

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## НЕБІЛОНГ (NEBILONG)

### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить небівололу гідрохлориду еквівалентно небівололу 5 мг;  
*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, бетадекс, натрію кроскармелоза, натрію докузат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, повідон, тальк.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Селективні блокатори  $\beta$ -адренорецепторів. Код АТС С07А В12.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Есенціальна артеріальна гіпертензія.

Хронічна серцева недостатність – у якості доповнення до стандартних методів лікування у хворих літнього віку від 70 років.

#### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. 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, у тому числі синоаурикулярна блокада, 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 на хвилину). Артеріальна гіпотензія (сistolічний артеріальний тиск менше 90 мм рт ст.), тяжкі порушення периферичного кровообігу.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Есенціальна артеріальна гіпертензія Дорослим пацієнтам приймати 1 таблетку небілонгу (5 мг небівололу) на добу, у разі можливості в один і той самий час. Препарат можна приймати під час їди. Гіпотензивний ефект проявляється через 1-2 тижні лікування, але іноді оптимальна дія спостерігається лише через 4 тижні. Небілонг 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.

Хронічна серцева недостатність. Лікування хронічної серцевої недостатності слід починати з повільного титрування дози до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози.

Таким хворим призначати препарат у випадку, якщо має місце хронічна серцева недостатність без епізодів її гострої декомпенсації протягом останніх 6 тижнів. Лікаря повинен мати досвід лікування серцевої недостатності.

Хворим, які застосовують інші серцево-судинні засоби (діуретики, дигоксин, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II), необхідно мати вже підбрану дозу цих ліків протягом останніх 2 тижнів, перш ніж розпочнеться їх лікування Небілонгом.

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 у подальшому - до 10 мг 1 раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг на добу. На початку лікування та при кожному підвищенні дози хворому необхідне не менше 2 годин перебувати під наглядом досвідченого лікаря, щоб упевнитися в тому, що клінічний стан залишається стабільним (особливо це стосується артеріального тиску, частота серцевих скорочень, порушення провідності міокарда, а також посилення симптомів серцевої недостатності). У разі необхідності вже досягнуту дозу можна поетапно знову зменшити або знову до неї повернутися. При посиленні симптомів серцевої недостатності або

при непереносимості препарату у фазі його титрування дозу небівололу рекомендують спочатку зменшити або, у разі необхідності, негайно його відмінити (при появі тяжкої гіпотензії, посиленні симптомів серцевої недостатності з гострим набряком легень, при появі кардіогенного шоку, симптоматичної брадикардії або атріовентрикулярної блокади). Як правило, лікування хронічної серцевої недостатності небівололом є тривалим. Лікування небівололом не слід припиняти раптово, оскільки це може призвести до посилення симптомів серцевої недостатності. Якщо відміна препарату необхідна, то дозу слід понижувати поетапно, зменшуючи її на половину в тиждень.

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

*Хворі з печінковою недостатністю:* досвід застосування препарату таким пацієнтам обмежений, тому небіволол протипоказаний.

*Хворі літнього віку (від 65 років):* оскільки титрування дози здійснюється в індивідуальному порядку, то корекція дози не потрібна.

### **Побічні реакції.**

Побічні реакції при есенціальній артеріальній гіпертензії та при хронічній серцевій недостатності наведені окремо через різницю у захворюваннях, що лежать в основі цих станів.

Есенціальна артеріальна гіпертензія.

*Порушення психічного стану:* жахливі сновидіння, депресія.

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

*З боку очей:* порушення зору.

*З боку серця:* брадикардія, серцева недостатність, уповільнення атріовентрикулярної провідності/атріовентрикулярна блокада, порушення ритму серця, кардіалгія.

*З боку судин:* артеріальна гіпотензія, посилення переміжної кульгавості.

*З боку дихальних шляхів:* задишка, бронхоспазм.

*З боку травного тракту:* запор, нудота, діарея, диспепсія, метеоризм, блювання.

*З боку шкіри:* свербіж, еритематозний шкірний висип, посилення псоріазу, реакції гіперчутливості.

*З боку репродуктивної системи:* імпотенція.

*Загальні розлади:* підвищена втомлюваність, набряки, ангіоневротичний набряк, підсилення переміжної кульгавості.

Крім цього повідомлялося 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.

**Хронічна серцева недостатність.** Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли пацієнти, які отримували небіволол, були брадикардія та запаморочення. Повідомлялося про наступні побічні реакції, хоч би потенційно пов'язані із застосуванням небівололу, які розглядалися в якості характерних і значущих при лікуванні хронічної серцевої недостатності:

а) посилення симптомів серцевої недостатності; б) ортостатична гіпотензія; в) атріовентрикулярна блокада I ступеня; г) набряки нижніх кінцівок.

