

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### НЕБІВОРЛД (NEBIWORLD)

#### **Склад:**

*діючі речовини:* небіволол;

1 таблетка містить небівололу (у формі небівололу гідрохлориду) 5 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; натрію кроскармелоза; гіпромелоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі двоопуклі таблетки білого або майже білого кольору з хрестоподібною насічкою з одного боку.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Селективні блокатори  $\beta$ -адренорецепторів. Код АТХ С07А В12.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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

- він є конкурентним та селективним антагоністом  $\beta$ -адренорецепторів: цей ефект пояснюється SRRR енантіомером (d-енантіомером);
- він має м'які вазодилатуючі властивості внаслідок взаємодії з L-аргініном/оксидом азоту.

Одноразові та повторні дози небівололу знижують частоту серцевих скорочень та артеріальний тиск у стані спокою і при навантаженні як в осіб з нормальним артеріальним

тиском, так і в осіб з артеріальною гіпертензією. Антигіпертензивний ефект зберігається при довготривалому лікуванні.

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 через 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 (ACh), опосередковану монооксидом азоту; у пацієнтів із дисфункцією ендотелію ця реакція знижена.

Експерименти *in vitro* та *in vivo* на тваринах показали, що небіволол не має власної симпатоміметичної активності.

Експерименти *in vitro* та *in vivo* на тваринах показали, що небіволол у фармакологічних дозах не має стабілізуючого впливу на мембрани.

У здорових добровольців небіволол не має суттєвого впливу на переносимість максимального навантаження або на витривалість.

#### *Фармакокінетика.*

Після перорального прийому відбувається швидке всмоктування обох енантіомерів небівололу. На всмоктування небівололу їжа не впливає, тому його можна приймати з їжею або без їжі.

Небіволол повністю метаболізується, частково з утворенням активних гідроксиметаболітів. Метаболізм небівололу відбувається шляхом ациклічного чи ароматичного гідроксилування, N-деалкілування та глюкуронування; крім того, утворюються глюкуроніди гідроксиметаболітів. Метаболізм небівололу шляхом гідроксилування піддається генетичному окислювальному поліморфізму, що залежить від CYP2D6. Біодоступність перорально застосованого небівололу становить 12 % в осіб зі швидким метаболізмом та є майже повною в осіб з повільним метаболізмом. 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. Якщо враховувати суму незмінного небівололу та його активних метаболітів, то різниця максимальної концентрації у плазмі крові становить від 1,3 до 1,4 раза. З огляду на відмінності у ступенях метаболізму, дозу лікарського засобу слід корегувати завжди залежно від індивідуальних потреб пацієнта: тому особам з повільним метаболізмом можуть бути потрібні нижчі дози.

В осіб зі швидким метаболізмом значення періоду напіввиведення енантіомерів небівололу становлять у середньому 10 годин. В осіб з повільним метаболізмом це значення в 3-5 разів вище. В осіб зі швидким метаболізмом концентрація RSSS-енантіомера дещо вища, ніж концентрація SRRR-енантіомера. В осіб зі швидким метаболізмом ця різниця більша.

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.

Стійкий рівень у плазмі крові у більшості пацієнтів зі швидким метаболізмом досягається протягом 24 годин, для гідроксиметаболітів – протягом декількох днів.

Концентрація у плазмі крові, яка становить від 1 до 30 мг небівололу, пропорційна до дози. Вік людини на фармакокінетику небівололу не впливає.

У плазмі крові обидва енантіомери переважно зв'язані з альбуміном. Зв'язування з білками плазми для SRRR-небівололу становить 98,1 %, а для RSSS-небівололу – 97,9 %.

Через тиждень після застосування 38 % дози виводиться з сечею і 48 % – з калом. Виведення незміненого небівололу нирками становить менше 0,5 % дози.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Есенціальна артеріальна гіпертензія.

Лікарський засіб можна застосовувати як для монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами.

#### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.
- Печінкова недостатність або порушення функції 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, включаючи синоатріальну блокаду.
- Атріовентрикулярна 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 < 90 мм рт. ст.).

- Тяжке порушення периферичного кровообігу.

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

### *Фармакодинамічні взаємодії.*

Нижче зазначені загальні відомості щодо взаємодії з антагоністами  $\beta$ -адренорецепторів.

