

Состав

действующее вещество: небиволол;

1 таблетка содержит: небиволол (в виде небиволола гидрохлорида) — 5 мг;

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный (силикагель коллоидный безводный); магния стеарат; натрия кроскармеллоза; полиэтиленгликоль (ПЭГ 6000); лактоза, моногидрат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, диаметром 9 мм, с крестообразной насечкой с одной стороны таблетки и логотипом «N5» — с другой.

Фармакотерапевтическая группа

Селективные блокаторы β -адренорецепторов.

Код АТХ C07A B12.

Фармакодинамика

Небиволол представляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров: SRRR-небиволола (D-небиволол) и RSSS-небиволола (L-небиволол). Он объединяет два фармакологических свойства:

- благодаря D-энантиомеру небиволол является конкурентным и селективным блокатором β_1 -адренорецепторов;
- благодаря L-энантиомеру он имеет мягкие вазодилатирующие свойства вследствие метаболического взаимодействия с L-аргинином/ оксидом азота (NO).

При однократном и повторном применении небиволола снижается частота сердечных сокращений в состоянии покоя и при нагрузке как у лиц с нормальным артериальным давлением, так и у лиц с артериальной гипертензией. Антигипертензивный эффект при длительном лечении сохраняется. В терапевтических дозах α -адренергический антагонизм не наблюдается. Во время кратковременного и длительного лечения небивололом у больных с артериальной гипертензией снижается системное сосудистое сопротивление.

Несмотря на снижение частоты сердечных сокращений, уменьшение сердечного выброса в состоянии покоя и при нагрузке ограничено по причине увеличения ударного объема. Клиническое значение этой гемодинамической разницы по сравнению с другими блокаторами β -адренорецепторов еще недостаточно изучено. У пациентов с артериальной гипертензией небиволол повышает реакцию сосудов на ацетилхолин, опосредованную монооксидом азота; у пациентов с дисфункцией эндотелия эта реакция снижена. Применение небиволола в качестве дополнения к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности со снижением фракции выброса левого желудочка или без таковой существенно удлиняло время до наступления летального исхода или госпитализации, связанной с сердечно-сосудистой патологией. Действие небиволола не зависит от возраста, пола или показателя фракции выброса левого желудочка. У больных, получавших небиволол, установлено снижение частоты случаев внезапного летального исхода.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* на животных показано, что небивололу не присуща симпатомиметическая активность.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* на животных показано, что при фармакологических дозах небиволол не имеет мембраностабилизирующей активности.

У здоровых добровольцев небиволол не оказывает существенного влияния на способность переносить максимальные физические нагрузки или на выносливость.

Доступные доклинические и клинические данные относительно больных с гипертензией не свидетельствуют об отрицательном влиянии небиволола на эректильную функцию.

Фармакокинетика

После перорального приема происходит быстрое всасывание обоих энантиомеров небиволола. На всасывание небиволола пища не влияет, поэтому его можно принимать с едой или без еды. Небиволол полностью метаболизируется, частично с образованием активных гидроксиметаболитов. Метаболизм небиволола происходит путем ациклического или ароматического гидроксилирования, N-деалкилирования и глюкуронирования; кроме того, образуются глюкурониды гидроксиметаболитов. Метаболизм небиволола путем гидроксилирования подвергается генетическому окислительному полиморфизму, который зависит от CYP2D6. Биодоступность перорально введенного небиволола составляет 12 % у лиц с быстрым метаболизмом и

является почти полной у лиц с медленным метаболизмом. При достижении устойчивого состояния (steady-state) и при одинаковой дозе максимальная концентрация в плазме неизмененного небиволола у лиц с медленным метаболизмом примерно в 23 раза выше, чем у лиц с быстрым метаболизмом. Если учесть сумму неизмененного лекарственного средства и его активных метаболитов, то разница максимальной концентрации в плазме составляет от 1,3 до 1,4 раз. Учитывая различия в степенях метаболизма, дозу лекарственного средства Небиар® следует корректировать всегда в зависимости от индивидуальных потребностей пациента: поэтому лицам с медленным метаболизмом могут потребоваться более низкие дозы.

У лиц с быстрым метаболизмом значения периода полувыведения энантиомеров небиволола из плазмы крови составляют в среднем 10 часов. У лиц с медленным метаболизмом это значение в 3–5 раз больше. У лиц с быстрым метаболизмом концентрация RSSS-энантиомера несколько выше, чем концентрация SRRR-энантиомера. У лиц с медленным метаболизмом эта разница больше.

