сосудов.

Однократный и многократный прием небиволола снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) в покое и при физической нагрузке как у пациентов с нормальным АД, так и у пациентов с артериальной гипертензией. Антигипертензивный эффект сохраняется при длительном лечении.

В терапевтических дозах небиволол не обладает альфа-адренергическим антагонизмом. Во время краткосрочной и длительной терапии небивололом у пациентов с артериальной гипертензией отмечается снижение общего периферического сопротивления. Несмотря на уменьшение ЧСС, снижение сердечного выброса в покое и при физической нагрузке может быть ограничено из-за увеличения ударного объема.

У пациентов с артериальной гипертензией небиволол увеличивает NO-зависимый сосудистый ответ на ацетилхолин, который снижен у пациентов с эндотелиальной дисфункцией.

В плацебо-контролируемом исследовании по изучению заболеваемости и смертности у 2128 пациентов старше 70 лет (средний возраст составлял 75,2 года) со стабильным течением хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной или сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (среднее значение ФВ ЛЖ: $36 \pm 12,3$ % со следующим

распределением: ФВ <35 % у 56 % пациентов, ФВ между 35 % и 45 % у 25 % пациентов и ФВ больше, чем 45 % у 19 % пациентов), наблюдаемых в среднем в течение 20 месяцев, небиволол, добавленный к стандартной терапии, значительно увеличивал время до возникновения случаев смерти или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (первичная конечная точка для оценки эффективности) со снижением относительного риска на 14 % (снижение абсолютного риска составило 4,2 %). Снижение относительного риска отмечалось после 6 месяцев лечения и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения (средняя продолжительность 18 месяцев). Эффективность небиволола в изучаемой популяции не зависела от возраста, пола и ФВ ЛЖ. Снижение смертности от всех причин не достигло статистической значимости по сравнению с плацебо (абсолютное снижение 2,3 %).

Выявлено снижение случаев внезапной смерти у пациентов, получавших небиволол по сравнению с плацебо (4,1 % и 6,6 % соответственно, снижение относительного риска составило 38 %).

Эксперименты *in vitro* и *in vivo* на животных показали, что небиволол не обладает внутренней симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующим эффектом в фармакологических дозах.

У здоровых добровольцев небиволол не оказывает существенного влияния на переносимость физических нагрузок.

Имеющиеся доклинические и клинические данные не выявили негативного влияния небиволола на эректильную функцию у пациентов с артериальной гипертензией.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь небиволол быстро всасывается. Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию, поэтому небиволол можно принимать независимо от приема пищи. Биодоступность небиволола после приема внутрь составляет в среднем 12 % у пациентов с «быстрым» метаболизмом (эффект «первого прохождения») и бывает почти полной у пациентов с «медленным» метаболизмом.

Распределение

В плазме крови оба энантиомера небиволола преимущественно связываются с альбумином. Связывание с белками плазмы крови составляет для D-небиволола – 98,1 %, для L-небиволола – 97,9 %. В равновесном состоянии и при одинаковых дозах максимальная концентрация неизмененного небиволола в плазме крови у пациентов с «медленным» метаболизмом приблизительно в 23 раза выше, чем у пациентов с «быстрым» метаболизмом. При совместном учете концентраций неизмененного небиволола и его активных метаболитов в плазме крови различие в максимальных концентрациях между «быстрыми» и «медленными»

метаболизаторами составляет 1,3–1,4 раза. С учетом различий в скорости метаболизма доза препарата должна подбираться индивидуально: у пациентов с «медленным» метаболизмом могут применяться более низкие дозы.

Элиминация

Небиволол активно метаболизируется, частично с образованием активных гидроксиметаболитов путем алициклического и ароматического гидроксирования, частичного N-дезалкилирования и глюкуронирования, кроме того, образуются глюкурониды гидроксиметаболитов.

Через неделю после применения небиволола 38 % дозы выводится почками, 48 % – через кишечник. Выведение неизмененного небиволола через почки составляет менее 0,5 % от дозы препарата, принятого внутрь. Период полувыведения ($T_{1/2}$) у пациентов с «быстрым» метаболизмом: гидроксиметаболитов – 24 ч, энантиомеров небиволола – 10 ч; у пациентов с «медленным» метаболизмом: гидроксиметаболитов – 48 ч, энантиомеров небиволола – 30–50 ч. У пациентов с «быстрым» метаболизмом плазменный уровень RSSS – энантиомеров (L-небиволола) несколько выше, чем SRRR – энантиомеров (D-небиволола). У пациентов с «медленным» метаболизмом эта разница еще больше.

Равновесная концентрация небиволола в плазме крови у большинства пациентов с «быстрым» метаболизмом достигается в течение 24 ч, а для гидроксиметаболитов – через несколько суток. Плазменные концентрации пропорциональны дозам от 1 мг до 30 мг. Возраст пациента не влияет на фармакокинетику препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Гипромеллоза

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Полисорбат-80

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АЛСИ Фарма»

Адрес: 125009, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Арбат, ул. Воздвиженка, д. 4/7, стр. 2, помещ. 1/1

Телефон: +7 495 787 70 55

Адрес эл. почты: info@alsi.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Небиволол-АЛСИ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.