Однчасне застосування з небівололом нижчезазначених засобів не рекомендується.

*Антиаритмічні лікарські засоби I класу (хінідин, гідрохінідин, цибензолін, флекаїнід, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропафенон).*

При одночасному застосуванні небівололу з такими засобами можливе посилення впливу на атріовентрикулярну провідність та збільшення негативного інотропного ефекту (див. розділ «Особливості застосування»).

*Антагоністи кальцію типу верапаміл/дилтіазем.*

При одночасному застосуванні небівололу з такими засобами можливий негативний вплив на скоротливість та атріовентрикулярну провідність. Внутрішньовенне введення верапамілу пацієнтам, які приймають  $\beta$ -адреноблокатори, може призвести до значної артеріальної гіпотензії та атріовентрикулярної блокади (див. розділ «Особливості застосування»).

*Антигіпертензивні центральної дії (клонідин, гуанфацин, моксонідин, метилдопа, рилменідин).*

При одночасному застосуванні небівололу з такими засобами можливе посилення серцевої недостатності внаслідок зменшення тону симпатичної нервової системи центрального характеру (зменшення частоти серцевих скорочень та ударного об'єму, вазодилатації) (див. розділ «Особливості застосування»). При раптовій відміні, зокрема перед закінченням застосування  $\beta$ -адреноблокаторів, вірогідність підвищення артеріального тиску може збільшуватися (синдром відміни).

Однчасне застосування з небівололом нижчезазначених засобів вимагає обережності.

*Антиаритмічні лікарські засоби III класу (аміодарон).*

При одночасному застосуванні небівололу з такими засобами можливе посилення впливу на атріовентрикулярну провідність.

*Галогенові леткі анестетики.*

При одночасному застосуванні небівололу з такими засобами можливе пригнічення рефлекторної тахікардії та збільшення ризику гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування»). Як загальне правило, слід уникати раптової відміни лікування адреноблокаторами. Слід проінформувати анестезіолога про застосування небівололу.

$\beta$ -

*Інсулін та пероральні антидіабетичні засоби.*

Хоча небіволол не впливає на рівень глюкози у плазмі крові, при його одночасному

застосуванні з такими засобами можливе маскування певних симптомів гіпоглікемії (посилене серцебиття, тахікардія).

Одночасне застосування бета-блокаторів із похідними сульфонілсечовини підвищує ризик розвитку тяжкої гіпоглікемії (див. розділ «Особливості застосування»).

*Баклофен (антиспастичний засіб), аміфостин (додатковий засіб при лікуванні протипухлинними лікарськими засобами).*

При одночасному застосуванні небівололу з такими засобами можливе значне зниження артеріального тиску. У разі одночасного застосування слід відкоригувати дозу небівололу відповідним чином.

При одночасному застосуванні з небівололом нижчезазначених засобів слід враховувати можливість взаємодії.

*Глікозиди групи наперстянки.*

При одночасному застосуванні небівололу з такими засобами можливе збільшення часу атріовентрикулярної провідності. При проведенні клінічних досліджень ознак цієї взаємодії не було. Небіволол не впливає на кінетику дигоксину.

*Антагоністи кальцію типу дигідропіридину (амлодипін, фелодипін, лацидипін, ніфедипін, нікардипін, німодипін, нітрендипін).*

При одночасному застосуванні небівололу з такими засобами збільшується ризик гіпотензії, а у пацієнтів із серцевою недостатністю не можна виключити збільшення ризику подальшого погіршення насосної функції шлуночків.

*Антипсихотичні засоби, антидепресанти (трициклічні антидепресанти, барбітурати та похідні фенотіазину).*

При одночасному застосуванні небівололу з такими засобами можливе збільшення гіпотензивної дії (адитивний ефект).

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).*

НПЗЗ не впливають на антигіпертензивну дію небівололу.

*Симпатоміметики.*

При одночасному застосуванні небівололу з такими засобами можливе зменшення гіпотензивної дії. Діючі речовини з  $\beta$ -адренергічною дією, такі як небіволол, можуть сприяти  $\alpha$ -адренергічній активності симпатоміметиків з наявністю як  $\alpha$ -, так і  $\beta$ -адренергічних ефектів (небезпека розвитку артеріальної гіпертензії, тяжкої брадикардії та серцевої блокади).

