

## **Склад**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить небівололу гідрохлориду у перерахуванні на небіволол 5 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; натрію кроскармелоза; гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); полісорбат; целюлоза мікрोकристалічна; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

## **Лікарська форма**

Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями і двома перпендикулярно-пересічними рисками, білого або майже білого кольору.

## **Фармакотерапевтична група**

Селективні блокатори  $\beta$ -адренорецепторів. Код АТХ C07A B12.

## **Фармакодинаміка**

Небіволол являє собою рацемат, який складається з двох енантіомерів: SRRR-небівололу (D-небіволол) та RSSS-небівололу (L-небіволол). Він поєднує дві фармакологічні властивості:

- завдяки D-енантіомеру небіволол є конкурентним і селективним блокатором  $\beta_1$ -адренорецепторів;
- завдяки L-енантіомеру він має м'які вазодилатуючі властивості внаслідок метаболічної взаємодії з L-аргініном/оксидом азоту (NO).

При одноразовому і повторному застосуванні небівололу знижується частота серцевих скорочень у стані спокою і при навантаженні як в осіб з нормальним артеріальним тиском, так і в осіб з артеріальною гіпертензією.

Антигіпертензивний ефект при довготривалому лікуванні зберігається. У терапевтичних дозах  $\alpha$ -адренергічний антагонізм не спостерігається. Під час короточасного та тривалого лікування небівололом у пацієнтів з артеріальною

гіпертензією знижується системний судинний опір. Незважаючи на зниження частоти серцевих скорочень, зменшення серцевого викиду у стані спокою та при навантаженні обмежене з причини збільшення ударного об'єму.

Клінічне значення цієї гемодинамічної різниці порівняно з іншими блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів ще недостатньо вивчене. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією небіволол підвищує реакцію судин на ацетилхолін, опосередковану монооксидом азоту; у пацієнтів із дисфункцією ендотелію ця реакція знижена. Застосування небівололу як доповнення до стандартної терапії хронічної серцевої недостатності зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка або без такої суттєво подовжувало час до настання летального наслідку або госпіталізації, пов'язаної із серцево-судинною патологією. Дія небівололу не залежить від віку, статі або показника фракції викиду лівого шлуночка. У пацієнтів, які отримували небіволол, встановлено зниження частоти випадків раптового летального наслідку.

### **Фармакокінетика**

Після перорального застосування відбувається швидке всмоктування обох енантіомерів небівололу. На всмоктування небівололу їжа не впливає, тому його можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Небіволол метаболізується у печінці, зокрема з утворенням активних гідроксиметаболітів. Метаболізм небівололу шляхом гідроксилювання піддається генетичному окислювальному поліморфізму, що залежить від CYP2D6. При досягненні стійкого стану (steady-state) та при однаковій дозі максимальна концентрація у плазмі крові незміненого небівололу в осіб з повільним метаболізмом приблизно в 23 рази вища, ніж в осіб зі швидким метаболізмом. В осіб зі швидким метаболізмом значення періоду напіввиведення гідроксиметаболітів обох енантіомерів становлять у середньому 24 години, а в осіб з повільним метаболізмом ці значення приблизно у 2 рази більші.

Біодоступність перорально введеного небівололу становить у середньому 12 % в осіб зі швидким метаболізмом та є майже повною в осіб з повільним метаболізмом. Виходячи з різниці швидкості метаболізму, дозування лікарського засобу Небівал необхідно встановлювати залежно від індивідуальних потреб пацієнта; особи з повільним метаболізмом потребують менших доз. В осіб зі швидким метаболізмом значення періоду напіввиведення енантіомерів небівололу з плазми крові становлять у середньому 10 годин, а в осіб з повільним

метаболізмом ці значення у 3-5 разів більші. Концентрації у плазмі крові пропорційні до дози та становлять від 1 до 30 мг небівололу. Вік людини на фармакокінетику небівололу не впливає. Через тиждень після введення 38 % дози виводиться із сечею та 48 % – з калом. Виведення незміненого небівололу із сечею становить менше 0,5 % від дози.

