|  |  |
| --- | --- |
|  | **УТВЕРЖДЕНА**Приказом председателя РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_\_\_\_ г. №\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

Инструкция по медицинскому применению

лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]

Международное непатентованное название

Небиволол

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, 5 мг

Фармакотерапевтическая группа

Сердечно-сосудистая система. Бета-адреноблокаторы. Бета-адреноблокаторы селективные. Небиволол.

Код АТХ С07АВ12

Показания к применению

- Лечение эссенциальной артериальной гипертонии

- Лечение стабильной хронической сердечной недостаточности легкой и средней степеней тяжести в качестве дополнения к стандартным методам лечения у пожилых пациентов ≥ 70 лет.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

*Противопоказания*

- гиперчувствительность к действующему веществу, к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «состав»

- печеночная недостаточность или нарушения функции печени

- острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок или периоды декомпенсации сердечной недостаточности, требующие внутривенного введения действующих веществ, обладающих инотропным эффектом

Кроме того, как и другие β-адреноблокаторы, [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] противопоказан при:

- синдроме слабости синусового узла (sick-sinus-syndrom), включая синоатриальную блокаду

- АВ-блокаде II и III степени (без кардиостимулятора)

- бронхоспазме и бронхиальной астме в анамнезе

- нелеченной феохромоцитоме

- метаболическом ацидозе

- брадикардии (до начала лечения частота сердечных сокращений менее 60 в минуту)

- артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст.)

- тяжелых нарушениях периферического кровообращения

*Необходимые меры предосторожности при применении*

См. также раздел «*Описание нежелательных реакций*».

Общими для β-адреноблокаторов являются следующие предупреждения и меры предосторожности.

##### *Анестезия*

Блокада β-адренорецепторов уменьшает риск нарушений сердечного ритма при введении в наркоз и интубации. Если при подготовке к хирургическому вмешательству блокаду β-адренорецепторов необходимо прервать, то β-адреноблокаторы следует отменить не менее чем за 24 часа до этого.

Определенные анестетики, вызывающие угнетение миокарда, следует применять с осторожностью. Появление вагусных реакций у пациента можно предупредить с помощью внутривенного введения атропина.

##### *Сердечно-сосудистая система*

Как правило, β-адреноблокаторы не назначаются пациентам с нелеченной сердечной недостаточностью до тех пор, пока не стабилизируется их состояние.

У пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, прекращать терапию β-адреноблокаторами следует постепенно, то есть в течение 1–2 недель. При необходимости – чтобы воспрепятствовать обострению стенокардии – рекомендуется одновременно начать лечение препаратами-заменителями.

Блокаторы β-адренорецепторов могут вызывать брадикардию. Если пульс в покое снижается до значений ниже 50–55 ударов в минуту и/или у пациента развиваются симптомы, указывающие на брадикардию, то дозу следует уменьшить.

Блокаторы β-адренорецепторов следует применять с осторожностью у:

- пациентов с нарушениями периферического кровообращения (болезнь Рейно или синдром Рейно, перемежающаяся хромота), так как может наступить обострение этих заболеваний;

- пациентов с АВ-блокадой I степени в связи с отрицательным воздействием β-адреноблокаторов на проводимость;

- пациентов со стенокардией Принцметала из-за вазоконстрикции коронарных артерий, обусловленной активизацией α-адренорецепторов: блокаторы β-адренорецепторов могут увеличивать частоту и продолжительность приступов стенокардии.

Комбинация небиволола с антагонистами кальция типа верапамила и дилтиазема, с противоаритмическими средствами I группы, а также с гипотензивными препаратами центрального действия не рекомендуется в принципе.

*Обмен веществ и эндокринная система*

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] не оказывает влияния на уровень глюкозы у больных диабетом. Несмотря на это, в данном случае необходимо соблюдать осторожность, поскольку небиволол может маскировать определенные симптомы гипогликемии (тахикардия, сердцебиение).

При гиперфункции щитовидной железы β-адреноблокаторы могут маскировать такой симптом заболевания, как тахикардия. При внезапном прекращении терапии эти симптомы могут усилиться.

