

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Небиволол Фармасинтез, 2,5 мг, таблетки.

Небиволол Фармасинтез, 5 мг, таблетки.

Небиволол Фармасинтез, 10 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: небиволол.

Небиволол Фармасинтез, 2,5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2,5 мг небиволола (в виде гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Небиволол Фармасинтез, 5 мг, таблетки

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

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Небиволол Фармасинтез, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг небиволола (в виде гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Небиволол Фармасинтез, 2,5 мг, таблетки

Круглые плоскоцилиндрические таблетки от белого до почти белого цвета с фаской и риской.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

Небиволол Фармасинтез, 5 мг, таблетки

Круглые плоскоцилиндрические таблетки от белого до почти белого цвета с фаской и риской.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

Небиволол Фармасинтез, 10 мг, таблетки

Круглые плоскоцилиндрические таблетки от белого до почти белого цвета с фаской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Небиволол Фармасинтез показан к применению у взрослых старше 18 лет для лечения:

- артериальной гипертензии;
- стабильной хронической сердечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Суточная доза составляет 5 мг небиволола. Антигипертензивный эффект развивается через 1 – 2 недели, в ряде случаев оптимальный эффект достигается лишь спустя 4 недели.

Препарат Небиволол Фармасинтез 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 гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 – 25 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Рекомендованная начальная доза у пациентов с почечной недостаточностью составляет 2,5 мг небиволола (½ таблетки препарата Небиволол Фармасинтез) в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг (1 таблетка).

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Лица пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг небиволола (½ таблетки препарата Небиволол Фармасинтез) в сутки. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 5 мг небиволола (1 таблетка препарата Небиволол Фармасинтез). Однако, учитывая недостаточный опыт применения препарата Небиволол Фармасинтез у пациентов старше 75 лет, следует проявлять осторожность и проводить тщательное обследование таких пациентов.

Хроническая сердечная недостаточность

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 ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и/или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), оптимальные дозы данных лекарственных

препаратов должны быть подобраны в течение 2 недель до начала лечения препаратом Небиволол Фармасинтез.

В начале лечения подбор дозы препарата Небиволол Фармасинтез 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 один раз в сутки, может быть увеличена сначала до 2,5 – 5 мг небиволола один раз в сутки, а затем – до 10 мг небиволола один раз в сутки.

Максимальная суточная доза составляет 10 мг небиволола.

В начале лечения и при каждом последующем увеличении дозы пациенту следует не менее 2 часов находиться под наблюдением врача, чтобы убедиться, что клиническое состояние остается стабильным (особенно артериальное давление (АД), частота сердечно-сосудистых 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 гипотензии, прогрессировании симптомов сердечной недостаточности с развитием острого отека легких, кардиогенного шока, симптомной брадикардии или атриовентрикулярной (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.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Специальная коррекция 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 больных с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) нет. Поэтому применение небиволола 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 Фармасинтез у этих пациентов противопоказано.

Лица пожилого возраста

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Небиволол Фармасинтез у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. Поэтому его применение у детей и подростков не рекомендуется.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к небивололу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- печёночная 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 АД 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;
- одновременное применение с флоктафенином, сультопридом (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует принимать с осторожностью:

- почечная недостаточность тяжелой степени ($СКФ < 30$ мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);
- сахарный диабет;
- гиперфункция щитовидной железы;
- аллергические заболевания в анамнезе, псориаз;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно);
- атриовентрикулярная блокада I степени;
- стенокардия Принцметала;
- возраст старше 75 лет;

- артериальная гипотензия;
- феохромоцитомы (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов);
- хирургические вмешательства и общая анестезия;
- проведение десенсибилизирующей терапии;
- беременность.