## **Показання**

- Есенціальна артеріальна гіпертензія.
- Хронічна серцева недостатність легкого або помірного ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування пацієнтів віком від 70 років.

## **Протипоказання**

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу;
- печінкова недостатність або обмеження функцій печінки;
- гостра серцева недостатність, кардіогенний шок або епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом;
- синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоаурикулярна блокада, АВ-блокада II-III ступеня (без штучного водія ритму);
- бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі;
- нелікована феохромоцитома;
- метаболічний ацидоз;
- брадикардія (до початку лікування частота серцевих скорочень менше 60 ударів/хв);
- артеріальна гіпотензія (сistolічний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст.);
- тяжкі порушення периферичного кровообігу;
- одночасне застосування з флоктафеніном та сультопридом.

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

Сумісне застосування не рекомендується:

а) з антиаритмічними лікарськими засобами I класу (хінідин, гідрохінідин, цибензолін, флекаїнід, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропafenон) – може посилитися дія на АВ-провідність та збільшитися негативний ізотропний ефект;

б) з антагоністами кальцію типу верапаміл/дилтіазем – негативна дія на АВ-провідність та скоротливість міокарда. Внутрішньовенне введення верапамілу пацієнтам, які застосовують  $\beta$ -адреноблокатори, може призвести до значної артеріальної гіпотензії та АВ-блокади;

в) з гіпотензивними лікарськими засобами центральної дії (клонідин, гуанфацин, моксонідин, метилдофа, рилменідин) – може призвести до посилення серцевої недостатності внаслідок зменшення частоти серцевих скорочень, ударного об'єму та вазодилатації. При раптовій відміні, зокрема перед закінченням застосування  $\beta$ -адреноблокаторів, вірогідність підвищення артеріального тиску може збільшуватися (синдром відміни).

При одночасному застосуванні слід дотримуватися обережності:

а) з антиаритмічними лікарськими засобами III класу (аміодарон) – можливе посилення впливу на АВ-провідність;

б) з галогенованими леткими анестетиками – може пригнічувати рефлексорну тахікардію та підвищувати ризик артеріальної гіпотензії. Якщо пацієнт застосовує Небівал, то про це слід проінформувати анестезіолога;

в) з інсуліном та пероральними антидіабетичними засобами – хоча Небівал і не впливає на рівень глюкози в крові, все-таки він може маскувати такі симптоми гіпоглікемії як тахікардія та посилене серцебиття;

г) з баклофеном (антиспастичний засіб), аміфостином (додатковий протипухлинний засіб) – одночасне їх застосування з антигіпертензивними засобами може призвести до значного зниження артеріального тиску, тому дозу антигіпертензивних засобів слід відповідно відкоригувати).

При сумісному застосуванні слід враховувати:

а) глікозиди групи наперстянки – сповільнюється АВ-провідність, однак серед наявних даних вказівок щодо цієї взаємодії немає. Небіволл не впливає на

кінетику дигоксину;

б) антагоністи кальцію типу дигідропіридину (амлодипін, фелодипін, лацидипін, ніфедипін, нікардипін, німодипін, нітрендипін) – підвищується ризик артеріальної гіпотензії, а у пацієнтів із серцевою недостатністю можливе погіршення насосної функції шлуночків;

в) антипсихотичні, антидепресанти (трициклічні антидепресанти, барбітурати, похідні фенотіазину) – може підвищуватися антигіпертензивна дія (принцип додавання ефектів);

г) нестероїдні протизапальні засоби – не впливають на антигіпертензивну дію лікарського засобу Небівал;

д) симпатоміметики – можуть протидіяти антигіпертензивній дії  $\beta$ -адреноблокаторів. Діючі речовини з  $\beta$ -адренергічною дією можуть призвести до безперешкодної  $\alpha$ -адренергічної активності симпатоміметиків з наявністю як  $\alpha$ -, так і  $\beta$ -адренергічних ефектів (небезпека розвитку артеріальної гіпертензії, тяжкої брадикардії та серцевої блокади).

