

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

НЕБІТЕНЗ (NEBITENS)

Склад:

діюча речовина: nebivolol

1 таблетка містить небівололу гідрохлориду 5,45 мг, що відповідає 5 мг небівололу;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, макрогол 6000, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори β -адренорецепторів.

Код АТС С07А В12.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенційна артеріальна гіпертензія.

Лікування стабільної хронічної серцевої недостатності легкого і середнього ступеня в доповнення до стандартної терапії у пацієнтів віком від 70 років.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або інших компонентів препарату. Печінкова недостатність або порушення функції печінки. Гостра серцева недостатність, кардіогенний шок або епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення препаратів із позитивним інотропним ефектом. Синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоатріальна блокада, атріовентрикулярна (АВ)-блокада II-III ступеня (без штучного водія ритму). Бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі. Нелікована феохромоцитома. Метаболічний ацидоз. Брадикардія (до початку лікування частота серцевих скорочень менше 60 ударів на хвилину.). Артеріальна гіпотензія (систоличний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст.), тяжкі порушення периферичного кровообігу.

Спосіб застосування та дози.

Есенційна артеріальна гіпертензія Дорослі пацієнти приймають 1 таблетку небівололу (5 мг) на добу, за можливості в один і той самий час. Препарат можна приймати під час їжі. Гіпотензивний ефект стає явним через 1-2 тижні лікування, але іноді оптимальна дія спостерігається лише через 4 тижні.

Небітенз 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 гідрохлоротіазиду.

Хронічна серцева недостатність Лікування хронічної серцевої недостатності повинно починатися з повільного титрування дози до досягнення індивідуальної оптимальної підтримувальної дози. Таким хворим призначають препарат у випадку, якщо має місце хронічна серцева недостатність без епізодів її гострої декомпенсації протягом останніх 6 тижнів. Лікар повинен мати досвід терапії серцевої недостатності. Хворі, що застосовують інші серцево-судинні засоби (діуретики, дигоксин, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II), повинні приймати вже підбрану дозу цих ліків протягом останніх 2 тижнів, перш ніж розпочнеться їх лікування небівололом. Початкове титрування дози слід проводити за нижченаведеною схемою, витримуючи при цьому інтервали від 1 до 2 тижнів і орієнтуючись на переносимість дози пацієнтом: 1,25 мг небівололу на добу можна збільшити до 5 мг на добу, а надалі – до 10 мг один раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг на добу. На початку лікування та при кожному підвищенні дози хворий повинен не менше 2 годин перебувати під наглядом досвідченого лікаря, щоб впевнитися в тому, що клінічний стан

залишається стабільним (особливо це стосується артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, порушення провідності міокарда, а також посилення симптомів серцевої недостатності). За необхідності вже досягнуту дозу можна поетапно знову зменшити або знову до неї повернутися. При посиленні симптомів серцевої недостатності або при непереносимості препарату в фазі його титрування дозу небівололу рекомендують спочатку понизити 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 АВ-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.

Пацієнти з нирковою недостатністю: оскільки титрування дози до максимально переносимої відбувається індивідуально, її корекція при нирковій недостатності легкого та помірного ступеня тяжкості не потрібна. Досвіду застосування препарату хворим на тяжку ниркову недостатність (рівень креатиніну сироватки ≥ 250 мкмоль/л) немає, тому застосування небівололу таким хворим не рекомендується.

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

Побічні реакції.

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

Есенційна артеріальна гіпертензія.

Система органів	Часті ($\geq 1/100$ та $< 1/10$)	Нечасті ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$)	Дуже рідко ($\leq 1/10000$)	Частота невідома
Психічні розлади		Нічні кошмари, депресія		
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення, парестезія		Непритомність	
З боку органів зору		Порушення зору		
З боку серця		Брадикардія, серцева недостатність, уповільнення АВ-провідності / АВ-блокада		
З боку судин		Артеріальна гіпотензія, посилення переміжної кульгавості		
З боку дихальної системи	Задишка	Бронхоспазм		
З боку травної системи	Запор, нудота, діарея	Диспепсія, метеоризм, блювання		
З боку шкіри та підшкірних тканин		Свербіж, еритематозний висип	Посилення псоріазу	

З боку репродуктивної системи Загальні розлади	Підвищена втомлюваність, набряки	Імпотенція		
З боку імунної системи				Гіперчутливість, ангіоневротичний набряк

Також надходили повідомлення про такі побічні реакції, спричинені деякими β -адреноблокаторами: галюцинації, психози, сплутаність свідомості, ціаноз кінцівок, синдром Рейно, сухість очей та окуло-мукокутанна токсичність за практололовим типом.

