

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

НЕБИВОЛОЛ АВЕКСИМА, 5 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: небиволол.

Каждая таблетка содержит 5 мг небиволола (в виде гидрохлорида).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской или крестообразной риской.

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

Препарат НЕБИВОЛОЛ АВЕКСИМА показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС): профилактика приступов стенокардии напряжения;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).

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

Средняя суточная доза составляет 2,5-5 мг (1/2-1 таблетка по 5 мг) 1 раз в сутки. Оптимальный антигипертензивный эффект достигается через 1-2 недели лечения, в отдельных случаях - через 4 недели.

При необходимости дозу можно увеличить до максимальной суточной дозы 10 мг.

Возможно применение препарата в монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными средствами.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Лечение стабильной ХСН необходимо начинать с постепенного повышения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. У пациентов не должно быть приступов острой сердечной недостаточности в течение последних 6 недель. Рекомендовано осуществлять лечение под тщательным наблюдением врача.

Пациентам, которые принимают диуретики, сердечные гликозиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину II, дозирование препаратов должно быть стабилизировано за 2 недели до начала терапии небивололом.

Начинать лечение ХСН блокаторами бета-адренорецепторов необходимо при клинически стабильном состоянии пациента на протяжении последних 2 недель.

Подбор дозы в начале терапии необходимо осуществлять по следующей схеме, выдерживая интервалы от 1 до 2 недель: доза, составляющая 1,25 мг в сутки (1/4 таблетки по 5 мг) может быть увеличена сначала до 2,5 мг в сутки (1/2 таблетки по 5 мг), далее – до 5-10 мг в сутки (1-2 таблетки по 5 мг).

Каждое увеличение дозы должно осуществляться не менее чем через 1-2 недели, в зависимости от индивидуальной переносимости препарата.

В начале лечения и при каждом повышении дозы пациент должен не менее 2-х часов находиться под наблюдением врача, чтобы убедиться, что клиническое состояние остается стабильным (особенно: артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), отсутствие нарушений проводимости, а также симптомов усугубления течения ХСН).

Максимальная суточная доза препарата составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Во время титрации рекомендуется регулярный контроль АД, ЧСС и симптомов ХСН.

Во время титрования в случае ухудшения течения ХСН или непереносимости препарата рекомендуется снизить дозу препарата или, в случае необходимости, немедленно прекратить его прием (в случае выраженной артериальной гипотензии, ухудшении течения ХСН с острым отеком легких, в случае развития кардиогенного шока, симптоматической брадикардии или атриовентрикулярной блокады).

Лечение стабильной ХСН обычно является длительным. Лечение препаратом не рекомендуется прекращать резко (если это не является необходимым), поскольку это может привести к временному обострению течения ХСН. Если необходимо прекратить прием препарата, отмену проводят постепенно, снижая дозу в течение недели вдвое.

Особые группы пациентов

Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца

Пациенты с нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) более 20 мл/мин)

Начальная доза составляет 2,5 мг/сут (1/2 таблетки по 5 мг). При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг. Увеличение дозы у таких пациентов надо проводить с особой осторожностью.

Пациенты пожилого возраста

Начальная доза составляет 2,5 мг в сутки (1/2 таблетки по 5 мг). При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг. Однако, принимая во внимание ограниченный опыт применения препарата у пациентов пожилого возраста, необходимо быть осторожными и проводить тщательное обследование пациентов в возрасте старше 65 лет.

У пациентов пожилого возраста необходимость в коррекции дозы отсутствует, поэтому необходимо индивидуально подбирать дозу, постепенно повышая ее до максимально переносимой дозы.

Способ применения

Внутрь, в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости.

Таблетку 5 мг можно разделить на две или четыре равные части по крестообразной риске.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к небивололу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- острая сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих инотропным действием);
- выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.);
- синдром слабости синусового узла, включая синоатриальную блокаду;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени (в отсутствие искусственного водителя ритма);
- брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин);
- кардиогенный шок;
- феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;
- бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе;
- тяжелые нарушения периферического кровообращения (перемежающаяся

хромота, синдром Рейно);

- миастения;
- депрессия;
- тяжелые нарушения функции печени;
- тяжелые нарушения функции почек (КК менее 20 мл/мин).
- одновременное применение с флоктафенином, сультопридом (см. раздел 4.5.);
- противопоказано внутривенное введение верапамила на фоне применения небиволола (см. раздел 4.5.);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- нарушения функции почек (КК более 20 мл/мин);
- сахарный диабет;
- гиперфункция щитовидной железы;
- отягощенный аллергологический анамнез;
- псориаз;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- атриовентрикулярная блокада I степени;
- стенокардия Принцметала;
- применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет);
- проведение десенсибилизирующей терапии;
- нарушения периферического кровообращения легкой или умеренной степени тяжести;
- нарушения функции печени.

Особые указания

Недопустимо резкое прекращение приема бета-адреноблокаторов (при резком прекращении лечения возможно развитие синдрома «отмены»), лечение по возможности следует прекращать постепенно, сокращая дозу в течение 10 дней (1-2 недели у пациентов с ишемической болезнью сердца).

Контроль за пациентами, принимающими бета-адреноблокаторы, включает наблюдение

за частотой сердечных сокращений и артериальным давлением (в начале приема - ежедневно, затем 1 раз в 3-4 мес.).

У пожилых пациентов необходим контроль функции почек (1 раз в 4-5 месяцев).

При стабильной стенокардии подобранная доза должна обеспечивать ЧСС в покое в пределах 55-60 уд/мин, при нагрузке - не более 110 уд/мин.

Бета-адреноблокаторы могут вызывать брадикардию: дозу следует снизить, если ЧСС менее 50-55 уд/мин (см. раздел 4.3.).

Бета-адреноблокаторы необходимо применять с осторожностью у следующих групп пациентов:

- с нарушениями периферического кровообращения;
- с атриовентрикулярной блокадой I степени, так как бета-адреноблокаторы отрицательно влияют на время проведения импульса;
- со стенокардией Принцметала вследствие беспрепятственной опосредованной альфа- рецепторами вазоконстрикции коронарной артерии: бета-адренергические антагонисты могут увеличивать число и продолжительность приступов стенокардии.

Бета-адреноблокаторы следует с осторожностью применять у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, поскольку возможно усиление бронхоспазма. Бета-адреноблокаторы не следует применять у пациентов с нелеченой ХСН, до тех пор, пока состояние не стабилизировалось.

Лечение ХСН небивололом проводят на фоне стабильных показателей сердечно-сосудистой системы, не ранее, чем через 6 недель после окончания периода декомпенсации. Небиволол можно применять для терапии ХСН одновременно с тиазидными диуретиками, дигоксином, ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II.

У курящих пациентов эффективность бета-адреноблокаторов ниже, чем у некурящих. Небиволол не оказывает влияния на концентрацию глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, однако под действием небиволола могут оказаться замаскированными признаки гипогликемии (тахикардия, ощущение сердцебиения), вызванные применением гипогликемических средств. У пациентов с сахарным диабетом контроль концентрации глюкозы следует проводить 1 раз в 4-5 мес.

Бета-адреноблокаторы следует с осторожностью применять у пациентов с повышенной функцией щитовидной железы в связи с тем, что под их влиянием могут маскироваться клинические признаки гипертиреоза, такие как тахикардия. Резкая отмена препарата может вызвать обострение симптомов заболевания и развитие тиреотоксического криза. Применение небиволола у пациентов с феохромоцитомой возможно только при

совместном приеме альфа-адреноблокаторов.

Бета-адреноблокаторы могут повысить чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций. Небиволол может быть причиной тяжелой реакции на ряд аллергенов при назначении его пациентам, имеющим в анамнезе тяжелую анафилактическую реакцию на эти аллергены. Такие пациенты могут не реагировать на обычные дозы эпинефрина (адреналина), применяемого для лечения анафилактического шока.

При решении вопроса о назначении препарата пациентам с псориазом следует тщательно соотнести предполагаемую пользу от применения препарата и возможный риск обострения течения псориаза.

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения бета-адреноблокаторами возможно уменьшение продукции слезной жидкости. Если во время терапии небивололом пациенту требуется провести хирургическое вмешательство, необходимо проинформировать хирурга-анестезиолога о характере проводимой терапии. Продолжение бета-адреноблокады уменьшает риск возникновения аритмии во время введения наркоза и интубации. Если подготовка к операции подразумевает прерывание бета-адреноблокады, следует прекратить прием бета-адренергических антагонистов, по меньшей мере, за 24 часа до хирургического вмешательства.

Следует с осторожностью применять анестетики, которые вызывают угнетение миокарда. Вагусные реакции у пациента можно предотвратить внутривенным введением атропина.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамическое взаимодействие

Противопоказанные комбинации

Противопоказано одновременное применение с флоктафенином: небиволол способен препятствовать компенсаторным реакциям сердечно-сосудистой системы, ассоциированным с артериальной гипотензией или шоком, которые могут быть вызваны флоктафенином.

Противопоказано одновременное применение небиволола и сультоприда, так как при их одновременном применении отмечается повышенный риск возникновения желудочковой аритмии, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Нерекомендуемые комбинации

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

При одновременном применении бета-адреноблокаторов с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК) (верапамил и дилтиазем) усиливается отрицательное действие на сократимость миокарда и атриовентрикулярную проводимость. Противопоказано внутривенное введение верапамила на фоне приема небиволола.

При одновременном применении с гипотензивными средствами центрального действия (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин) возможно ухудшение течения сердечной недостаточности за счет снижения симпатического тонуса (снижение ЧСС и сердечного выброса, симптомы вазодилатации). В случае резкой отмены данных препаратов, особенно до отмены небиволола, возможно развитие «рикошетной» артериальной гипертензии (синдрома «отмены»).

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

При одновременном применении с антиаритмическими средствами III класса (амиодарон) может усиливаться влияние на время проведения через атриовентрикулярный узел.

При одновременном применении небиволола с инсулином и гипогликемическими средствами для приема внутрь могут маскироваться симптомы гипогликемии (учащенное сердцебиение, тахикардия).

Одновременное применение небиволола и лекарственных средств для общей анестезии может вызывать подавление рефлекторной тахикардии и увеличить риск развития артериальной гипотензии.

Одновременный прием небиволола с баклофеном, амифостином, с гипотензивными препаратами может вызвать значительное падение АД, поэтому требуется коррекция доз гипотензивных препаратов.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

При одновременном применении небиволола с сердечными гликозидами возможно замедление атриовентрикулярной проводимости. Небиволол не влияет на фармакокинетические параметры дигоксина.

Одновременное применение небиволола и БМКК дигидропиридинового ряда (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин) может повышать риск развития артериальной гипотензии. Нельзя исключать возрастание риска дальнейшего снижения сократительной способности миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью.

При одновременном применении небиволола с гипотензивными средствами, нитроглицерином может развиваться выраженная артериальная гипотензия (особая осторожность необходима при сочетании с празозином).

Одновременное применение трициклических антидепрессантов, барбитуратов и производных фенотиазина, анксиолитиков, снотворных средств может усиливать антигипертензивное действие небиволола.

Клинически значимого взаимодействия небиволола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) не установлено. Ацетилсалициловая кислота в качестве антиагрегантного средства может применяться одновременно с небивололом. При одновременном применении симпатомиметические средства могут подавлять активность бета-адреноблокаторов.

Теоретически, совместное применение мефлохина с небивололом может привести к удлинению интервала QT.

Фармакокинетические взаимодействия

При применении небиволола в сочетании с препаратами, ингибирующими обратный захват серотонина, или другими препаратами, метаболизирующимися с участием изофермента CYP2D6 (например, пароксетин, флуоксетин, тиоридазин, хинидин), метаболизм небиволола замедляется, повышается концентрация небиволола в плазме крови, что может привести к риску возникновения брадикардии и других побочных эффектов.

При одновременном применении с циметидином возможно повышение концентрации небиволола в плазме крови (данные о влиянии на фармакологические эффекты препарата отсутствуют).

Одновременное применение ранитидина не оказывало влияния на фармакокинетические параметры небиволола.

Рифампицин усиливает метаболизм небиволола.

При одновременном применении небиволола с нитроглицерином концентрации активных веществ в плазме крови незначительно увеличиваются без изменения клинического эффекта.

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

Не установлено клинически значимого взаимодействия небиволола и варфарина.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

При беременности препарат назначают только по жизненным показаниям, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода (в связи с возможностью задержки роста плода, внутриутробной гибели плода, преждевременных родов, а также развития у новорожденного брадикардии, артериальной гипотензии, гипогликемии и паралича дыхания). Если применение бета-адреноблокаторов во время беременности необходимо, то более предпочтительно применять селективные бета₁-адреноблокаторы. Прием препарата необходимо прекратить за 48-72 ч до родов. В тех случаях, когда это невозможно, необходимо контролировать маточно-плацентарный кровоток и рост плода, а также обеспечить строгое наблюдение за новорожденными в течение 48-72 ч после родов.

Лактация

Исследования на животных показали, что небиволол выделяется с молоком лактирующих животных. Данные о том, выделяется ли небиволол с грудным молоком, отсутствуют. Однако большинство бета-адреноблокаторов, в особенности липофильные соединения (например, небиволол и его метаболиты), в той или иной степени проникают в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Фертильность

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

Влияние небиволола на фертильность человека не установлено.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния небиволола на способность управлять транспортными

средствами и механизмами не проводились. Фармакологические исследования показали, что небиволол не оказывает влияния на скорость психомоторных реакций. Из-за возможного появления побочных эффектов, таких как головокружение и повышенная утомляемость, в период лечения препаратом необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

При применении препарата возможны следующие нежелательные реакции:

Нарушения со стороны иммунной системы:

очень редко: ангионевротический отек, гиперчувствительность.

Психические нарушения:

нечасто: депрессия, «кошмарные» сновидения, психоз;

очень редко: галлюцинации, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто: головокружение¹;

часто: головная боль, головокружение, слабость, парестезия;

очень редко: обморок.

Нарушения со стороны органа зрения:

нечасто: нарушение зрения;

редко: сухость глаз.

Нарушения со стороны сердца:

очень часто: брадикардия¹;

часто: усугубление течения ХСН¹, атриовентрикулярная блокада I степени¹;

нечасто: брадикардия, сердечная недостаточность, замедление атриовентрикулярной проводимости/атриовентрикулярная блокада;

Нарушения со стороны сосудов:

часто: ортостатическая гипотензия¹;

нечасто: периферические отеки, выраженное снижение АД, прогрессирование
сопутствующей «перемежающей» хромоты;
очень редко: синдром Рейно.

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

часто: одышка,

нечасто: бронхоспазм (в том числе при отсутствии обструктивных заболеваний легких в анамнезе).

Желудочно-кишечные нарушения:

часто: тошнота, запор, диарея;

нечасто: диспепсия, метеоризм, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто: кожная сыпь эритематозного характера, кожный зуд;

очень редко: усугубление течения псориаза, крапивница;

частота неизвестна: алопеция.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто: эректильная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

часто: повышенная утомляемость;

нечасто: фотодерматоз, гипергидроз;

очень редко: похолодание/цианоз конечностей¹.

¹ - у пациентов с ХСН.

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

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://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9 Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД, выраженная брадикардия, острая сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада, кардиогенный шок, остановка сердца, бронхоспазм, потеря сознания, судороги, кома, тошнота, рвота, гипогликемия, цианоз.

Лечение

Промывание желудка, прием активированного угля. В случае выраженного снижения АД необходимо придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами, при необходимости внутривенное введение жидкости и вазопрессоров. Может понадобиться искусственная вентиляция легких.

При выраженной брадикардии следует вводить внутривенно 0,5-2 мг атропина, при отсутствии положительного эффекта возможна постановка искусственного водителя ритма.

При атриовентрикулярной блокаде (II-III ст.) рекомендуется внутривенное введение бета-адреномиметиков. Эффект бета-адреноблокаторов может быть нейтрализован медленным в/в введением изопrenalина, начиная с дозы 5 мкг/мин, или добутамина, начиная с дозы 2,5 мкг/мин, до достижения желаемого эффекта. В тяжелых случаях изопrenalин можно комбинировать с допамином. Если эти дозы не дают желаемого эффекта, следует рассмотреть вопрос о в/в введении 50-100 мкг/кг глюкагона. При необходимости инъекцию следует повторить через 1 ч с последующим в/в введением 70 мкг/кг/ч глюкагона. При их неэффективности следует рассмотреть вопрос о постановке искусственного водителя ритма.

При сердечной недостаточности лечение начинают с введения сердечных гликозидов и диуретиков, при отсутствии эффекта целесообразно введение допамина, добутамина или вазодилататоров.

При бронхоспазме применяют внутривенно бета₂-адреномиметики.

При желудочковой экстрасистолии - лидокаин (нельзя вводить антиаритмические средства IA класса).

При судорогах - внутривенное введение диазепама.

При гипогликемии может быть показано внутривенное введение декстрозы (глюкозы).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: бета₁-адреноблокатор селективный.

Код АТХ: C07AB12.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Кардиоселективный бета₁-адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами. Небиволол оказывает антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Урежает ЧСС и снижает повышенное АД в покое, при физической нагрузке, уменьшает конечное диастолическое давление левого желудочка, улучшая диастолическую функцию сердца, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, увеличивает фракцию выброса.

Конкурентно и избирательно блокирует синаптические и постсинаптические бета₁-адренорецепторы, делая их недоступными для катехоламинов, модулирует высвобождение эндотелиального вазодилатирующего фактора оксида азота.

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

D-небиволол является конкурентным и высокоселективным блокатором бета₁-адренорецепторов (сродство к бета₁-адренорецепторам в 293 раза выше, чем к бета₂-адренорецепторам);

L-небиволол оказывает сосудорасширяющее действие за счет модуляции высвобождения вазодилатирующего фактора из эндотелия сосудов.

Антигипертензивное действие обусловлено также уменьшением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (прямо не коррелирует с изменением активности ренина в плазме крови).

В терапевтических дозах небиволол не блокирует альфа-адренорецепторы.

Устойчивое антигипертензивное действие развивается через 1-2 недели регулярного приема препарата внутрь, а в ряде случаев - через 4 недели, стабильное действие отмечается через 1-2 месяца. Данный эффект сохраняется при длительной терапии.

Применение небиволола улучшает показатели системной и внутрисердечной гемодинамики.

Снижая потребность миокарда в кислороде (урежение ЧСС, снижение преднагрузки и постнагрузки), небиволол уменьшает число и тяжесть приступов стенокардии и повышает переносимость физической нагрузки.

Антиаритмическое действие обусловлено подавлением патологического автоматизма сердца (в том числе в патологическом очаге) и замедлением атриовентрикулярной проводимости.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь оба энантиомера небиволола быстро абсорбируются из желудочно-кишечного тракта. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию, поэтому небиволол можно принимать независимо от времени приема пищи.

Биодоступность составляет в среднем 12 % у пациентов с «быстрым» метаболизмом (эффект «первичного прохождения») и является почти полной у пациентов с «медленным» метаболизмом.

Распределение

В плазме крови оба энантиомера небиволола преимущественно связаны с альбумином. Связь с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) для D-небиволола составляет 98,1%, для L-небиволола - 97,9 %.

Концентрации небиволола в плазме крови составляет 1-30 мкг/л и пропорциональны дозе. Равновесная концентрация небиволола в плазме крови у большинства пациентов (с «быстрым» метаболизмом) достигается в течение 24 ч, а для гидроксиметаболитов - через несколько суток.

Биотрансформация

Небиволол метаболизируется с образованием активных метаболитов путем алициклического и ароматического гидроксилирования и частичного N-деалкилирования изоферментами семейства CYP2D6, имеющего генетический полиморфизм. Образующиеся гидрокси- и аминопроизводные конъюгируют с глюкуроновой кислотой и выводятся в виде O- и N-глюкуроидов.

Скорость метаболизма небиволола путем ароматического гидроксилирования генетически определена окислительным полиморфизмом и зависит от изофермента CYP2D6.

После приема одинаковой дозы небиволола и достижения стационарной концентрации в плазме крови (C_{ss}) пиковая концентрация неизмененного небиволола в 23 раза выше у "медленных" метаболизаторов по сравнению с "быстрыми" метаболизаторами.

Скорость метаболизма не влияет на эффективность небиволола.

Учитывая различия в скорости метаболизма, доза препарата должна всегда подбираться индивидуально - пациентам с «медленным» метаболизмом требуется меньшая доза.

Элиминация

Выводится небиволол в виде О- и N-глюкуронидов. Через неделю после приема 38% (количество неизмененного действующего вещества составляет менее 0,5 %) дозы выводится почками и 48 % - через кишечник. Выведение неизмененного небиволола через почки составляет менее 0,5 % от дозы препарата, принятого внутрь.

У пациентов с «быстрым» метаболизмом значения периода полувыведения ($T_{1/2}$) для гидроксиметаболитов - 24 ч, энантиомеров небиволола из плазмы крови составляют в среднем 10 ч. У пациентов с «медленным» метаболизмом эти значения в 2-5 раз увеличиваются, составляя для гидроксиметаболитов - 48 ч, для энантиомеров небиволола - 30-50 ч.

Лица пожилого возраста

Возраст пациента не оказывает влияния на фармакокинетику небиволола.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон К 25

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5 Форма выпуска и упаковка

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

По 1, 2, 3 или 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

**6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного
лекарственного препарата или отходов, полученных после применения
лекарственного препарата или работы с ним**

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ОАО «Авексима»

125284, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 258-45-28

Электронная почта: info@avexima.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ОАО «Авексима»

125284, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 258-45-28

Электронная почта: info@avexima.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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