

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**НЕБІЛЕТ<sup>â</sup>**

**(NEBILET<sup>â</sup>)**

### **Склад:**

діюча речовина: nebivolol;

1 таблетка містить небіволулу (у вигляді небіволулу гідрохлориду) 5 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат; крохмаль кукурудзяний; натрію кроскармелоза; гіпромелоза; полісорбат 80; целюлоза мікрочастична; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Основні фізико-хімічні властивості:** круглі двоопуклі таблетки майже білого кольору з хрестоподібною насічкою для поділу 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-небіволулу (D-небіволол) та RSSS-небіволулу (L-небіволол). Він поєднує дві фармакологічні дії:

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

Одноразові та повторні дози небіволулу знижують частоту серцевих скорочень та кров'яний 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 короткочасного 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 із артеріальною гіпертензією небіволол підвищує реакцію судин на ацетилхолін (ACh), опосередковану монооксидом азоту; у пацієнтів із дисфункцією ендотелію ця реакція знижена.

В плацебо-контрольованому дослідженні летальності-захворюваності за участю 2128 пацієнтів віком  $\geq 70$  років (середній вік 75,2 років) зі стабільною хронічною серцевою недостатністю зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) чи без нього (середній показник ФВЛШ

$36 \pm 12,3$  % із таким розподілом: ФВЛШ менше 35% у 56% пацієнтів, ФВЛШ 35–45% у 25% пацієнтів, ФВЛШ вище 45% у 19% пацієнтів), яке тривало у середньому 20 місяців, небіволол як основний лікарський засіб у складі стандартної терапії суттєво продовжував час до настання смерті чи госпіталізації через серцево-судинну патологію (кінцева точка первинної ефективності) зі зниженням відносного ризику на 14% (абсолютне зменшення – 4,2 %). Це зменшення ризику розвивалося через 6 місяців лікування та залишалось таким протягом періоду лікування (середня тривалість – 18 місяців). Вплив небівололу не залежав від віку, статі чи показника фракції викиду лівого шлуночка у учасників дослідження. Користь стосовно попередження усіх причин смертності у порівнянні з плацебо не досягла статистичної значущості (абсолютне зменшення – 2,3%).

У пацієнтів, які лікувалися небівололом, спостерігалось зниження частоти випадків раптової смерті (4,1% порівняно з 6,6%, відносне зниження на 38%).

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 чи на витривалість.

Наявні доклінічні та клінічні дані не показали, що небіволол негативно впливає на еректильну функцію у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

#### *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-деалкілювання 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% у осіб зі швидким метаболізмом та є майже повною у осіб з повільним метаболізмом. При досягненні стійкого стану (steady-state) та при однаковій дозі максимальна концентрація у плазмі незміненого небівололу у осіб з повільним метаболізмом приблизно в

23 рази вище, ніж в осіб зі швидким метаболізмом. Якщо враховувати суму незмінного лікарського засобу та його активних метаболітів, то різниця максимальної концентрації в плазмі складає від 1,3 до 1,4 раз. З огляду на відмінності в ступенях метаболізму, дозу лікарського засобу Небілет® слід корегувати завжди залежно від індивідуальних потреб пацієнта: тому особам з повільним метаболізмом можуть бути потрібні нижчі дози.

У осіб зі швидким метаболізмом значення періоду напіввиведення енантіомерів небівололу становлять в середньому 10 годин. У осіб з повільним метаболізмом це значення в 3-5 разів вище. У осіб зі швидким метаболізмом концентрація RSSS-енантіомера дещо вище, ніж концентрація SRRR-енантіомера. У осіб із 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 в плазмі у більшості пацієнтів зі швидким метаболізмом досягається протягом 24 годин, для гідроксиметаболітів – протягом декількох днів.

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

В плазмі 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.

#### *Доклінічні дані з безпеки.*

Доклінічні дані, засновані на загальноприйнятих дослідженнях генотоксичності, репродуктивної токсичності, токсичності для розвитку та канцерогенності, не виявили небезпеки для людини. Побічний вплив на репродуктивну функцію спостерігався лише при застосуванні високих доз, що у декілька разів перевищували максимальну рекомендовану дозу для людини (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

##### Артеріальна гіпертензія

Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії.

##### Хронічна серцева недостатність (ХСН)

Лікування хронічної серцевої недостатності легкого ступеня та помірного ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування хворих віком від 70 років.

#### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що перелічені у розділі «Склад»;
- 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.

Крім того, як і інші  $\beta$ -блокатори, Небілет® протипоказаний при:

- синдромі слабкості синусового вузла, включаючи синоатріальну блокаду;
- АВ-блокаді II-III ступеня (без штучного водія ритму);
- бронхоспазмі та бронхіальній астмі в анамнезі;
- нелікованій феохромоцитомі;
- метаболічному ацидозі;
- брадикардії (до початку лікування частота серцевих скорочень менше 60 ударів/хв);
- артеріальній гіпотензії (систолический артеріальний тиск < 90 мм рт. ст.);
- тяжких порушеннях периферичного кровообігу.

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

#### Фармакодинамічні взаємодії:

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

#### Спільне застосування не рекомендується:

*Антиаритмічні лікарські засоби I класу (хінідин, гідрохінідин, цибензолін, флекаїнід, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропafenон):* вплив на атріовентрикулярну провідність може посилитися та негативний інотропний ефект може збільшитися (див. розділ «Особливості застосування»).

*Антагоністи кальцію типу верапаміл/дилтіазем:* негативний вплив на скоротливість та атріовентрикулярну провідність. Внутрішньовенне введення верапамілу хворим, які приймають  $\beta$ -блокатори, може призвести до значної артеріальної гіпотензії та атріовентрикулярної блокади (див. розділ «Особливості застосування»).

*Антигіпертензивні лікарські засоби центральної дії (клонідин, гуанфацин, моксонідин, метилдопа, рилменідин):* супутнє застосування антигіпертензивних лікарських засобів центральної дії може призвести до 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  $\beta$ -блокаторів, вірогідність підвищення артеріального тиску може збільшуватися (синдром відміни).

При комбінованому застосуванні потрібна обережність:

*Антиаритмічні лікарські засоби III класу (аміодарон):* вплив на атріовентрикулярну провідність може посилюватись.

*Галогенові леткі анестетики:* супутнє застосування  $\beta$ -адреноблокаторів та анестетиків може пригнічувати рефлекторну тахікардію та підвищувати ризик гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування»). Як загальне правило, уникайте різкої відміни лікування  $\beta$ -блокаторами. Якщо хворий застосовує Небілет<sup>а</sup>, то про це слід проінформувати анестезіолога.

*Інсулін та пероральні антидіабетичні засоби:* хоча небіволол не впливає на рівень глюкози в крові, супутнє застосування може маскувати певні симптоми гіпоглікемії (посилене серцебиття, тахікардія). Одночасне застосування бета-блокаторів із похідними сульфонілсечовини може збільшити ризик тяжкої гіпоглікемії. (див. Розділ «Особливості застосування»).

*Баклофен (антиспастичний засіб), аміфостин (додатковий засіб при лікуванні протипухлинними лікарськими засобами):* при одночасному їх застосуванні з антигіпертензивними засобами може значно знизитись артеріальний тиск, тому дозу антигіпертензивних засобів потрібно відповідно відкоригувати.

При спільному застосуванні слід враховувати:

*Глікозиди групи наперстянки:* супутнє застосування може збільшити час 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):* супутнє застосування може підвищити ризик гіпотензії, а у хворих із серцевою недостатністю не можна виключити збільшення ризику подальшого погіршення насосної функції шлуночків.

*Антипсихотичні, антидепресанти (трициклічні антидепресанти, барбітурати та похідні фенотіазину):* супутнє застосування може підвищувати гіпотензивну дію (адитивний ефект).

*Нестероїдні протизапальні лікарські засоби:* не впливають на антигіпертензивну дію небівололу.

*Симпатоміметики:* супутнє застосування може протидіяти антигіпертензивній дії  $\beta$ -адреноблокаторів. Діючі речовини з  $\beta$ -адренергічною дією 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.

Оскільки у процесі метаболізму небівололу бере участь ізофермент CYP2D6, то спільне застосування лікарських 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.

Супутнє застосування із циметидином підвищує рівень небівололу у плазмі крові, але не змінює клінічної ефективності небівололу. Супутнє застосування з ранітидином не впливає на фармакокінетику небівололу. За умови, що Небілет<sup>а</sup> застосовують під час їди, а антацидний

засіб – між прийомами їжі, обидва лікарських засоби можна призначати одночасно.