У лиц с быстрым метаболизмом значения периода полувыведения гидроксиметаболитов обоих энантиомеров представляют в среднем 24 часа, а у лиц с медленным метаболизмом эти значения примерно в 2 раза больше.

Устойчивый уровень в плазме у большинства пациентов с быстрым метаболизмом достигается в течение 24 часов, для гидроксиметаболитов – в течение нескольких дней.

Концентрация в плазме, которая составляет от 1 до 30 мг небиволола, пропорциональна дозе. Возраст человека на фармакокинетику небиволола не влияет.

В плазме оба энантиомера преимущественно связаны с альбумином. Связывание с белками плазмы для SRRR-небиволола составляет 98,1 %, а для RSSS-небиволола – 97,9 %.

Через неделю после применения 38 % дозы выводится с мочой и 48 % – с калом. Выведение неизмененного небиволола почками составляет менее 0,5 % от дозы.

Доклинические данные по безопасности.

Доклинические данные, основанные на общепринятых исследованиях генотоксичности и канцерогенности, не выявили опасности для человека.

Показания

Эссенциальная артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность легкой степени или средней степени тяжести, в дополнение к стандартным методам лечения больных в возрасте от 70 лет.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к другим компонентам лекарственного средства;
- печеночная недостаточность или ограничение функции печени;
- острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок или эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности, требующие введения действующих веществ с положительным инотропным эффектом;
- синдром слабости синусового узла, в том числе синоаурикулярная блокада, АВ-блокада II-III степени (без искусственного водителя ритма);
- бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе;
- нелеченая феохромоцитома;
- метаболический ацидоз;
- брадикардия (до начала лечения частота сердечных сокращений менее 60 уд/мин);
- артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт.ст.);
- тяжелые нарушения периферического кровообращения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Не рекомендуется одновременное применение:

а) с антиаритмическими препаратами I класса (хинидин, гидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон) – может усиливаться действие на АВ-проводимость и увеличиться отрицательный инотропный эффект;

б) с антагонистами кальция типа верапамил/дилтиазем – негативное воздействие на АВ-проводимость и сократимость миокарда. Внутривенное введение верапамила пациентам, принимающим β -адреноблокаторы, может привести к значительной артериальной гипотензии и АВ-блокады;

в) с гипотензивными препаратами центрального действия (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдофа, рилменидин) – может привести к усилению сердечной недостаточности вследствие уменьшения частоты сердечных сокращений, ударного объема и вазодилатации. При внезапной отмене, в частности перед

окончанием применения β -адреноблокаторов, вероятность роста артериального давления (синдром отмены) может повышаться.

При одновременном применении следует быть осторожными:

а) с антиаритмическими препаратами III класса (амиодарон) – может усиливаться влияние на АВ-проводимость;

б) с галогенированными летучими анестетиками – может угнетать рефлекторную тахикардию и повышать риск артериальной гипотензии. Если больной применяет Небиар®, то об этом следует проинформировать анестезиолога;

в) с инсулином и пероральными гипогликемическими средствами – хотя Небиар® и не влияет на уровень глюкозы в крови, все-таки он может маскировать такие симптомы гипогликемии как тахикардия и усиленное сердцебиение;

г) с баклофеном (антиспастическое средство), амифостином (дополнительное противоопухолевое средство) – одновременное их применение с антигипертензивными средствами может привести к значительному снижению артериального давления, поэтому дозу антигипертензивных средств нужно откорректировать.

При совместном применении следует учитывать:

а) гликозиды группы наперстянки – замедляется АВ-проводимость, однако клинические исследования указаний по этому взаимодействию не дали. Небиволол не влияет на кинетику дигоксина;

б) антагонисты кальция типа дигидропиридина (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин) – повышается риск артериальной гипотензии, а у больных с сердечной недостаточностью может ухудшиться насосная функция желудочков;

в) антипсихотические, антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, барбитураты, производные фенотиазина) – может повышаться антигипертензивное действие (принцип добавления эффектов);

г) нестероидные противовоспалительные средства – не влияют на антигипертензивное действие Небиара;

д) симпатомиметики – могут противодействовать антигипертензивному действию β -адреноблокаторов. Действующие вещества с β -адренергическим действием могут привести к беспрепятственной α -адренергической активности симпатомиметиков с наличием как α -, так и β -адренергических эффектов

(опасность развития артериальной гипертензии, тяжелой брадикардии и сердечной блокады).