Хронічна серцева недостатність. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли пацієнти, що отримували небіволол, були брадикардія та запаморочення. Повідомлялося про такі побічні реакції, потенційно пов'язані із застосуванням небівололу, які розглядалися як характерні і значущі при лікуванні хронічної серцевої недостатності: посилення симптомів серцевої недостатності; ортостатична гіпотензія; АВ-блокада I ступеня; набряки нижніх кінцівок.

Передозування.

При передозуванні β -адреноблокаторів спостерігаються: брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм, гостра серцева недостатність. Лікування передозування: промивання шлунка, призначення активованого вугілля та проносних засобів. Рекомендується контроль рівня глюкози в крові. За необхідності проводиться інтенсивна терапія в умовах стаціонару: при брадикардії та підвищеній ваготонії – введення атропіну, при артеріальній гіпотензії та шоку – внутрішньовенне введення плазмозамінників та катехоламінів. Бета-блокувальну 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 наведені заходи не допомагають призначають глюкагон із розрахунку 50-100 мкг/кг, якщо треба – ін'єкцію можна повторити протягом години та, за 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 застосовують лише тоді, коли користь від застосування переважає ризик для плода. Якщо лікування небівололом необхідне, 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. Не застосовувати дітям через відсутність клінічного досвіду застосування препарату цієї категорії пацієнтів.

Особливості застосування.

Підтримування блокади β -адренорецепторів зменшує ризик порушень серцевого ритму під час введення у наркоз і інтубації. При підготовці до хірургічного втручання не менше ніж за 24 години слід припинити застосування блокаторів β -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 β-адренорецепторів не слід призначати доти, доки їх стан не стане стабільним. Припиняти терапію блокатором β-адренорецепторів пацієнтам, які мають ішемічну хворобу серця, слід поступово, тобто протягом 1-2 тижнів. За необхідності, щоб запобігти загостренню захворювання, рекомендується одночасно починати лікування препаратом-замінником. Блокатори β-адренорецепторів можуть спричиняти брадикардію. Якщо пульс у стані спокою знижується до 50-55 ударів за хвилину і/або у пацієнта розвиваються симптоми, які вказують на брадикардію, то дозу рекомендують зменшити. Блокатори β-адренорецепторів слід застосовувати з обережністю при лікуванні: а) пацієнтів з порушеннями периферичного кровообігу (синдром Рейно, переміжна кульгавість), оскільки може розвинутися загострення зазначених захворювань; б) пацієнтів з атріовентрикулярною блокадою I ступеня у зв'язку з негативним впливом блокаторів β-адренорецепторів на провідність; в) хворих на стенокардію Принцметала через безперешкодну, опосередковану через α-адренорецептори вазоконстрикцію коронарних артерій (блокатори β-адренорецепторів можуть збільшувати частоту і тривалість нападів стенокардії).

Небіволол 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 β-адренорецепторів можуть маскувати симптоми тахікардії при гіперфункції щитовидної залози. При раптовому припиненні терапії ці симптоми можуть посилитися.

Пацієнтам з обструктивними захворюваннями дихальних шляхів блокатори β-адренорецепторів слід застосовувати з обережністю, бо може посилитись констрикція дихальних шляхів.

Хворим із псоріазом в анамнезі призначати β-адреноблокатори можна тільки ретельно виваживши ситуацію. Блокатори β-адренорецепторів можуть підвищувати чутливість до алергенів і ступінь тяжкості анафілактичних реакцій. Цей препарат містить лактози моногідрат, тому його не слід приймати хворим із спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом в організмі лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

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

Відповідні дослідження не проводились. Дослідження з фармакокінетики показали, що небіволол 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.

Сумісне застосування не рекомендується:

- а) з антиаритмічними препаратами I групи (хінідин, гідрохінідин, цибензолін, флекаїнід, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропafenон) – може посилитися дія на АВ-провідність та збільшитися негативний ізотропний ефект;
- б) з антагоністами кальцію типу верапамілу/дилтіазему – негативна дія на АВ-провідність та скоротливість міокарда. Внутрішньовенне введення верапамілу хворим, що приймають β-адреноблокатори, може призвести до значної артеріальної гіпотензії та АВ-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 β-адреноблокаторів, імовірність підйому артеріального тиску (синдром відміни) може підвищуватись.

При одночасному застосуванні слід бути обережними:

- а) з антиаритмічними препаратами III класу (аміодарон) – можуть посилюватись вплив на АВ-провідність;
- б) з галогенованими леткими анестетиками – можуть пригнічувати рефлекторну тахікардію та підвищувати ризик гіпотензії. Якщо пацієнт застосовує небіволол, то про це слід повідомити анестезіолога;
- в) з інсуліном та пероральними антидіабетичними засобами – хоча небіволол і не впливає на рівень глюкози в крові, однак він може маскувати такі симптоми гіпоглікемії, як тахікардія та посилене серцебиття.