#### Взаємодії, зумовлені фармакокінетикою лікарського засобу:

- оскільки у процесі метаболізму небівололу бере участь ізофермент CYP2D6, то сумісне застосування лікарських засобів, що пригнічують цей фермент (пароксетин, флуоксетин, тіоридазин, хінідин), підвищує рівень небівололу у плазмі крові і таким чином підвищує ризик виникнення надмірної брадикардії та інших побічних реакцій;
- циметидин підвищує рівень небівололу у плазмі крові, але без зміни клінічної ефективності. Ранітидин не впливає на фармакокінетику небівололу;
- за умови, що Небівал застосовувати під час їди, а антацидний засіб – між прийомами їжі, ці лікарські засоби можна призначати разом;
- при сумісному застосуванні небівололу та нікардипіну незначно підвищувались концентрації обох субстанцій у плазмі крові без зміни клінічної ефективності;

д) одночасне застосування алкоголю, фуросеміду або гідрохлортіазиду не впливає на фармакокінетику небівололу;

- небіволол не впливає на фармакодинаміку та фармакокінетику варфарину.

## **Особливості застосування**

Загальними для блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів є нижченаведені застережні заходи.

Підтримування блокади  $\beta$ -адренорецепторів зменшує ризик порушень серцевого ритму під час введення у наркоз та інтубації. При підготовці до хірургічного втручання застосування блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів слід припинити не менше ніж за 24 години. Обережність потрібна при застосуванні окремих анестетиків, які спричиняють пригнічення міокарда, таких як циклопропан, ефір або трихлоретилен. Появу вагусних реакцій у пацієнта можна попередити за допомогою внутрішньовенного введення атропіну.

Як правило, пацієнтам із нелікованою хронічною серцевою недостатністю блокатори  $\beta$ -адренорецепторів не слід призначати, поки їх стан не стане стабільним. Припиняти терапію блокатором  $\beta$ -адренорецепторів пацієнтам з ішемічною хворобою серця слід поступово, тобто впродовж 1-2 тижнів. У разі необхідності, щоб запобігти загостренню захворювання, рекомендується одночасно розпочинати лікування лікарським засобом-замінником. Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть спричиняти брадикардію. Якщо пульс у стані спокою знижується до 50-55 ударів за хвилину та/або у пацієнта розвиваються симптоми, які вказують на брадикардію, то дозу рекомендується зменшити.

Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів слід застосовувати з обережністю при лікуванні: а) пацієнтів з порушеннями периферичного кровообігу (хвороба або синдром Рейно, переміжна кульгавість), оскільки може розвинутися загострення зазначених захворювань; б) пацієнтів з атріовентрикулярною блокадою I ступеня у зв'язку з негативним впливом блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів на провідність; в) пацієнтів зі стенокардією Принцметала внаслідок безперешкодної вазоконстрикції коронарних артерій, опосередкованої через  $\alpha$ -адренорецептори: блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть збільшувати частоту і тривалість нападів стенокардії.

Комбінація небівололу з антагоністами кальцію типу верапамілу та дилтіазему, з антиаритмічними засобами I групи, а також із гіпотензивними засобами центральної дії не рекомендується.

Небівал не впливає на вміст глюкози в крові пацієнтів з цукровим діабетом. Незважаючи на це, необхідно дотримуватися обережності при застосуванні його для лікування пацієнтів цієї категорії, оскільки небіволол може маскувати деякі ознаки гіпоглікемії, наприклад, тахікардію та посилене серцебиття. Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть маскувати симптоми тахікардії при гіперфункції щитовидної залози. При раптовому припиненні терапії ці симптоми можуть посилитися.

Пацієнтам з обструктивними захворюваннями дихальних шляхів блокатори  $\beta$ -адренорецепторів слід застосовувати з обережністю, оскільки може посилитися констрикція дихальних шляхів.

На початку лікування хронічної серцевої недостатності небівололом необхідне регулярне спостереження за пацієнтом. Без нагальної потреби не слід раптово припиняти лікування.

Пацієнтам із псоріазом в анамнезі призначати  $\beta$ -адреноблокатори слід тільки після того, як ситуація буде ретельно зважена. Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть підвищувати чутливість до алергенів і ступінь тяжкості анафілактичних реакцій.