Взаимодействия, обусловленные фармакокинетикой препарата:

- поскольку в процессе метаболизма небиволола принимает участие изофермент CYP2D6, совместное применение препаратов, подавляющих этот фермент (пароксетин, флуоксетин, тиоридазин, хинидин), повышает уровень небиволола в плазме крови и таким образом повышает риск возникновения чрезмерной брадикардии и других побочных реакций;
- циметидин повышает уровень небиволола в плазме крови, но без изменения клинической эффективности. Ранитидин не влияет на фармакокинетику небиволола;
- при условии, если Небиар® применять во время еды, а антацидное средство – между приемами пищи, эти препараты можно назначать вместе;
- при совместном применении небиволола и нитроглицерина незначительно повышались концентрации обеих субстанций в плазме крови без изменения клинической эффективности;
- одновременное применение алкоголя, фуросемида или гидрохлоротиазида не влияет на фармакокинетику небиволола;
- небиволол не влияет на фармакодинамику и фармакокинетику варфарина.

Особенности применения

Общими для блокаторов β -адренорецепторов являются следующие предупреждения и меры предосторожности.

Поддержание блокады β -адренорецепторов уменьшает риск нарушений сердечного ритма во время введения в наркоз и интубации. При подготовке к хирургическому вмешательству применение блокаторов β -адренорецепторов следует прекратить не менее чем за 24 часа. Осторожность нужна при применении отдельных анестетиков, вызывающих угнетение миокарда, таких как циклопропан, эфир или трихлорэтилен. Появление вагусных реакций у пациента можно предупредить с помощью внутривенного введения атропина.

Как правило, пациентам с нелеченной хронической сердечной недостаточностью блокаторы β -адренорецепторов не следует назначать, пока их состояние не станет стабильным. Прекращать терапию блокаторами β -адренорецепторов пациентам, которые имеют ишемическую болезнь сердца, следует постепенно, то есть в течение 1–2 недель. В случае необходимости, чтобы предотвратить обострение заболевания, рекомендуется одновременно начинать лечение препаратом-заменителем. Блокаторы β -адренорецепторов могут вызывать

брадикардию. Если пульс в состоянии покоя снижается до 50–55 ударов в минуту и/или у пациента развиваются симптомы, указывающие на брадикардию, то дозу рекомендуется уменьшить. Блокаторы β -адренорецепторов следует применять с осторожностью при лечении: а) пациентов с нарушениями периферического кровообращения (болезнь или синдром Рейно, перемежающаяся хромота), поскольку может развиваться обострение указанных заболеваний; б) пациентов с атриовентрикулярной блокадой I степени в связи с негативным влиянием блокаторов β -адренорецепторов на проводимость; в) больных стенокардией Принцметалла вследствие беспрепятственной вазоконстрикции коронарных артерий, опосредованной через α -адренорецепторы: блокаторы β -адренорецепторов могут увеличивать частоту и продолжительность приступов стенокардии.

Комбинация небиволола с антагонистами кальция типа верапамила и дилтиазема, с антиаритмическими средствами I группы, а также с гипотензивными средствами центрального действия не рекомендуется вообще.

Небиар® не влияет на содержание глюкозы в крови у больных сахарным диабетом. Несмотря на это, необходимо быть осторожным при его применении для лечения больных этой категории, поскольку небиволол может маскировать некоторые симптомы гипогликемии, например тахикардию и усиленное сердцебиение. Блокаторы β -адренорецепторов могут маскировать симптомы тахикардии при гиперфункции щитовидной железы. При внезапном прекращении терапии эти симптомы могут усилиться.

Пациентам с обструктивными заболеваниями дыхательных путей блокаторы β -адренорецепторов следует применять с осторожностью, потому что может усилиться констрикция дыхательных путей.

В начале лечения хронической сердечной недостаточности небивололом необходимо регулярное наблюдение за больным. Без необходимости не следует резко прекращать лечение.

Больным псориазом в анамнезе назначать β -адреноблокаторы следует только после того, как ситуация будет тщательно взвешена. Блокаторы β -адренорецепторов могут повышать чувствительность к аллергенам и степень тяжести анафилактических реакций.