*Фармакокінетичні взаємодії.*

*Засобів, що пригнічують ізофермент CYP2D6.*

Оскільки у процесі метаболізму небівололу бере участь ізофермент CYP2D6, то одночасне застосування засобів, що пригнічують цей фермент (а саме пароксетину, флуоксетину,

тіоридазину, хінідину), може підвищувати рівень небівололу у плазмі крові і, таким чином, підвищувати ризик виникнення вираженої брадикардії та побічних реакцій.

#### *Циметидин.*

При одночасному застосуванні з циметидином підвищується рівень небівололу у плазмі крові, проте його клінічна ефективність не змінюється.

#### *Ранітидин.*

Одночасне застосування з ранітидином не впливає на фармакокінетику небівололу. За умови, що небіволол слід застосовувати під час їди, а антацидний засіб – між прийомами їжі, обидва лікарські засоби можна застосовувати одночасно.

#### *Нікардипін.*

При одночасному застосуванні небівололу з нікардипіном дещо підвищувалися рівні концентрацій у плазмі крові обох засобів без зміни клінічної ефективності.

Одночасне застосування алкоголю, фуросеміду або гідрохлоротіазиду не впливає на фармакокінетику небівололу.

Небіволол не впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку варфарину.

#### *Особливості застосування.*

##### *Раптова відміна лікування.*

Пацієнтам із захворюваннями коронарних артерій не слід раптово припиняти застосування лікарського засобу. Повідомляти про тяжке загострення стенокардії, інфаркт міокарда та шлуночкові аритмії у пацієнтів з коронарною хворобою серця при раптовій відміні лікування  $\beta$ -адреноблокаторами. Інфаркт міокарда та шлуночкові аритмії можуть виникати при наявності або відсутності попередніх загострень стенокардії. Пацієнтам без виражених захворювань коронарних артерій також слід дотримуватися обережності та не переривати/відмінити терапію лікарським засобом раптово. Як і при застосуванні інших  $\beta$ -адреноблокаторів, у разі припинення застосування лікарського засобу слід здійснювати ретельний моніторинг за станом пацієнта та рекомендувати їм мінімізувати фізичну активність. Дозу лікарського засобу слід знижувати поступово протягом 1-2 тижнів. У разі загострення стенокардії або розвитку гострої коронарної недостатності слід якнайшвидше відновити застосування лікарського засобу, хоча б тимчасово.

##### *Застосування під час анестезії та масивних хірургічних втручань.*

Оскільки відміна лікування  $\beta$ -адреноблокаторами підвищує ризик інфаркту міокарда та болю в грудній клітці, пацієнтам, які вже приймають  $\beta$ -адреноблокатори, зазвичай слід продовжувати лікування в періопераційному періоді. У разі продовження прийому лікарського засобу у періопераційний період слід здійснювати ретельний моніторинг за станом пацієнта при застосуванні анестезуючих препаратів, що пригнічують функцію міокарда, таких як ефір, циклопропан та трихлоретилен. У разі відміни терапії  $\beta$ -адреноблокаторами перед масивним хірургічним втручанням, порушення серцевої здатності відповідати на адренергічні подразники може посилити ризики, характерні для загальної анестезії та хірургічних

процедур.

$\beta$ -блокуючі ефекти небівололу можна нейтралізувати  $\beta$ -агоністами, наприклад, добутаміном або ізопротеренолом. Проте у таких пацієнтів можливе продовження періоду тяжкої гіпотензії. Також при застосуванні  $\beta$ -адреноблокаторів повідомляли про труднощі при запуску серця та підтримці серцебиття.

#### *Ризик анафілактичних реакцій.*

Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть підвищувати чутливість до алергенів і ступінь тяжкості анафілактичних реакцій. Пацієнти з тяжкими анафілактичними реакціями на різні алергени в анамнезі, що одержують  $\beta$ -адреноблокатори, можуть тяжче реагувати на повторне (випадкове, діагностичне або терапевтичне) введення алергену. У таких випадках лікування адреналіном у звичайних дозах може бути неефективним.