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

Одночасне застосування алкоголю, фуросеміду або гідрохлоротіазиду не впливає на фармакокінетику небівололу. Небіволлол не впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку варфарину.

### **Особливості застосування.**

Загальними для  $\beta$ -адреноблокаторів є нижчезазначені попередження і застережні заходи.

#### *Анестезія.*

Продовження  $\beta$ -блокади зменшує ризик порушень серцевого ритму під час введення у наркоз та інтубації. Якщо при підготовці до хірургічного втручання  $\beta$ -блокаду слід перервати, то блокатори  $\beta$ -адренорецепторів слід відмінити не менше ніж за 24 години до цього.

Застосування окремих анестетиків, які спричиняють пригнічення міокарда, потребує обережності. Появу вагусних реакцій у пацієнта можна попередити за допомогою внутрішньовенного введення атропіну.

#### *Серцево-судинна система.*

Як правило, пацієнтам із нелікованою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) блокатори  $\beta$ -адренорецепторів не слід призначати, поки їх стан не стане стабільним.

Припиняти терапію  $\beta$ -адреноблокаторами 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 спричинити брадикардію. Якщо пульс у стані спокою знижується до 50–55 ударів за хвилину і/чи у пацієнта розвиваються симптоми, які вказують на брадикардію, то дозу рекомендують 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) хворих на стенокардію 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 з гіпотензивними засобами центральної дії не рекомендуються взагалі (детальну інформацію дивись у розділі «Взаємодія з іншими

лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Обмін речовин та ендокринна система.*

Небілет<sup>а</sup> не впливає на рівень глюкози в крові у хворих на цукровий діабет. Незважаючи на це, необхідно бути обережним при його застосуванні хворим цієї категорії, оскільки небіволол може маскувати деякі симптоми гіпоглікемії (тахікардія, посилене серцебиття). Бета-блокатори можуть ще більше підвищити ризик тяжкої гіпоглікемії при одночасному застосуванні з похідними сульфонілсечовини. Хворим на цукровий діабет слід рекомендувати ретельно контролювати рівень глюкози в крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть маскувати симптоми тахікардії при гіперфункції щитовидної залози. Раптове припинення терапії може посилити ці симптоми.

#### *Дихальна система.*

Пацієнтам з хронічними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів  $\beta$ -адреноблокатори застосовують з обережністю, оскільки може посилитись звуження дихальних шляхів.

#### *Інше.*

Хворим на псоріаз в анамнезі призначати  $\beta$ -адреноблокатори слід тільки після ретельного виваження.

Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть підвищувати чутливість до алергенів і ступінь тяжкості анафілактичних реакцій.

На початку лікування хронічної серцевої недостатності небівололом необхідний регулярний моніторинг за станом хворого. Інформацію про спосіб застосування та дози дивіться у розділі «Спосіб застосування та дози».

Без нагальної потреби не слід різко припиняти лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Для додаткової інформації дивіться розділ «Спосіб застосування та дози».

Лікарський засіб містить лактозу. Лікарський засіб Небілет<sup>®</sup> не слід застосовувати хворим зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто є практично вільним від натрію.

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

##### *Вагітність*

Небіволлол має фармакологічні ефекти, які негативно впливають на вагітність та/чи на плід/немовля. Загалом,  $\beta$ -адреноблокатори зменшують кровообіг в плаценті, з чим пов'язують затримку росту, внутрішньоутробну смерть, викидень та передчасні пологи. Побічні ефекти (наприклад гіпоглікемія та брадикардія) можуть виникнути у плода та новонародженого. Якщо

лікування  $\beta$ -блокаторами є необхідним, то краще надати перевагу  $\beta_1$ -селективним  $\beta$ -адреноблокаторам.

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

*Період годування груддю.*

Дослідження на тваринах показали, що небіволол проникає у грудне молоко. Невідомо чи ця речовина проникає у грудне молоко людини. Більшість  $\beta$ -блокаторів, а саме ліпофільні сполуки – такі як небіволол та його активні метаболіти – проникають, хоча у різній мірі, у грудне молоко. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Тому матері, які отримують небіволол, не повинні годувати груддю.

*Фертильність*

Небіволол не впливав на фертильність щурів, за винятком доз, у декілька разів вищих за максимальну рекомендовану дозу для людини, коли спостерігалась побічна дія на репродуктивні органи самців і самок щурів і мишей. Вплив небівололу на фертильність людини невідомий.