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

Відповідних досліджень не проводили. Наявні дані свідчать про те, що небіволол не впливає на психомоторну функцію. Однак слід враховувати, що іноді можливі запаморочення та відчуття підвищеної втомлюваності.

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

Фармакологічні ефекти небівололу можуть негативно вплинути на перебіг вагітності, плід та немовля, тому його слід застосовувати лише тоді, коли користь від застосування переважає потенційний ризик для плода. Якщо лікування небівололом необхідне, слід здійснювати спостереження за матково-плацентарним кровообігом та за ростом плода. При підтвердженні негативної дії необхідно розглянути питання про лікування альтернативними лікарськими засобами. За немовлям потрібно ретельно спостерігати і мати на увазі, що таких симптомів як гіпоглікемія та брадикардія можна очікувати впродовж перших 3 діб. Під час лікування небівололом годувати груддю не рекомендується.

### **Спосіб застосування та дози**

#### Есенціальна артеріальна гіпертензія.

Дорослим пацієнтам застосовувати 1 таблетку лікарського засобу Небівал (5 мг небівололу) на добу, у разі можливості в один і той самий час. Лікарський засіб можна застосовувати під час їди. Гіпотензивний ефект стає явним через 1-2 тижні лікування, але іноді оптимальна дія спостерігається лише через 4 тижні.

*Комбінація з іншими антигіпертензивними засобами.* Небівал можна застосовувати як для монотерапії, так і в комбінації з іншими гіпотензивними засобами. До цього часу додатковий гіпотензивний ефект спостерігався тільки при його комбінації з 12,5-25 мг гідрохлортіазиду.

*Пацієнти з нирковою недостатністю.* Рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. У разі необхідності добову дозу можна збільшити до 5 мг.

*Пацієнти з печінковою недостатністю.* Досвід застосування лікарського засобу таким пацієнтам обмежений, тому його застосування протипоказане.



*Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).* Для цієї групи пацієнтів рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу, а у разі необхідності її можна збільшити до 5 мг. Через недостатній досвід застосування лікарського засобу пацієнтам віком від 75 років його застосування вимагає обережності та ретельного контролю.

### Хронічна серцева недостатність.

Лікування хронічної серцевої недостатності слід розпочинати з повільного титрування дози до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Таким пацієнтам слід призначати лікарський засіб у випадку, якщо спостерігається хронічна серцева недостатність без епізодів її гострої декомпенсації впродовж останніх 6 тижнів. Лікар повинен мати досвід лікування серцевої недостатності. Пацієнти, які застосовують інші серцево-судинні засоби (діуретики, дигоксин, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II), повинні мати вже підібрану дозу цих лікарських засобів впродовж останніх 2 тижнів, перш ніж розпочнеться їх лікування лікарським засобом Небівал. Початкове титрування дози слід проводити за нижченаведеною схемою, витримуючи при цьому інтервали від 1 до 2 тижнів та орієнтуючись на переносимість дози пацієнтом: 1,25 мг небівололу на добу можна збільшити до 5 мг на добу, а надалі – до 10 мг 1 раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг на добу.

На початку лікування та при кожному підвищенні дози пацієнт повинен не менше 2 годин перебувати під наглядом досвідченого лікаря, щоб впевнитися у тому, що клінічний стан залишається стабільним (особливо це стосується артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, порушення провідності міокарда, а також посилення симптомів серцевої недостатності). Поява побічних реакцій може призвести до того, що не всіх пацієнтів можна лікувати найвищими рекомендованими дозами. У разі необхідності вже досягнуту дозу можна поетапно знову зменшити або знову до неї повернутися.

При посиленні симптомів серцевої недостатності або при непереносимості лікарського засобу у фазі його титрування дозу небівололу рекомендується спочатку зменшити або, у разі необхідності, негайно відмінити лікарський засіб (при появі тяжкої гіпотензії, посиленні симптомів серцевої недостатності з гострим набряком легень, при появі кардіогенного шоку, симптоматичної

брадикардії або АВ-блокади). Лікування небівололом не слід припиняти раптово, оскільки це може призвести до посилення симптомів серцевої недостатності. Якщо відміна лікарського засобу необхідна, то кратність застосування слід поетапно зменшити до 2 разів на тиждень. Як правило, лікування хронічної серцевої недостатності небівололом є тривалим.