*Дыхательные пути*

У пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей β-адреноблокаторы следует применять с осторожностью, так как может усилиться констрикция дыхательных путей.

*Взаимодействия с другими лекарственными препаратами*

Фармакодинамическое взаимодействие

Общими для β-адреноблокаторов считаются следующие взаимодействия.

Совместное применение не рекомендуется:

##### *Антиаритмические препараты I группы (хинидин, гидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон)*:

##### Может усиливаться воздействие на атриовентрикулярную проводимость и отрицательный инотропный эффект.

*Антагонисты кальция типа верапамила / дилтиазема:*

Отрицательное влияние на сократимость и атриовентрикулярную проводимость. Внутривенное введение верапамила пациентам, принимающим β-адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотонии и АВ-блокаде.

##### *Гипотензивные препараты центрального действия (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдофа, рилменидин):*

##### Совместное применение с гипотензивными препаратами центрального действия может – из-за снижения тонуса симпатической нервной системы центрального характера (уменьшение частоты сердечных сокращений и ударного объема, вазодилатация) – привести к усугублению сердечной недостаточности. При внезапной отмене, в частности, перед окончанием терапии β-адреноблокаторами, может повышаться вероятность подъема артериального давления (синдром отмены).

При совместном применении требуется особая осторожность:

*Антиаритмические препараты III группы (амиодарон):*

Может потенцироваться действие на атриовентрикулярную проводимость.

##### *Галогенизированные летучие анестетики:*

##### Одновременное применение β-адреноблокаторов и анестетиков может подавлять рефлекторную тахикардию и повышать риск гипотонии. Всегда следует избегать резкой отмены лечения β-адреноблокаторами. Если пациент принимает **[**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], то об этом следует сообщить анестезиологу.

##### *Инсулин и пероральные противодиабетические средства:*

##### Хотя **[**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] не оказывает влияния на уровень глюкозы, однако при совместном приеме он может маскировать определенные симптомы гипогликемии (сердцебиение, тахикардия).

*Баклофен (антиспастический миорелаксант), амифостин (вспомогательное лекарственное средство при терапии противоопухолевыми препаратами):*

При одновременном применении с гипотензивными средствами может повышаться вероятность падения артериального давления; поэтому дозу гипотензивных препаратов необходимо соответствующим образом скорректировать.

При совместном применении необходимо учитывать:

*Гликозиды группы наперстянки:*

При совместном приеме может замедление атриовентрикулярной проводимости. Однако при проведении клинических исследований небиволола признаков этого взаимодействия обнаружено не было. Небиволол не влияет на кинетику дигоксина.

*Антагонисты кальция типа дигидропиридина (такие, как амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин):*

Совместный прием может повышать риск гипотонии. У пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, нельзя исключить повышение риска дальнейшего ухудшения насосной функции желудочков.

*Антипсихотические, антидепрессивные препараты (трициклические антидепрессанты, барбитураты и производные фенотиазина):*

При совместном применении гипотензивное действие β-адреноблокаторов может усиливаться по принципу суммирования эффектов.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):*

Не оказывают влияния на гипотензивное действие небиволола не оказывают.

*Симпатомиметики:*

При совместном применении могут оказывать противоположное β-адреноблокаторам действие. Действующие вещества, обладающие β-адренергическим эффектом, могут привести к беспрепятственной α-адренергической активности симпатомиметиков с наличием как α-, так и β-адренергических эффектов (опасность развития артериальной гипертонии, тяжелой брадикардии и сердечной блокады).

Фармакокинетические взаимодействия

Поскольку в процессе метаболизма небиволола участвует изофермент CYP2D6, то совместный прием препаратов, ингибирующих этот фермент, в частности, пароксетина, флуоксетина, тиоридазина и хинидина, повышает уровень небиволола в плазме и, таким образом, повышает риск появления выраженной брадикардии и других побочных действий.

При одновременном назначении циметидина повышался уровень небиволола в плазме, однако, без изменения клинической эффективности. Одновременное назначение ранитидина влияния на фармакокинетику небиволола не оказывало.