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

Дослідження щодо впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводились. Дослідження з фармакодинаміки показали, що Небілет<sup>®</sup> 5 мг не впливає на психомоторну функцію. Однак, що іноді можливе виникнення запаморочення та відчуття втоми слід враховувати під час керування автотранспортом або іншими механізмами.

## **Спосіб застосування та дози.**

Режим дозування

Артеріальна гіпертензія.

*Дорослі:*

Доза становить 1 таблетку (5 мг небівололу) 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.

*Комбінація з іншими антигіпертензивними засобами.*

$\beta$ -блокатори можна застосовувати як для монотерапії так і в комбінації з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами. До цього часу додатковий антигіпертензивний

ефект спостерігався тільки при комбінації лікарського засобу Небілет® 5 мг з 12,5–25 мг гідрохлоротіазиду.

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю.*

Для пацієнтів із нирковою недостатністю рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. У разі необхідності добу дозу можна збільшити до 5 мг.

#### *Пацієнти з печінковою недостатністю.*

Дані про застосування лікарського засобу пацієнтами з печінковою недостатністю чи порушенням функції печінки обмежені. Тому застосування Небілету® таким пацієнтам протипоказано.

#### *Пацієнти літнього віку.*

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

#### *Хронічна серцева недостатність.*

Лікування хронічної серцевої недостатності слід починати з повільного титрування дози до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Таким пацієнтам слід призначити лікарський засіб у разі, якщо у них спостерігається хронічна серцева недостатність без епізодів її гострої декомпенсації протягом останніх 6 тижнів. Рекомендується, щоб лікар мав досвід у лікуванні хронічної серцевої недостатності. Хворі, які застосовують інші серцево-судинні засоби, включаючи діуретики та/чи дигоксин та/чи інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), та/чи антагоністи рецепторів ангіотензину II, повинні мати вже підібрану дозу цих ліків протягом останніх 2 тижнів до початку терапії лікарським засобом Небілет<sup>а</sup>.

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 2,5 мг небівололу на добу, а надалі до 5 мг 1 раз на добу, а потім до 10 мг 1 раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу 1 раз на добу. На початку лікування та при кожному підвищенні дози хворий 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 явищ може перешкодити лікуванню із застосуванням максимально рекомендованої дози усім пацієнтам. 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 атріовентрикулярної блокади).

Як правило, лікування стабільної хронічної серцевої недостатності небівололом є довгостроковим.

Лікування небівололом не слід припиняти раптово, оскільки це може призвести до тимчасового посилення серцевої недостатності. Якщо відміна лікарського засобу необхідна, то дозу слід поетапно знизити, зменшуючи її в два рази з інтервалом 1 тиждень.

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю.*

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

#### *Пацієнти з печінковою недостатністю.*

Стосовно застосування лікарського засобу пацієнтами з печінковою недостатністю існують лише обмежені дані. З огляду на це застосування лікарського засобу Небілет® цим пацієнтам протипоказано.

#### *Пацієнти літнього віку.*

Оскільки титрування дози до максимальної переносимої здійснюється індивідуально, корегування дози не потрібне.

#### Спосіб застосування.

Пероральне застосування.

Таблетки можна застосовувати разом з їжею.

#### *Діти.*

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу Небілет® дітям та підліткам (віком до 18 років) не досліджувались. Дані недоступні. Отже, застосування дітям та підліткам (віком до 18 років) не рекомендується.

#### **Передозування.**

Дані, що стосуються передозування лікарського засобу Небілет®, відсутні.

#### *Симптоми.*

Симптоми передозування  $\beta$ -блокаторами: брадикардія, гіпотензія, бронхоспазм та гостра серцева недостатність.

#### *Лікування.*

У разі передозування чи розвитку реакцій гіперчутливості слід забезпечити постійне спостереження за пацієнтом та лікування в умовах відділення інтенсивної терапії. Слід контролювати рівень глюкози в крові. Всмоктуванню будь-якого лікарського засобу, який ще знаходиться у шлунково-кишковому тракті, перешкоджає промивання шлунка, застосування

активованого вугілля та проносних засобів. Штучна вентиляція легень також може бути потрібна. Для усунення брадикардії чи підвищеної ваготонії рекомендується введення атропіну чи метилатропіну. Лікування гіпотензії та шоку слід проводити за допомогою плазми/плазмозамінників та, у разі необхідності, катехоламінів.