#### *Застосування пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями.*

Лікарський засіб, як правило, не слід застосовувати пацієнтам із нелікованою хронічною серцевою недостатністю (ХСН), поки їх стан не стане стабільним.

Припиняти застосування лікарського засобу пацієнтам, які мають ішемічну хворобу серця, слід поступово, тобто протягом 1–2 тижнів. У разі необхідності, щоб запобігти загостренню стенокардії, рекомендується одночасно почати замісну терапію.

Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть спричиняти брадикардію. Якщо під час застосування лікарського засобу пульс у стані спокою знижується до 50–55 ударів за хвилину та/або пацієнта розвиваються симптоми, які вказують на брадикардію, то дозу рекомендують зменшити.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю:

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

#### *Застосування пацієнтам з порушенням функції нирок.*

У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок нирковий кліренс небівололу знижується. Небіволол не досліджувався у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Застосування пацієнтам із порушенням функції печінки.*

У пацієнтів з помірними порушеннями функції печінки метаболізм небівололу знижується. Небіволол не досліджувався у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Застосування пацієнтам зі стенокардією та недавно перенесеним гострим інфарктом міокарда.*

Застосування небівололу таким пацієнтам не досліджували.

*Застосування пацієнтам з хронічними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів.*

Таким пацієнтам лікарський засіб слід застосовувати з обережністю, оскільки може посилитися звуження дихальних шляхів.

*Застосування пацієнтам з цукровим діабетом та схильним до спонтанної гіпоглікемії.*

Небіволол не впливає на рівень глюкози у плазмі крові у хворих на цукровий діабет. Проте він може маскувати деякі ознаки гіпоглікемії, зокрема тахікардію. Неселективні  $\beta$ -адреноблокатори можуть потенціювати гіпоглікемію, спричинену інсуліном, та затримувати відновлення рівнів глюкози у плазмі крові. Невідомо, чи притаманні такі ефекти для небівололу. Пацієнтів з цукровим діабетом та схильних до спонтанної гіпоглікемії слід проінформувати про можливість розвитку таких ефектів.

Бета-блокатори можуть додатково підвищити ризик тяжкої гіпоглікемії у разі одночасного застосування з похідними сульфонілсечовини. Пацієнтам із цукровим діабетом слід рекомендувати ретельно контролювати рівень глюкози в крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Застосування пацієнтам з тиреотоксикозом.*

$\beta$ -адреноблокатори можуть маскувати клінічні ознаки гіпертиреозу, такі як тахікардія. При раптовій відміні  $\beta$ -адреноблокаторів можливе загострення симптомів гіпертиреозу або провокування тиреоїдного кризу.

*Застосування пацієнтам із захворюваннями периферичних судин.*

$\beta$ -адреноблокатори можуть провокувати або загострювати симптоми артеріальної недостатності у пацієнтів із захворюванням периферичних судин.

*Застосування пацієнтам із псоріазом в анамнезі.*

Таким пацієнтам лікарський засіб слід застосовувати тільки після ретельного виваження.

*Застосування з іншими засобами.*

Одночасне застосування небівололу з антагоністами кальцію типу верапамілу та дилтіазему, з антиаритмічними засобами I групи, а також із гіпотензивними засобами центральної дії не рекомендуються взагалі (детальну інформацію див. у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив небівололу посилюється при інгібуванні ферменту CYP2D6 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі одночасного застосування може бути необхідним зниження дози лікарського засобу.

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

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.*

Небіволлол має фармакологічні ефекти, які негативно впливають на вагітність та/або на плід/немовля. Загалом  $\beta$ -адреноблокатори зменшують кровообіг у плаценті, з чим пов'язують затримку росту, внутрішньоутробну загибель, викидень та передчасні пологи. Побічні ефекти (наприклад гіпоглікемія та брадикардія) можуть виникнути у плода та новонародженого. Якщо лікування  $\beta$ -адреноблокаторами є необхідним, то краще надати перевагу  $\beta_1$ -селективним  $\beta$ -адреноблокаторам.