При условии, что [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] принимается во время еды, а антацидное средство – между приемами пищи, оба лекарственных средства можно назначать вместе.

При комбинации небиволола с никардипином слегка повышались уровни обеих субстанций в плазме без изменения клинической эффективности. Одновременный прием алкоголя, фуросемида или гидрохлортиазида влияния на фармакокинетику небиволола не оказывал. Небиволол не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина.

*Специальные предупреждения*

*Прочее*

Пациентам с псориазом в анамнезе назначать β-адреноблокаторы следует только после тщательной оценки ситуации.

Блокаторы β-адренорецепторов могут повышать чувствительность к аллергенам и степень тяжести анафилактических реакций.

В начале лечения хронической сердечной недостаточности небивололом требуется регулярное наблюдение за пациентом. Не следует резко прекращать лечение без настоятельной необходимости.

*Информация о вспомогательных веществах*

В данном препарате содержится лактоза. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы в организме или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы – [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] принимать не следует.

*Во время беременности или лактации*

*Беременность*

Небиволол обладает фармакологическими эффектами, которые могут оказывать отрицательное воздействие на беременность и/или плод и новорожденного. В целом, считается, что β-адреноблокаторы уменьшают кровоток в плаценте, с чем связывают замедление роста, внутриутробную гибель, выкидыш и преждевременные схватки. У плода и новорожденного могут иметь место нежелательные явления, такие, как, например, гипогликемия и брадикардия. Если лечение β-адреноблокаторами необходимо, то предпочтение следует отдать β1-селективным β-адреноблокаторам.

Небиволол следует применять во время беременности лишь тогда, когда в этом есть настоятельная необходимость. Если необходимо лечение небивололом, следует проводить наблюдение за маточно-плацентарным кровотоком и за ростом плода. При обнаружении вредного влияния на беременность или на плод необходимо рассмотреть вопрос о лечении альтернативными препаратами. За новорожденным нужно установить тщательный контроль. Появления таких симптомов, как гипогликемия и брадикардия, в большинстве случаев можно ожидать в течение первых 3 дней.

*Период грудного вскармливания*

Эксперименты на животных показали, что небиволол переходит в материнское молоко. Неизвестно, имеет ли место этот процесс и у человека. Большинство блокаторов β-адренорецепторов, в особенности липофильные соединения – такие, как небиволол и его активные метаболиты – переходят, хотя и в разной степени, в материнское молоко. Риск для новорожденных и младенцев не исключается. Поэтому, пациентки принимающие небиволол не должны кормить грудью.

*Фертильность*

Небиволол не оказывал влияния на фертильность крыс, за исключением доз, в несколько раз превышающих максимально рекомендуемую дозу для человека, когда наблюдалось неблагоприятное воздействие на мужские и женские репродуктивные органы у крыс и мышей. Влияние небиволола на фертильность человека неизвестно.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Исследования по воздействию [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию механизмов не проводились. Исследования фармакодинамики показали, что [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] не оказывает влияния на психомоторную функцию. При управлении транспортными средствами или обслуживании механизмов следует учитывать, что иногда могут иметь место головокружение и чувство усталости.

**Рекомендации по применению**

*Режим дозирования*

##### *Эссенциальная гипертензия*

*Взрослые*

Доза составляет 1 таблетку (5 мг небиволола) в сутки, ее желательно принимать всегда в одно и то же время суток.

Гипотензивный эффект проявляется через 1-2 недели лечения. Иногда оптимальное действие достигается лишь спустя 4 недели.

*Комбинация с другими гипотензивными средствами*

Блокаторы β-адренорецепторов можно применять как для монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. На сегодняшний день дополнительный гипотензивный эффект наблюдался только при комбинации [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] 5 мг с 12,5-25 мг гидрохлортиазида.

Отдельные группы пациентов

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Для пациентов, страдающих почечной недостаточностью, рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

В отношении применения препарата у пациентов с печеночной недостаточностью или нарушением функции печени имеется лишь ограниченное количество данных. По этой причине применение [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] у таких пациентов противопоказано.