### **Передозування.**

*Симптоми:* брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм, гостра серцева недостатність. *Лікування:*

промивання шлунка, призначення активованого вугілля та проносних засобів. Рекомендується контроль рівня глюкози в крові. У разі необхідності проводиться інтенсивна терапія в умовах стаціонару: при брадикардії та підвищеній ваготонії - введення атропіну, при гіпотензії та шоку внутрішньовенне введення плазмозамінників та катехоламінів. Бета-блокуючу дію можна припинити повільним внутрішньовенним введенням ізопреналіну гідрохлориду, починаючи з дози 5 мкг/хв, або добутаміну, починаючи з дози 2,5 мкг/хв, до досягнення очікуваного ефекту. Якщо зазначені заходи не допомагають, слід призначити глюкагон із розрахунку 50-100 мкг/кг, якщо треба - ін'єкцію можна повторити протягом години та, у разі необхідності, провести внутрішньовенну інфузію глюкагону із розрахунку 70 мкг/кг/год. В екстремальних випадках проводиться штучна вентиляція легень та підключення штучного водія ритму.

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

Фармакологічні ефекти небівололу чинять негативну дію на вагітність, плід та немовля, тому його слід застосовувати лише тоді, коли користь від застосування переважає потенційний ризик для плода. Якщо необхідне лікування небівололом, то треба проводити спостереження за матково-плацентарним кровообігом та за ростом плода. При підтвердженні негативної дії необхідно розглянути питання про лікування альтернативними препаратами. За немовлям треба ретельно спостерігати і мати на увазі, що такі симптоми як гіпоглікемія та брадикардія можна очікувати протягом перших 3 діб. Під час лікування небівололом годувати груддю не рекомендується.

### **Діти.**

Дослідження щодо застосування препарату у дітей та підлітків не проводились, тому для цієї вікової групи препарат не рекомендується.

### **Особливості застосування.**

Загальними для блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів є наступні попередження і застережні заходи. Підтримування блокади  $\beta$ -адренорецепторів зменшує ризик порушень серцевого ритму під час введення у наркоза інтубації. При підготовці до хірургічного втручання не менше ніж за 24 години слід припинити застосування блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів. 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, які мають ішемічну хворобу серця, слід поступово, тобто протягом 1-2 тижнів у разі необхідності, щоб запобігти загостренню захворювання, рекомендується одночасно починати лікування препаратом-замінником. 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 рекомендується зменшити.

#### **Блокатори**

$\beta$ -адренорецепторів слід застосовувати з обережністю при лікуванні: а) пацієнтів із порушеннями периферичного кровообігу (синдром Рейно, переміжна кульгавість), оскільки може розвинути 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, опосередкованої через  $\alpha$ -адренорецептори вазоконстрикції коронарних артерій (блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть збільшувати частоту і тривалість нападів стенокардії).

Небілонг не впливає на вміст глюкози в крові у хворих на цукровий діабет. Незважаючи на це, необхідно бути обережним при застосуванні його для лікування хворих 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.

Хворим на псоріаз в анамнезі призначати  $\beta$ -адреноблокатори тільки після того, як ситуація ретельно виважена. Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть підвищувати чутливість до алергенів і ступінь тяжкості анафілактичних реакцій.

Препарат містить лактози моногідрат, тому його не слід приймати хворим з спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

Слід з обережністю застосовувати препарат при феохромоцитомі, міастенії, депресії.

Через недостатній досвід лікування препаратом пацієнтам віком старше 75 років слід застосовувати препарат під пильним наглядом лікаря.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Відповідні дослідження не проводились. Дослідження з фармакокінетики показали, що Небілонг не впливає на психомоторну функцію. Однак слід враховувати, що іноді можуть мати місце запаморочення та відчуття втоми.

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

Препарат не можна застосовувати у комбінації за) флуоктафеніном:  $\beta$ -блокатори можуть перешкоджати компенсаторним реакціям серцево-судинної системи, асоційованим з артеріальною гіпертензією чи шоком, що можуть бути викликані флуоктафеніном;

б) сультопридом: при сумісному застосуванні препаратів спостерігається підвищений ризик виникнення шлуночкової аритмії.

Спільне застосування не рекомендується: а) з антиаритмічними препаратами I групи (хінідин, гідрохінідин, цибензолін, флекаїнід, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропафенон) може посилитися дія на  $\mathcal{J}$ -провідність та збільшитися негативний ізотропний ефект; б) з антагоністами кальцію типу верапамілу/дилтіазему - негативна дія на AV-провідність та скоротливість міокарда. Внутрішньовенне введення верапамілу хворим, які приймають  $\beta$ -адреноблокатори, може призвести до значної артеріальної гіпотензії та AV блокади; в) з гіпотензивними препаратами 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 (синдром відміни) може підвищуватись.