*Пацієнти з нирковою недостатністю.* Оскільки титрування дози до максимально переносимої відбувається індивідуально, її корекція при нирковій недостатності легкого та помірного ступеня тяжкості не потрібна. Досвіду застосування лікарського засобу пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (рівень креатиніну сироватки  $\geq 250$  мкмоль/л) немає, тому застосування небівололу таким пацієнтам не рекомендується.

*Пацієнти з печінковою недостатністю.* Пацієнтам із печінковою недостатністю застосування небівололу протипоказане через обмежений досвід застосування.

## **Діти**

Досліджень щодо застосування лікарського засобу дітям та підліткам не проводили, тому для цієї вікової групи лікарський засіб не рекомендується.

## **Передозування**

*Симптоми.* При передозуванні  $\beta$ -адреноблокаторів спостерігаються: брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм, гостра серцева недостатність.

*Лікування.* Промивання шлунка, призначення активованого вугілля та проносних засобів. Штучна вентиляція легень також може бути необхідною. Рекомендується контроль за рівнем глюкози в крові. У разі необхідності проводиться інтенсивна терапія в умовах стаціонару: при брадикардії та підвищеній ваготонії – введення атропіну або метилатропіну, при гіпотензії та шоку – внутрішньовенне введення плазмозамінників та катехоламінів. Бета-блокуючу дію можна припинити шляхом повільного внутрішньовенного введення ізопреналіну гідрохлориду, починаючи з дози 5 мкг/хв, або добутаміну, починаючи з дози 2,5 мкг/хв, до досягнення очікуваного ефекту. У резистентних випадках ізопреналін можна комбінувати з допаміном. Якщо вищезазначені заходи не допомагають, слід призначати глюкагон із розрахунку 50-100 мкг/кг, якщо необхідно – ін'єкцію

можна повторити впродовж години та, у разі необхідності, провести внутрішньовенну інфузію глюкагону із розрахунку 70 мкг/кг/год. В екстремальних випадках слід проводити штучну вентиляцію легень та підключати штучного водія ритму.

## **Побічні реакції**

Побічні реакції при есенціальній артеріальній гіпертензії та при хронічній серцевій недостатності наведені окремо через відмінності патологічних процесів, які лежать в основі цих захворювань.

### Есенціальна артеріальна гіпертензія.

*З боку імунної системи:* ангіоневротичний набряк, гіперчутливість.

*З боку психіки:* нічні жахіття, депресія.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, парестезії; синкопе.

*З боку органів зору:* порушення зору.

*З боку серцево-судинної системи:* брадикардія, серцева недостатність, уповільнення АВ-провідності/АВ-блокада; артеріальна гіпотензія, посилення переміжної кульгавості.

*З боку дихальних шляхів:* задишка; бронхоспазм.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* запор, нудота, діарея; диспепсія, метеоризм, блювання.

*З боку шкіри:* свербіж, еритематозне шкірне висипання; посилення псоріазу.

*З боку статевих органів: імпотенція.*

*Розлади загального характеру: підвищена втомлюваність, набряки.*

Крім цього, повідомлялося про такі побічні реакції, спричинені деякими  $\beta$ -адреноблокаторами: галюцинації, психози, сплутаність свідомості, похолодання/ціаноз кінцівок, синдром Рейно, сухість очей та токсичність на зразок пропранололу.

#### Хронічна серцева недостатність.

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли пацієнти, які отримували небіволол, були брадикардія та запаморочення.

Побічні реакції, що хоча б потенційно пов'язані із застосуванням лікарського засобу, та такі, що розглядалися як характерні та значущі при лікуванні хронічної серцевої недостатності: посилення серцевої недостатності, ортостатична гіпотензія, непереносимість небівололу, АВ-блокада I ступеня, набряки нижніх кінцівок.

#### **Термін придатності**

3 роки.

#### **Умови зберігання**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка**

По 10 таблеток у блістері; по 2 блістери в пачці.

#### **Категорія відпуску**

За рецептом.

**Виробник**

АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

**Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).