*Пациенты пожилого возраста*

Для пациентов старше 65 лет рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг. Однако, учитывая недостаточный опыт применения препарата у пациентов старше 75 лет, при его назначении этим пациентам требуется осторожность и тщательный контроль.

*Применение в педиатрии*

Безопасность и эффективность [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] у детей и подростков младше 18 лет не установлена. Данных на эту тему нет. По этой причине применение препарата у детей и подростков не рекомендуется.

Хроническая сердечная недостаточность

Лечение стабильной хронической сердечной недостаточности должно начинаться с медленного титрования дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы.

Таким пациентам назначают препарат в случае, если у них имеет место стабильная хроническая сердечная недостаточность без эпизодов ее острой декомпенсации в течение последних 6 недель.

Лечение хронической сердечной недостаточности должен проводить опытный врач.

У пациентов, принимающих другие сердечно-сосудистые препараты, включая диуретики и/или дигоксин и/или ингибиторы АКФ и/или антагонисты рецепторов ангиотензина II - перед началом лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] - подобранная доза этих медикаментов в течение последних 2 недель должна быть стабильной.

Начальное титрование дозы следует осуществлять по следующей схеме, выдерживая при этом интервалы от одной до двух недель и ориентируясь на переносимость этой дозы пациентом:

1,25 мг небиволола один раз в сутки, можно увеличить до 2,5 мг один раз в сутки, затем - до 5 мг раз в сутки, а затем – до 10 мг один раз в сутки.

Максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг небиволола один раз в сутки.

В начале лечения и при каждом повышении дозы пациент должен не менее 2 часов находиться под наблюдением опытного врача - чтобы убедиться в том, что клиническое состояние остается стабильным (особенно в плане артериального давления, частоты сердечных сокращений, нарушений проводимости, а также симптомов утяжеления сердечной недостаточности).

Появление побочных действий может привести к тому, что не всех пациентов можно лечить максимальными рекомендуемыми дозами. При необходимости можно поэтапно снова уменьшить уже достигнутую дозу или, соответственно, вновь к ней возвратиться.

При усугублении сердечной недостаточности или при непереносимости препарата в фазе его титрования, дозу небиволола рекомендуется вначале снизить или, при необходимости, немедленно его отменить (при появлении тяжелой гипотензии, усугублении сердечной недостаточности с острым отеком легких, при развитии кардиогенного шока, симптоматической брадикардии или АВ-блокады).

Как правило, лечение стабильной хронической сердечной недостаточности небивололом является долгосрочным.

Лечение небивололом не следует прекращать внезапно, поскольку, это может привести к временному усугублению сердечной недостаточности. Если отмена препарата необходима, то дозу следует снижать поэтапно, уменьшая ее в два раза с интервалом в одну неделю.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Поскольку титрование дозы до максимально переносимой осуществляется индивидуально, ее коррекция при почечной недостаточности от легкой до средней степени тяжести не требуется.

Опыта применения препарата у больных с почечной недостаточностью тяжелой степени (креатинин сыворотки ≥ 250 мкмоль/л) нет. Поэтому применение небиволола у этих пациентов не рекомендуется.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

В отношении применения препарата у пациентов с печеночной недостаточностью имеются лишь ограниченное количество данных. По этой причине применение [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] у таких пациентов противопоказано.

*Пациенты пожилого возраста*

Поскольку титрование дозы до максимально переносимой осуществляется в индивидуальном порядке, ее коррекция не требуется.

*Дети и подростки*

Безопасность и эффективность [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] у детей и подростков младше 18 лет не установлена. По этой причине применение препарата у детей и подростков не рекомендуется.

*Метод и путь введения*

Для приема внутрь. Таблетки можно принимать вместе с пищей.

*Меры, которые необходимо принять при передозировке*

Данных, касающихся передозировки [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], не имеется.

###### *Симптомы*

Симптомами передозировки β-адреноблокаторов являются: брадикардия, артериальная гипотония, бронхоспазм и острая сердечная недостаточность.