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 приём небиволола.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений 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 АВ-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 бета-1-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 АРА II.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Пациентам с бронхоспастическими заболеваниями можно назначать кардиоселективные бета-1-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 уровень глюкозы у пациентов с сахарным диабетом. Однако пациентам с диабетом следует быть осторожными, поскольку небиволол может маскировать некоторые симптомы гипогликемии (тахикардия, ощущение сердцебиения). Бета-блокаторы могут еще больше увеличить риск тяжелой гипогликемии при совместном применении с сульфонилмочевинной. Пациентам с сахарным диабетом следует рекомендовать более тщательно проводить контроль уровня глюкозы в крови (см. раздел 4.5).

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 бета-1-адреноблокаторов (таких как небиволол).

Гиперфункция щитовидной железы

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.

Обширные 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. Внутривенное введение атропина может защитить пациента от развития вагусных реакций. 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 часа до операции.

Реакции гиперчувствительности

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.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Противопоказанные комбинации

Флоктафенин

Бета-адреноблокаторы могут ослаблять компенсаторные реакции сердечно-сосудистой системы в ответ на развитие артериальной гипотензии или шока, которые могут быть вызваны флоктафенином (относится к нестероидным противовоспалительным препаратам).

Сультоприд

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

Нерекомендованные комбинации

Антиаритмические средства I класса

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.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК), такие как верапамил, дилтиазем

При одновременном применении бета-адреноблокаторов с 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.

Антигипертензивные средства центрального действия

При одновременном применении с антигипертензивными 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

Антиаритмические средства III класса

При одновременном применении небиволола с антиаритмическими средствами III класса (например, амиодарон) может наблюдаться удлинение времени АВ-проведения.

Лекарственные средства для общей анестезии

Одновременное применение небиволола и лекарственных средств для общей анестезии может вызывать подавление рефлексорной тахикардии и увеличивать риск развития артериальной гипотензии. Общим правилом является необходимость избегать резкой отмены бета-адреноблокаторов. Анестезиолог должен быть проинформирован о приеме пациентом небиволола.

Инсулин и противодиабетические препараты для приема внутрь

Хотя небиволол не влияет на уровень глюкозы, одновременное применение может маскировать некоторые симптомы гипогликемии (ощущение сердцебиения, тахикардия). Совместное применение бета-блокаторов с сульфонилмочевиной может повысить риск развития тяжелой гипогликемии (см. раздел 4.4).

Баклофен (миорелаксант) и амифостин (антинеопластический препарат)

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

Комбинации, которые следует принимать во внимание

Сердечные гликозиды

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.

БМКК (производные дигидропиридина)

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.

Трициклические антидепрессанты, барбитураты, производные фенотиазина

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП не влияют на антигипертензивное действие небиволола.

Симпатомиметические средства

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).

Фармакокинетические взаимодействия

Лекарственные средства, ингибирующие обратный захват серотонина или другие средства, биотрансформирующиеся с участием изофермента CYP2D6

При одновременном применении небиволола с лекарственными средствами, ингибирующими обратный захват серотонина, или другими средствами, биотрансформируемыми 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 нежелательным реакциям (НР).

Финголимод

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.

Циметидин, ранитидин

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.

Никардипин

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

Этанол, фуросемид, гидрохлортиазид

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

Варфарин

Небиволол не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только 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 явлений, как

гипогликемия и брадикардия у плода или новорожденного (предположительно в течение первых 3 дней). В случае необходимости проведения терапии бета-адреноблокаторами отдаётся предпочтение бета-1-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. Симптомы гипогликемии и брадикардии обычно можно ожидать в течение первых 3 дней.

Лактация

Исследования на животных показали, что небиволол выделяется с грудным молоком. Данные о том, выделяется ли небиволол 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 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 работать с механизмами

Небиволол оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В период лечения небивололом 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 профиля безопасности

Возможные нежелательные реакции (НР) приведены ниже в соответствии с классификацией словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и частотой их возникновения в порядке убывания:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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, усугубление перемежающейся хромоты.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: одышка.

Нечасто: бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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-слизисто-кожный синдром по типу токсической реакции на практолол.