Лікарський засіб не можна застосовувати у період вагітності, тільки якщо в цьому є безсумнівна необхідність. Якщо лікування небіволлолом вважається необхідним, слід спостерігати за матково-плацентарним кровообігом та ростом плода. При виявленні шкідливого впливу на вагітність або на плід слід розглянути питання про альтернативне лікування. За новонародженим немовлям потрібно ретельно спостерігати. Симптоми гіпоглікемії та брадикардії загалом можна очікувати протягом перших 3 днів.

*Період годування груддю.*

Дослідження на тваринах показали, що небіволлол проникає у молоко самиць. Невідомо, чи ця речовина проникає у грудне молоко людини. Більшість  $\beta$ -адреноблокаторів, а саме ліпофільні сполуки – такі як небіволлол та його активні метаболіти – проникають, хоча різною мірою, у грудне молоко. Тому годування груддю під час застосування лікарського засобу не рекомендується.

-

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

Дослідження щодо впливу небіволлолу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводили. Дослідження з фармакодинаміки показали, що небіволлол не впливає на психомоторну функцію. Однак, іноді під час застосування лікарського засобу можливе виникнення запаморочення та відчуття втоми, що слід враховувати під час керування автотранспортом або іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Таблетки можна приймати незалежно від прийому їжі.

Рекомендована початкова доза становить 5 мг на добу; бажано застосовувати її завжди в один і той самий час доби. Гіпотензивний ефект стає явним через 1–2 тижні лікування, але іноді оптимальна дія спостерігається лише через 4 тижні. У разі необхідності дозу можна збільшити

з двотижневим інтервалом до 40 мг на добу. Застосування більших доз не додає терапевтичних переваг.

*Комбінація з іншими антигіпертензивними засобами.*

β-адреноблокатори можна застосовувати як для монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами. До цього часу додатковий антигіпертензивний ефект спостерігався тільки при комбінації небівололу у дозі 5 мг з гідрохлоротіазидом у дозі 12,5–25 мг.

*Пацієнти з порушенням функції нирок.*

Для пацієнтів із нирковою недостатністю рекомендована початкова доза становить 2,5 мг (½ таблетки) на добу. У разі необхідності добову дозу можна збільшити до 5 мг. Немає даних щодо застосування небівололу пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі.

*Пацієнти з порушенням функції печінки.*

Дані про застосування небівололу пацієнтам із печінковою недостатністю або порушенням функції печінки обмежені. Тому застосування лікарського засобу таким пацієнтам протипоказано.

*Пацієнти літнього віку.*

Для пацієнтів віком понад 65 років рекомендована початкова доза становить 2,5 мг (½ таблетки) на добу. У разі необхідності її можна збільшити до 5 мг. Однак через недостатній досвід застосування небівололу хворими віком понад 75 років застосування лікарського засобу вимагає обережності та ретельного нагляду за такими пацієнтами.

*Пацієнти з поліморфізмом ферменту CYP2D6.*

Відсутня необхідність у корекції дозування таким пацієнтам, які є повільними метаболізаторами CYP2D6. Клінічний ефект та профіль безпеки подібні у повільних та швидких метаболізаторів CYP2D6.

*Діти.*

Ефективність та безпека застосування небівололу дітям не встановлена. Лікарський засіб не рекомендується застосовувати дітям.

***Передозування.***

*Симптоми.*

Найчастішими ознаками передозування небівололу є брадикардія та гіпотензія. Також повідомляли про серцеву недостатність, запаморочення, гіпоглікемію, втому та блювання. При

передозуванні  $\beta$ -адреноблокаторів також відзначалися бронхоспазм та атріовентрикулярна блокада.

На даний час найбільша відома кількість небівололу, прийнята перорально (разом з кількома таблетками ацетилсаліцилової кислоти по 100 мг) – 500 мг. Спостерігалися гіпергідроз, блідість, пригнічення свідомості, гіпокінезія, гіпотензія, синусова брадикардія, гіпоглікемія, гіпокаліємія, пригнічення дихання та блювання. Пацієнт одужав.

#### *Лікування.*

Небіволол має високий ступінь зв'язування з білками плазми крові і не виводиться при діалізі. При передозуванні необхідно припинити лікування лікарським засобом та проводити підтримуючу і симптоматичну терапію. При підозрі на передозування відповідно до очікуваної фармакологічної дії та базуючись на рекомендаціях для інших  $\beta$ -адреноблокаторів, слід розглянути наступні загальні заходи.

При брадикардії: внутрішньовенне введення атропіну. Якщо реакція відсутня, слід з обережністю вводити ізопроterenол або інший препарат з позитивним хронотропним ефектом. У виняткових випадках може знадобитися трансвенозне введення штучного водія ритму.

При артеріальній гіпотензії: внутрішньовенне введення рідини та судинозвужувальних препаратів. Внутрішньовенне введення глюкагону може бути корисним.

При атріовентрикулярній блокаді II і III ступеня: ретельне спостереження та інфузійне введення ізопроterenолу або трансвенозне введення кардіостимулятора.

При загостренні хронічної серцевої недостатності: спочатку застосування глікозидів наперстянки та діуретиків. У деяких випадках слід розглянути застосування інотропних препаратів та вазодилаторів.

При бронхоспазмі: застосування бронхолітичних препаратів, таких як короткодійні інгаляційні  $\beta_2$ -адреноміметики та/або амінофілін.

При гіпоглікемії: внутрішньовенне введення глюкози. Може знадобитися багаторазове внутрішньовенне введення глюкози або застосування глюкагону.

Підтримуючі заходи слід проводити до стабілізації клінічного стану пацієнта. Період напіввиведення низьких доз небівололу становить 12-19 годин.

#### ***Побічні реакції.***

Під час застосування небівололу найчастішими побічними реакціями є головний біль, нудота та брадикардія.

Побічні реакції класифікуються за наступною частотою: часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); дуже рідко ( $\leq 1/10000$ ).

*З боку метаболізму та харчування:*

нечасто – гіперхолестеринемія;

*З боку психіки:*

часто – безсоння; нечасто – нічні жахи, депресія.

*З боку нервової системи:*

часто – головний біль, запаморочення, парестезія; дуже рідко – синкопе.

*З боку органів зору:*

нечасто – порушення зору.

*З боку серця:*

нечасто – брадикардія, серцева недостатність, уповільнення атріовентрикулярної провідності/АВ-блокада.

*З боку судин:*

нечасто – артеріальна гіпотензія, посилення переміжної кульгавості.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:*

часто – задишка; нечасто – бронхоспазм.

*З боку травного тракту:*

часто – діарея, нудота, запор; нечасто – біль у животі, диспепсія, метеоризм, блювання.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:*

нечасто – висипання (включаючи еритематозні), свербіж; дуже рідко – посилення псоріазу.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:*

нечасто – імпотенція.

*Загальні розлади та реакції у місці введення:*

часто – підвищена втомлюваність, біль за грудиною, периферичні набряки; нечасто – астенія.

*Результати лабораторних досліджень*

У контрольованих дослідженнях пацієнтів з гіпертензією застосування небівололу було пов'язано з підвищенням рівня азоту сечовини, сечової кислоти, тригліцеридів та зі зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності і кількості тромбоцитів крові.

*Післяреєстраційний досвід*

Під час застосування небівололу також повідомляли про наступні побічні реакції: порушення функції печінки (включаючи підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) та білірубину), гострий набряк легенів, гостру ниркову недостатність, гіперчутливість (включаючи кропив'янку, алергічний васкуліт та рідко – ангіоневротичний набряк), інфаркт міокарда, псоріаз, феномен Рейно, периферичну

ішемію/кульгавість, сонливість, тромбоцитопенію, різні типи висипань та шкірних порушень, вертиго.

Крім цього, повідомляли про такі побічні реакції, спричинені деякими  $\beta$ -адреноблокаторами: галюцинації, психози, сплутаність свідомості, похолодання/ціаноз кінцівок, синдром Рейно, сухість очей та окуло-мукокутанна токсичність за практололовим типом.

#### *Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за співвідношенням користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Працівників системи охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

#### **Термін придатності.**

3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 14 таблеток у блістері; по 2 або 6 блістерів у картонній коробці.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник.**

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш./

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.

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

15 Теммуз Махаллеші Джамі Йолу Джаддесі №50 Гюнешлі Багджилар/Стамбул, Туреччина/

15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No:50 Gunesli Bagcilar/Istanbul, Turkey.

**Заявник.**

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.