### *Лечение*

В случае передозировки или развития реакции гиперчувствительности следует обеспечить постоянное наблюдение за пациентом и лечение в условиях отделения интенсивной терапии. Рекомендуется контроль содержания глюкозы в крови. Всасыванию действующего вещества, еще находящегося в желудочно-кишечном тракте, можно воспрепятствовать путем промывания желудка, назначения активированного угля и слабительных средств. Может понадобиться проведение искусственной вентиляции легких. Для устранения брадикардии или повышенной ваготонии рекоменуется введение атропина или метилатропина. Лечение гипотонии и шока следует проводить с помощью плазмы/плазмозаменителей и, при необходимости, катехоламинов.

Бета-блокирующее действие можно купировать медленным внутривенным введением изопреналина гидрохлорида, начиная с дозы, приблизительно, 5 мкг/мин, или добутамина, начиная с дозы 2,5 мкг/мин, до достижения ожидаемого эффекта. В случаях резистентности изопреналин можно комбинировать с допамином. Если эта мера не приводит к желаемому эффекту, то можно ввести в/в глюкагон из расчета 50-100 мкг/кг. При необходимости инъекцию в течение часа следует повторить и затем – если нужно – провести в/в инфузию глюкагона из расчета 70 мкг/кг/час. В экстремальных случаях – при брадикардии, резистентной к терапии – можно применить искусственный водитель ритма.

*Рекомендации по консультации со специалистом системы здравоохранения для разъяснения способа применения лекарственного препарата*

В случае возникновения вопросов, связанных с применением данного препарата, следует обратиться к своему врачу.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

*Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ от 1/100 до <1/10), нечасто (≥ от 1/1000 до <1/100), редко (≥ 1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).*

Нежелательные явления при артериальной гипертензии и при хронической сердечной недостаточности - из-за различий в заболеваниях, лежащих в основе этих состояний - приведены раздельно.

Артериальная гипертензия

*Часто (≥ 1/100 до <1/10)*

- головная боль, головокружение, парестезии

- диспноэ

- запор, тошнота, диарея

- усталость, отеки

*Нечасто (≥ 1/1000 до ≤ 1/100)*

- кошмарные сновидения, депрессия

- нарушения зрения

- брадикардия, сердечная недостаточность, замедление атриовентрикулярной проводимости / АВ-блокада

- гипотония, усугубление перемежающейся хромоты

- бронхоспазм

- диспепсия, метеоризм, рвота

- зуд, кожная сыпь эритематозного характера

- импотенция

*Очень редко (≤ 1/10000)*

- синкопе

- усугубление течения псориаза

*Неизвестно*

- ангионевротический отек, гиперчувствительность

- крапивница

Кроме того, сообщалось о следующих побочных действиях, вызываемых некоторыми β-адреноблокаторами: галлюцинации, психозы, спутанность сознания, похолодание/цианоз конечностей, синдром Рейно, сухость глаз и окуло-мукокутанная токсичность по практололовому типу.

Хроническая сердечная недостаточность

Самыми частыми побочными действиями, о которых сообщали пациенты, принимавшие небиволол, были брадикардия и головокружение. Сообщалось о следующих побочных действиях, предположительно связанных с приемом препарата и рассматриваемых в качестве характерных и значимых при лечении хронической сердечной недостаточности:

- усугубление сердечной недостаточности

- ортостатическая гипотензия

- непереносимость лекарственного средства

- АВ-блокада I степени

- отеки нижних конечностей

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительная информация

###### *Состав лекарственного препарата*

Одна таблетка содержит

*активное вещество:* небиволола гидрохлорид 5,45 мг, эквивалентно небивололу 5,00 мг,

*вспомогательные вещества:* [согласно НД РК]

*Описание внешнего вида, запаха, вкуса*

[ОПИСАНИЕ согласно НД РК]

Форма выпуска и упаковка

[ОПИСАНИЕ УПАКОВКИ согласно НД РК]

Cрок хранения

[согласно НД РК]

Не применять по истечении срока годности!

*Условия хранения*

[УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ СОГЛАСНО НД РК]

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска

По рецепту

Сведения о производителе

[Заполняется на национальном уровне]

Держатель регистрационного удостоверения

[Заполняется на национальном уровне]

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

[Заполняется на национальном уровне]