Препарат содержит лактозы моногидрат, поэтому его не следует принимать больным с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом в организме лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Соответствующих исследований не проводили. Исследования по фармакодинамике показали, что небиволол не влияет на психомоторную функцию. Однако следует учитывать, что иногда возможны головокружение и чувство усталости.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Фармакологические эффекты небиволола могут негативно повлиять на течение беременности, плод и младенца, поэтому его следует применять только тогда, когда польза от применения превышает потенциальный риск для плода. Если лечение небивололом необходимо, следует проводить наблюдения за маточно-плацентарным кровообращением и за ростом плода. При подтверждении негативного воздействия необходимо рассмотреть вопрос о лечении альтернативными препаратами. За младенцем нужно тщательно наблюдать и иметь в виду, что таких симптомов как гипогликемия и брадикардия можно ожидать в течение первых 3 суток.

Период лактации. Неизвестно, выводится небиволол в грудное молоко. Исследования у животных показали, что небиволол выводится в грудное молоко. Большинство бета-блокаторов, особенно липофильные соединения типа небиволола, проникают в грудное молоко, хотя и в разной степени. Поэтому во время лечения небивололом кормить грудью не рекомендуется.

Способ применения и дозы

Эссенциальная артериальная гипертензия.

Взрослым пациентам принимать 1 таблетку Небиар® (5 мг небиволола) в сутки, по возможности в одно и то же время. Препарат можно принимать во время еды. Гипотензивный эффект становится явным через 1–2 недели лечения, но иногда оптимальное действие наблюдается только через 4 недели.

Комбинация с другими антигипертензивными средствами. Небиар® можно применять как для монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. К этому времени дополнительный гипотензивный эффект наблюдался только при его комбинации с 12,5–25 мг гидрохлоротиазида.

Пациенты с почечной недостаточностью. Рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг в сутки. В случае необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Опыт применения препарата таким пациентам ограничен, поэтому небиволол противопоказан.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет). Для этой группы больных рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг в сутки, а в случае необходимости ее можно увеличить до 5 мг. Из-за недостаточного опыта применения препарата пациентам старше 75 лет его применение требует осторожности и тщательного контроля.

Хроническая сердечная недостаточность.

Лечение хронической сердечной недостаточности следует начинать с медленного титрования дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Таким больным следует назначать препарат в случае, если наблюдается хроническая сердечная недостаточность без эпизодов ее острой декомпенсации в течение последних 6 недель. Врач должен иметь опыт лечения сердечной недостаточности. Пациенты, получающие другие сердечно-сосудистые средства (диуретики, дигоксин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II), должны иметь уже подобранную дозу этого лекарства в течение последних 2 недель, прежде чем начнется их лечения Небиаром. Исходное титрование дозы следует проводить по нижеследующей схеме, выдерживая при этом интервалы от 1 до 2 недель и ориентируясь на переносимость дозы пациентом: 1,25 мг небиволола в сутки можно увеличить до 5 мг в сутки, а в дальнейшем – до 10 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг в сутки. В начале лечения и при каждом повышении дозы больной должен не менее 2 часов находиться под наблюдением опытного врача, чтобы убедиться в том, что клиническое состояние остается стабильным (особенно это касается артериального давления, частоты сердечных сокращений, нарушение проводимости миокарда, а также усиление симптомов сердечной недостаточности). Появление побочных реакций может привести к тому, что не всех пациентов можно лечить высокими рекомендованными дозами. В случае необходимости уже достигнутую дозу можно поэтапно вновь уменьшить или вновь к ней вернуться. При усилении симптомов сердечной недостаточности или при непереносимости препарата в фазе его титрования дозу небиволола рекомендуется сначала уменьшить или, в случае необходимости, немедленно отменить препарат (при появлении тяжелой гипотензии, усилении симптомов сердечной недостаточности с острым отеком легких, при появлении кардиогенного шока, симптоматической брадикардии или АВ-блокады). Лечение небивололом не следует прекращать внезапно, так как это может привести к усилению симптомов сердечной недостаточности. Если отмена препарата необходима, то дозу следует поэтапно уменьшить до двух раз в неделю. Как

правило, лечение хронической сердечной недостаточности небивололом является длительным.