β-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 разі резистентності ізопреналін можна комбінувати з допаміном. Якщо це не призводить до бажаного ефекту, то можна ввести внутрішньовенно глюкагон із розрахунку 50–100 мкг/кг. За необхідності ін'єкцію слід повторити протягом години та потім, якщо потрібно, провести внутрішньовенну інфузію глюкагону із розрахунку

70 мкг/кг/год. В екстремальних випадках резистентної до терапії брадикардії можна підключити штучного водія ритму.

### **Побічні реакції.**

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

#### Артеріальна гіпертензія.

Побічні реакції, які у більшості випадків були від легкого до помірного ступеня, наведено в таблиці нижче; вони класифіковані відповідно до систем органів та частоти виникнення:

Порушення з боку системи органів	Часто ( <sup>3</sup> 1/100 до <1/10)	Нечасто ( <sup>3</sup> 1/1000 до ≤1/100)	Дуже рідко (≤ 1/10000 )	Частота невідома
З боку імунної системи				Ангіоневротичний набряк, гіперчутливість
З боку психіки		Нічні жахи, депресія		
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення, парестезії		Синкопе	
З боку органів зору		Порушення зору		
З боку серця		Брадикардія, серцева недостатність, уповільнення атріовентрикулярної провідності/АВ-блокада		
З боку судин		Артеріальна гіпотензія, посилення переміжної кульгавості		
З боку дихальних шляхів, грудної клітки та середостіння	Задишка	Бронхоспазм		

З боку шлунково-кишкового тракту	Запор, нудота, діарея	Диспепсія, метеоризм, блювання		
З боку шкіри та підшкірних тканин		Свербіж, еритематозне висипання	Посилення псоріазу	Кропив'янка
З боку статевих органів та молочних залоз		Імпотенція		
Розлади загального характеру та реакції в місці застосування	Підвищена втомлюваність, набряки			

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

#### Хронічна серцева недостатність.

Відомості про побічні реакції у хворих на серцеву недостатність були отримані під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень, у ході яких 1067 хворих отримували небіволол та 1061 хворий – плацебо. У цьому дослідженні про побічні реакції, які, можливо, були пов'язані із застосуванням лікарського засобу, повідомило всього 449 пацієнтів, які приймали небіволол (42,1%) та 334 (31,5%) пацієнти, які приймали плацебо. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли пацієнти, які застосовували небіволол, були брадикардія та запаморочення, які виникали приблизно у 11% пацієнтів. Відповідна частота серед пацієнтів, які застосовували плацебо, була приблизно 2% та 7% відповідно.

Повідомлялось про нижчезазначені побічні реакції, що хоча б потенційно були пов'язані із застосуванням лікарського засобу, та розглядалися як характерні та значущі при лікуванні хронічної серцевої недостатності:

- посилення серцевої недостатності спостерігалось у 5,8 % пацієнтів, які застосовували небіволол, та у 5,2 % пацієнтів, які отримували плацебо;
- ортостатична гіпотензія спостерігалась у 2,1 % пацієнтів, які застосовували небіволол, та у 1 % пацієнтів, які отримували плацебо;
- непереносимість лікарського засобу спостерігалась у 1,6 % хворих, які застосовували небіволол, та у 0,8 % хворих, які отримували плацебо;
- АВ-блокада I ступеня спостерігалась у 1,4 % пацієнтів, які отримували небіволол, та у 0,9 % пацієнтів, які отримували плацебо;
- набряки нижніх кінцівок були у 1,0 % пацієнтів, які отримували небіволол, та у 0,2 % пацієнтів, які отримували плацебо.

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користь/ризик лікарського засобу. Працівників охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

**Термін придатності.** 3 роки.

Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці

**Умови зберігання.** Спеціальні умови зберігання не вимагаються. Лікарський засіб зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** 7 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній коробці; 14 таблеток у блістері, по 1 або по 2 блістери у картонній коробці; 10 таблеток у блістері, по 9 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ / BERLIN-CHEMIE AG.

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

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/

Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany.

### **Заявник.**

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А./

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

## **Місцезнаходження заявника.**

**1, Авеню де ла Гар, Л-1611 Люксембург, Люксембург/**

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxembourg.