«Қазақстан Республикасы

Денсаулық сақтау министрлігі

Медициналық және фармацевтикалық

бақылау комитеті»

РММ төрағасының

202\_\_\_ ж. «\_\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_

№ \_\_\_\_\_\_\_\_\_ бұйрығымен

**БЕКІТІЛГЕН**

**ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

# **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ**

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ], 5 мг таблеткалар

# **2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

2.1 Жалпы сипаттамасы

Небиволол

2.2 Сапалық және сандық құрамы

1 таблетка құрамында

белсенді зат – 5,45 мг небиволол гидрохлориді, 5,00 мг небивололға баламалы.

*Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар*: [ҚР НҚ ЖӘНЕ 10 БҰЙРЫҚТЫҢ 17 ҚОСЫМШАСЫНА СӘЙКЕС]

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 бөлімнен қараңыз.

# **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Таблеткалар

# [ҚР НҚ СӘЙКЕС СИПАТТАМА]

# **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР**

**4.1. Қолданылуы**

Артериялық гипертензиясы

- Эссенциальді артериялық гипертонияны емдеу

Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі (СЖЖ)

Егде жастағы ≥ 70 жастағы пациенттерде стандарты емдеу әдісіне қосымша ретінде жеңіл және орташа дәрежелі ауырлықтағы тұрақты созылмалы жүрек жеткіліксіздігін емдеуде.

# **4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

**Дозалау режимі**

*Эссенциальді гипертензия*

*Ересектер*

Доза тәулігіне 1 таблетканы (5 мг небиволол) құрайды; оны дұрысы, әрдайым тәуліктің бір мезгілінде қабылдау керек.

Гипотензиялық әсер емнің 1-2 аптасынан кейін байқалады. Кейде оңтайлы әсерге 4 апта өткеннен кейін жетеді.

*Басқа гипотензиялық дәрілермен біріктірілімде*

β-адренорецепторлары блокаторларын монотерапия үшін де, сондай-ақ басқа гипотензиялық дәрілермен біріктірілімде де қолдануға болады. Бүгінгі күні қосымша гипотензивті әсер тек 12,5-25 мг гидрохлортиазидпен 5 мг [САУДАЛЫҚ АТАУЫ]біріктіргенде ғана байқалды.

**Пациенттердің ерекше топтары**

*Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бүйрек жеткіліксіздігінен зардап шегетін пациенттер үшін, ұсынылған бастапқы доза тәулігіне 2,5 мг құрайды. Қажет болғанда тәуліктік дозаны 5 мг дейін жоғарылатуға болады.

*Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Препаратты бауыр жеткіліксіздігі бар немесе бауыр функциясы бұзылған пациенттерде қолдануға қатысты деректер саны шектеулі. Осы себепті [САУДАЛЫҚ АТАУЫ]осындай пациенттерге қарсы көрсетілген.

*Егде жастағы* *пациенттер*

65 жастан асқан пациенттер үшін ұсынылған бастапқы доза тәулігіне 2,5 мг құрайды. Қажет болғанда тәуліктік дозаны 5 мг дейін жоғарылатуға болады. Препаратты 75 жастан асқан пациенттерде қолдану тәжірибесінің жеткіліксіз екенін ескеріп, осы пациенттерге оны тағайындау кезінде да сақ болып, мұқият бақылауды жүргізу талап етіледі.

*Педиатрияда қолдану*

Балалар мен 18 жастан кіші жасөспірімдерде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Осы тақырыпқа байланысты деректер жоқ. Осыған байланысты препаратты балалар мен жасөспірімдерде қолдану ұсынылмайды.

*Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі*

Тұрақты созылмалы жүрек жеткіліксіздігін емдеу жеке тиімді демеуші дозаға жеткенге дейін дозаны баяу титрлеумен басталуы керек.

Осындай пациенттерге бұндай препарат егер оларда соңғы 6 апта ішінде оның жедел декомпенсациясының эпизодтарынсыз тұрақты созылмалы жүрек жеткіліксіздігі болған жағдайда тағайындайды.

Созылмалы жүрек жеткіліксіздігін емдеуді тәжірибелі дәрігер жүргізуі керек.

Диуретиктер және/немесе дигоксин және/немесе АӨФ тежегіштері және/немесе ангиотензин II рецепторларының антагонистерін қоса жүрек-қантамырлық препараттарды қабылдайтын пациенттерде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ]препаратымен емді бастар алдында осы дәрі-дәрмектердің соңғы 2 аптада таңдап алынған дозасы тұрақты болуы керек.