При одночасному застосуванні слід бути обережними: а) з антиаритмічними препаратами II групи (аміодарон) може посилюватися вплив на AV-провідність; б) з галогенованими леткими анестетиками може пригнічувати рефлекторну тахікардію та підвищувати ризик гіпотензії. Якщо хворий застосовує Небілонг про це слід поінформувати анестезіолога; в) з інсуліном та пероральними антидіабетичними засобами хоча Небілонг і не впливає на рівень глюкози в крові, все-таки він може маскувати такі симптоми гіпоглікемії як тахікардія та посилене серцебиття;

г) антиаритмічними препаратами III класу (аміодарон) може посилюватися вплив на AV-провідність; д) одночасне застосування з баклофеном і аміфостинном сприяє загостренню артеріальної гіпотензії, дозу гіпотензивних препаратів слід зменшити.

При спільному застосуванні слід враховувати: а) глікозиди групи наперстянки сповільнюється AV-провідність, однак клінічні дослідження вказівок на цю взаємодію не виявили. Небіволол не впливає на кінетику дигоксину;

б) антагоністи кальцію типу дигідропіридину (амлодипін, фелодипін, лацидипін, ніфедипін, німодипін, нітрэндипін) підвищується ризик гіпотензії, а у хворих із серцевою недостатністю може погіршитися насосна функція шлуночків;

б) антипсихотичні, антидепресанти (трициклічні антидепресанти, барбітурати, похідні фенотіазину) може підвищуватись антигіпертензивна дія (принцип додавання ефектів);

в) нестероїдні протизапальні засоби не впливають на антигіпертензивну дію Небілонгу;

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

Взаємодії, обумовлені фармакокінетикою препаратів) оскільки у процесі метаболізму небівололу бере участь ізофермент CYP2D6, то спільне застосування препаратів, що пригнічують цей фермент (пароксетин, флуоксетин, тіорідазин, хінідин), підвищують рівень небівололу у плазмі, і таким чином підвищують ризик виникнення значної брадикардії та інших побічних реакцій; б) циметидин підвищує рівень небівололу у плазмі, але без зміни клінічної

ефективності. Ранітидин не впливає на фармакокінетику небівололу; в) за умови, що

Небілонг застосовують під час їди, а антацидний засіб поміж прийомами їди, обидва

препарати можна призначати разом; г) при спільному застосуванні небівололу та

нікардипіну незначно підвищувалися концентрації обох субстанцій у плазмі без зміни

клінічної ефективності; д) одночасне застосування алкоголю, фуросеміду або

гідрохлоротіазиду не впливає на фармакокінетику небівололу; е) небіволол не впливає на

фармакокінетику варфарину.

## **Фармакологічні властивості.**

### ***Фармакодинаміка.***

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

- завдяки D-енантіоміру небіволол є конкурентним і селективним блокатором

$\beta$ -адренорецепторів;

- завдяки L-енантіоміру 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 короткотермінового та тривалого лікування небівололом у хворих з артеріальною гіпертензією знижується системний судинний опір. Незважаючи на пониження частоти серцевих скорочень, зменшення серцевого викиду у стані спокою та при навантаженні обмежене через збільшення ударного об'єму. Клінічне значення цієї гемодинамічної різниці у порівнянні з іншими блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів ще недостатньо вивчене. У хворих із артеріальною гіпертензією небіволол підвищує реакцію судин на ацетилхолін, опосередковану монооксидом азоту; у пацієнтів із дисфункцією ендотелію ця реакція понижена. Застосування небівололу в якості 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 хворих які отримували небіволол, встановлено пониження частоти випадків раптового летального наслідку

*Фармакокінетика.*

Після перорального прийому відбувається швидке всмоктування обох енантіомірів небівололу. На всмоктування небівололу їжа не впливає, тому його можна приймати незалежно від прийому їжі. Небіволол метаболізується у печінці, зокрема з утворенням активних гідроксиметаболітів. Біодоступність перорально введеного небівололу становить у середньому 12 % в осіб з швидким метаболізмом та є майже повною в осіб з повільним метаболізмом. Виходячи з різниці швидкості метаболізації, дозування Небіну потрібно встановлювати залежно від індивідуальних потреб пацієнта; особи з повільною метаболізацією потребують нижчих доз. В осіб з швидкою метаболізацією значення періоду напіввиведення енантіомірів небівололу з плазми становлять в середньому 10 годин, а в осіб з повільною метаболізацією ці значення у 3-5 разів більші. Концентрації у плазмі, які становлять від 1 до 30 мг небівололу, пропорційно дози. 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.

**Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки білого кольору, плоскі, круглої форми зі скошеними краями, з лінією розлому з одного боку.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °C у сухому, та недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у коробці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Мікро Лабс Лімітед/  
Micro Labs Limited

**Місцезнаходження.**

92, Сіпкот, Хосур - 635 126, Індія/  
92, Sipcot, Hosur - 635 126, India