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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Данные о передозировке небиволола 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 лёгких. При брадикардии или выраженной ваготонии следует вводить внутривенно (в/в) 0,5–2 мг атропина. При АВ-блокаде (II–III степени) рекомендуется в/в введение бета-адреномиметиков. При выраженном снижении АД и шоке рекомендовано внутривенное введение плазмозамещающих растворов и, при необходимости, катехоламинов. Эффект блокады бета-адренорецепторов может быть нейтрализован посредством медленного в/в введения изопrenalина гидрохлорида начиная с дозы около 5 мкг/мин или добутамина начиная с дозы 2,5 мкг/мин, вплоть до достижения необходимого эффекта. При резистентности к терапии изопrenalин можно комбинировать с дофамином. В случае отсутствия желаемого эффекта следует рассмотреть возможность внутривенного введения глюкагона из расчета 50–100 мкг/кг массы тела. При необходимости инъекцию следует повторить в течение одного часа, после чего при необходимости провести внутривенную инфузию глюкагона в дозе 70 мкг/кг/час. В случае развития резистентной к лечению брадикардии следует рассмотреть вопрос об установке электрокардиостимулятора.

При бронхоспазме применяют бронходилататоры, такие как ингаляционные бета-2-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

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 бета-1-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.

Фармакодинамические эффекты

Однократный и многократный прием небиволола снижает ЧСС и 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. Клиническая значимость этих гемодинамических различий по сравнению с другими блокаторами бета-1-адренорецепторов полностью не установлена.

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

Клиническая эффективность и безопасность

В плацебо-контролируемом исследовании по изучению заболеваемости и смертности у 2128 пациентов старше 70 лет (средний возраст составлял 75,2 года) со стабильным течением 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 %.

Биотрансформация

Небиволол активно метаболизируется, частично с образованием активных гидроксиметаболитов путем алициклического и ароматического гидроксирования, частичного N-деалкилирования и глюкуронирования, кроме того, образуются глюкурониды гидроксиметаболитов. Метаболизм небиволола посредством ароматического гидроксирования происходит с помощью цитохрома CYP2D6 и подвержен генетическому окислительному полиморфизму.

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

Элиминация

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 ($T_{1/2}$) составляет у пациентов с «быстрым» метаболизмом: для гидроксиметаболитов – 24 часа, для энантиомеров небиволола 10 часов; у лиц с «медленным» метаболизмом: для гидроксиметаболитов – 48 часов, для энантиомеров небиволола – 30–50 часов. У пациентов с «быстрым» метаболизмом плазменный уровень RSSS-энантиомеров (L-небиволола) несколько выше, чем SRRR-энантиомеров (D-небиволола). У лиц с «медленным» метаболизмом эта разница еще больше.

Равновесная концентрация небиволола в плазме крови у большинства пациентов с «быстрым» метаболизмом достигается в течение 24 часов, а для гидроксиметаболитов – через несколько суток. Плазменные концентрации пропорциональны дозам от 1 мг до 30 мг.

Фармакокинетика препарата не зависит от возраста пациента.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе традиционных исследований на предмет генотоксичности, токсичности в отношении репродуктивной системы и процесса развития, а также на предмет канцерогенности, не свидетельствуют о наличии особой опасности для человека. Неблагоприятное воздействие на репродуктивную функцию было зафиксировано только при применении препарата в высоких дозах, в несколько раз превышающих максимальную рекомендуемую дозу для человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102),

Крахмал кукурузный,

Повидон (К-30),

Тальк,

Магния стеарат,

Карбоксиметилкрахмал натрия,

Кремния диоксид коллоидный.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 7, 10 или 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90 или 100 таблеток помещают в банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполнено ватой медицинской гигроскопической. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 2, 4, 8 (по 7 таб), 2, 3, 6, 9 (по 10 таб) и 1, 2, 4 (по 14 таб) контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары

подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: +7 3452 39-38-56

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Небиволол Фармасинтез доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
<https://eec.eaeunion.org/>