Пациенты с почечной недостаточностью. Поскольку титрования дозы до максимально переносимой происходит индивидуально, ее коррекция при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести не требуется. Опыта применения препарата больным тяжелой почечной недостаточностью (уровень креатинина сыворотки ≥ 250 мкмоль/л) нет, поэтому применение небиволола таким больным не рекомендуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Больным с печеночной недостаточностью применение небиволола противопоказано через ограниченный опыт применения.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет). Поскольку титрования дозы до максимально переносимой происходит индивидуально, ее коррекция у лиц пожилого возраста не требуется.

Дети

Исследования по применению препарата детям и подросткам не проводились, поэтому для этой возрастной группы препарат не рекомендуется.

Передозировка

Данных о случаях передозировки небиволола нет.

При передозировке β -адреноблокаторов наблюдаются: брадикардия, артериальная гипотензия, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность. Лечение передозировки: промывание желудка, назначение активированного угля и слабительных средств. Искусственная вентиляция легких также может потребоваться. Рекомендуется контроль за уровнем глюкозы в крови. В случае необходимости проводить интенсивную терапию в условиях стационара: при брадикардии и повышенной ваготонии – введение атропина или метилатропину, при гипотензии и шока – введение плазмозаменителей и катехоламинов. Бета-блокирующее действие можно прекратить путем медленного внутривенного введения изопrenalина гидрохлорида, начиная с дозы 5 мкг/мин, или добутамина, начиная с дозы 2,5 мкг/мин, до достижения ожидаемого эффекта. В резистентных случаях изопrenalин можно комбинировать с допамином. Если вышеуказанные меры не помогают, следует назначать глюкагон из расчета 50–100 мкг/кг, если нужно – инъекцию можно повторить в течение часа и, в случае необходимости, провести внутривенную инфузию глюкагона из расчета 70 мкг/кг/ч. В экстремальных случаях резистентной к терапии брадикардии

можно подключить искусственный водитель ритма.

Побочные реакции

Побочные реакции при эссенциальной артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности приведены отдельно из-за различий патологических процессов, которые лежат в основе этих заболеваний.

Эссенциальная артериальная гипертензия.

Система органов	Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Редко ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Очень редко ($\geq 1/10000$)	Частота неизвестна
Со стороны иммунной системы				Ангioneвротический отек, гиперчувствительность
Со стороны психики		Ночные кошмары, депрессия		
Со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение, парестезии		Синкопе	
Со стороны органов зрения		Нарушение зрения		
Со стороны сердца		Брадикардия, сердечная недостаточность, замедление АВ-проводимости/АВ-блокада		
Со стороны сосудов		Артериальная гипотензия, усиление перемежающейся хромоты		

Со стороны дыхательных путей	Задышка	Бронхоспазм		
Со стороны пищевого тракта	Запор, тошнота, диарея	Диспепсия, метеоризм, рвота		
Со стороны кожи		Зуд, эритематозная кожная сыпь	Усиление псориаза	Крапивница
Со стороны половых органов		Импотенція		
Расстройства общего характера	Повышенная утомляемость, отеки			

Кроме этого, сообщалось о таких побочных реакциях, вызванных некоторыми β-адреноблокаторами: галлюцинации, психозы, спутанность сознания, охлаждение/ цианоз конечностей, синдром Рейно, сухость глаз и окуло-мукокутанная токсичность по практололовому типу.

Хроническая сердечная недостаточность.

Сведения о побочных реакциях у пациентов с сердечной недостаточностью были получены во время плацебо-контролируемых клинических исследований, в ходе которых 1067 больных получали небиволол и 1061 больной – плацебо. Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщали пациенты, которые получали небиволол, были брадикардия и головокружение.

- Побочные реакции, хотя бы потенциально связаны с применением препарата, и такие, которые рассматривались как характерные и значимые при лечении хронической сердечной недостаточности:
- усиление сердечной недостаточности наблюдалось в 5,5 % пациентов, получавших небиволол, и в 5,2 % пациентов, получавших плацебо;
- ортостатическая гипотензия имела место у 2,1 % пациентов, получавших небиволол, и у 1 % пациентов, получавших плацебо;
- непереносимость лекарственного средства наблюдалась у 1,6 % пациентов, получавших небиволол, и у 0,8 % пациентов, получавших плацебо;
- АВ-блокада I степени наблюдалась у 1,4 % пациентов, получавших небиволол, и у 0,9 % пациентов, получавших плацебо;
- отеки нижних конечностей имели место у 1 % пациентов, получавших небиволол, и у 0,2 % пациентов, получавших плацебо.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере. 3 блистера по 10 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).