При сумісному застосуванні слід враховувати, що:

- а) з глікозидами групи наперстянки – сповільнюється АВ-провідність, однак клінічні дослідження цієї взаємодії не виявили. Небіволол не впливає на кінетику дигоксину;
- б) з антагоністами кальцію типу дигідропіридину (амлодипін, фелодипін, лацидипін, ніфедипін, німодипін, нітрендипін) – підвищується ризик гіпотензії, а у хворих із серцевою недостатністю може погіршитися насосна функція шлуночків;
- б) з антипсихотичними, антидепресантами (трициклічні антидепресанти, барбітурати, похідні фенотіазину) – може підвищуватись антигіпертензивна дія (адитивні ефекти);
- в) нестероїдні протизапальні засоби – не впливають на антигіпертензивну дію небівололу;
- г) симпатоміметики – можуть протидіяти антигіпертензивній дії β -адреноблокаторів.

Діючі речовини з β -адренергічною дією можуть призвести до безперешкодної α -адренергічної активності симпатоміметиків з наявністю як α - так і β -адренергічних ефектів (небезпека розвитку артеріальної гіпертензії, тяжкої брадикардії та серцевої блокади).

Взаємодії, зумовлені фармакокінетикою препарату:

- а) оскільки в процесі метаболізму небівололу бере участь ізофермент CYP2D6, то сумісне застосування препаратів, що пригнічують цей фермент (пароксетин, флуоксетин, тіорідазин, хінідин), підвищують рівень небівололу в плазмі і таким чином підвищують ризик виникнення значної брадикардії та інших побічних реакцій;
- б) циметидин підвищує рівень небівололу в плазмі, але без зміни клінічної ефективності. Ранітидин не впливає на фармакокінетику небівололу;
- в) за умови, що Небітенз застосовують під час їжі, а антацидний засіб між прийомами їжі, обидва препарати можна призначати разом;
- г) при сумісному застосуванні небівололу та нікардипіну незначно підвищувались концентрації обох речовин в плазмі без зміни клінічної ефективності;
- д) одночасне застосування алкоголю, фурсеміду або гідрохлоротіазиду не впливає на фармакокінетику небівололу;
- е) небіволол не впливає на фармакокінетику варфарину.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

При одноразовому і повторному застосуванні небівололу знижується частота серцевих скорочень у стані спокою і при навантаженні як в осіб з нормальним артеріальним тиском, так і в осіб з артеріальною гіпертензією. Антигіпертензивний ефект при довготривалому лікуванні зберігається. У терапевтичних дозах α -адренергічний антагонізм не спостерігається. Під час короткотермінового та тривалого лікування небівололом у хворих з артеріальною гіпертензією понижується системний судинний опір. Незважаючи на зниження частоти серцевих скорочень, зменшення серцевого викиду в стані спокою та при навантаженні обмежено з причини збільшення ударного об'єму. Клінічне значення цієї гемодинамічної різниці у порівнянні з іншими блокаторами β -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 знижена. Застосування небівололу як доповнення до стандартної терапії хронічної серцевої недостатності зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка або без такої суттєво подовжувало час до настання смерті або госпіталізації, пов'язаної із серцево-судинною патологією. Дія небівололу не залежить від віку, статі або показника фракції викиду лівого шлуночка. У хворих, що отримували небіволол, встановлено зниження частоти випадків раптової смерті.

Фармакокінетика. Після перорального прийому відбувається швидке всмоктування обох енантіомерів небівололу. На всмоктування небівололу їжа не впливає, тому його можна приймати незалежно від прийому їжі. Небіволол метаболізується в печінці, зокрема з утворенням активних гідроксиметаболітів. Біодоступність перорально введеного небівололу становить у середньому 12 % в осіб зі швидким метаболізмом та є майже повною в осіб з повільним метаболізмом. Виходячи з різниці швидкості

метаболізму, дозування Небітензу потрібно призначати залежно від індивідуальних потреб пацієнта; особи з повільним метаболізмом потребують нижчих доз. В осіб зі швидким метаболізмом значення періоду напіввиведення енантіомерів небівололу з плазми становлять в середньому 10 годин, а в осіб з повільним метаболізмом ці значення у 3-5 разів більші. Концентрації у плазмі, які становлять від 1 до 30 мг небівололу, пропорційні дозі. Вік людини на фармакокінетику небівололу не впливає. Через тиждень після введення 38 % дози виводиться із сечею, 48 % – з калом. Виведення незміненого небівололу із сечею становить менше 0,5 % від дози.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею білого кольору, з хрестоподібною рискою для поділу таблетки на одному боці, з маркуванням №5» на іншому боці.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Спеціальні умови зберігання не вимагаються
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, 3 блістери в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Актавіс Лтд
Балканфарма - Дупниця АД

Місцезнаходження.

БЛБ 016, Промислова зона Бюлебель, Зейтун, ZTN3000, Мальта.
вул. Самоковське Шосе 3, Дупниця 2600, Болгарія.