Дозаның бастапқы титрлеуін бір-ден екі аптаға дейін аралықты сақтай

отырып және пациенттің осы дозаны көтеруіне қарай келесі

сызба бойынша жүргізу керек:

Тәулігіне бір рет 1,25 мг небивололды, тәулігіне бір рет 2,5 мг дейін, содан соң тәулігіне бір рет 5 мг дейін, содан соң тәулігіне бір рет 10 мг дейін жоғарылатуға болады.

Ең жоғары ұсынылған доза тәулігіне бір рет 10 мг небивололды құрайды.

Емнің басында және дозаны әрбір жоғарылату кезінде пациент кем дегенде 2 сағат клиникалық жағдайдың тұрақты болып қалғанына (әсіресе артериялық қысым, жүректің жиырылу жиілігі, өткізгіштіктің бұзылуы, сондай-ақ жүрек жеткіліксіздігінің ауырлауының симптомдарына қатысты) көз жеткізу үшін тәжірибелі дәрігердің бақылауында болуы керек.

Жағымсыз әсерлердің пайда болуы барлық пациенттерді ұсынылған ең жоғары дозалармен емдеуге болмайтындығына әкелуі мүмкін.

Қажет болғанда қол жеткен дозаны қайтадан біртіндеп азайтуға немесе сәйкесінше оған қайта оралуға болады.

Жүрек жеткіліксіздігі асқынғанда немесе оны титрлеу фазасында препаратты көтере алмаушылықта, небивололдың дозасын алдымен төмендету ұсынылады немесе қажет болғанда оны дереу тоқтату керек (ауыр гипотензия пайда болғанда, өкпенің жедел ісінуімен жүрек жеткіліксіздігі ауырлағанда, кардиогенді шок, симптоматикалық брадикардия немесе АВ-блокада дамығанда).

Әдетте тұрақты созылмалы жүрек жеткіліксіздігі небивололмен ұзақ уақыт емделеді.

Жүрек жеткіліксіздігінің уақытша ауырлауына әкелуі мүмкін болғандықтан, небивололмен емдеуді кенеттен тоқтатуға болмайды. Егер препаратты тоқтату қажет болса, дозаны бір апта аралықпен екі есе азайта отырып, біртіндеп төмендету керек.

*Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Дозаны ең жоғары көтерімді дозаға дейін титрлеу жеке жүргізілетін болғандықтан, оны жеңілден орташа ауырлықтағы дәрежеге дейінгі бүйрек жеткіліксіздігі кезінде түзету қажет болмайды.

Ауыр дәрежедегі бүйрек жеткіліксіздігі бар (қансарысуы креатинині ≥ 250 мкмоль/л) науқастарда препаратты қолдану тәжірибесі жоқ. Сондықтан осы пациенттерде небивололды қолдану ұсынылмайды.

*Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Препаратты бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдануға қатысты тек шектелген деректер бар. Осыған байланысты [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын осындай пациенттерде қолдануға болмайды.

*Егде жастағы пациенттер*

Дозаны ең жоғары көтерімді дозаға дейін титрлеу жеке жүргізілетін болғандықтан, оны түзетудің қажеті жоқ.

*Балалар және жасөспірімдер*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының балалар мен 18 жастан кіші жасөспірімдердегі қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Осы себепті препаратты балалар мен жасөспірімдерде қолдану ұсынылмайды.

**Қолдану тәсілі**

Ішке қабылдауға арналған. Таблеткаларды тамақпен бірге қабылдауға болады.

# **4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар**

***Қолдануға болмайтын жағдайлар***

- әсер етуші затқа немесе «құрамы» бөлімінде көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

- бауыр жеткіліксіздігі немесе бауыр функциясының бұзылуы

- инотропты әсерге ие әсер етуші заттарды вена ішіне енгізуді талап ететін жедел жүрек жеткіліксіздігі, кардиогендік шок немесе жүрек жеткіліксіздігінің декомпенсация кезеңдері.

Бұдан басқа да β-адреноблокаторлар секілді, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ]төмендегі жағдайларда қарсы көрсетілімді:

-синоатриальді блокаданы қоса, синусты түйін әлсіздігі синдромы (sick-sinus-syndrom)

- II және III дәрежелі АВ-блокада (кардиостимуляторсыз)

- анамнездегі бронхтүйілуі және бронх демікпесі

- емделмеген феохромоцитома

- метаболизмдік ацидоз

- брадикардия (емді бастағанға дейін жүректің жиырылу жиілігі минутына 60 төмен),

- артериялық гипотензия (систолалық артериялық қысым 90 мм с.б. төмен),

- шеткері қанайналымының ауыр бұзылулары.

**4.4. Айрықша нұсқаулар және қолданған кездегі сақтық шаралары**

Сондай-ақ, 4.8 «Жағымсыз реакциялар» бөлімін тағы қараңыз.

β-адреноблокаторлар үшін келесі ескертулер мен сақтық шаралары ортақ болып табылады.

*Анестезия*

β-адренорецепторлары блокадасы наркозға енгізу және интубациялау кезінде жүрек ырғағының бұзылу қаупін азайтады. Егер хирургиялық араласымға дайындалу кезінде β-адренорецепторлары блокадасын тоқтату қажет болса, онда β-адреноблокаторларды кем дегенде осыған дейін 24 сағат бұрын тоқтату керек.

Миокардтың бәсеңдеуін туындататын белгілі анестетиктерді сақтықпен қолдану қажет. Пациентте вагустық реакциялардың пайда болуын атропинді вена ішіне енгізу арқылы алдын алуға болады.

*Жүрек-қантамырлар жүйесі*

Әдетте, β-адреноблокаторлар жай-күйлері тұрақталмағанға дейін емделмеген жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге тағайындамайды.

Жүректің ишемиялық ауруынан зардап шегетін пациенттерге, β-адреноблокаторлармен емді 1–2 апта ішінде, біртіндеп тоқтату керек. Қажет болғанда стенокардияның асқынуын болдырмау үшін – бір мезгілде орын басушы- препараттармен емді бастау ұсынылады.

β-адренорецепторлардың блокаторлары брадикардияны туындатуы мүмкін. Егер тыныш жағдайдағы тамырдың соғуы минутына 50–55 соғуға дейін төмендесе және/немесе пациентте брадикардияны көрсететін симптомдар дамыса, онда дозаны азайту керек.

β-адренорецепторлары блокаторларын төмендегі жағдайларда сақтықпен қабылдау керек:

- аурулары асқынуы мүмкін болғандықтан, шеткері қан айналымы бұзылған (Рейно ауруы немесе Рейно синдромы, мезгіл-мезгіл ақсақтық) пациенттерде

- β-адреноблокаторлардың өткізгіштікке теріс әсер етуіне байланысты I дәрежелі АВ-блокадасы бар пациенттерде;

- α-адренорецепторлардың белсенділендірілуіне байланысты коронарлық артериялардың вазоконстрикциясы салдарынан Принцметал стенокардиясы бар пациенттерде: β-адренорецепторлардың блокаторлары стенокардия ұстамасының жиілігі мен ұзақтығын арттыруы мүмкін.

Небивололдың верапамил және дилтиазем типті кальций антагонистерімен, I топтағы аритмияға қарсы дәрілермен, сондай-ақ орталықтық әсері бар гипотензиялық препараттармен біріктірілімі негізінде ұсынылмайды. Қосымша ақпаратты алу үшін - 4.5 бөлімді қараңыз..

*Зат алмасу және эндокриндік жүйе*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] диабеті бар пациенттердің глюкоза деңгейіне әсер етпейді. Осыған қарамастан, осы жағдайда небиволол гипогликемияның кейбір симптомдарын (тахикардия, жүрек қағуы) жасыруы мүмкін болғандықтан сақтық шараларын сақтау керек.

Қалқанша бездің гиперфункциясында β-адреноблокаторлар тахикардия секілді аурудың симптомдарын бүркемелеуі мүмкін. Емді кенеттен тоқтатқанда бұл симптомдар күшеюі мүмкін.

*Тыныс алу жолдары*

Тыныс алу жолдарының созылмалы обструкциялық аурулары бар пациенттерге тыныс алу жолдарының констрикциясын күшейтуі мүмкін болғандықтан β-адреноблокаторларды сақтықпен қолдану керек.

*Басқалары*

Анамнезінде псориазы бар пациенттерге β-адреноблокаторларды жағдайды мұқият бағалағаннан кейін тағайындау керек.

β-адренорецепторлардың блокаторлары аллергендерге сезімталдықты және анафилаксиялық реакциялар ауырлығы дәрежесін жоғарылатуы мүмкін.

Созылмалы жүрек жеткіліксіздігін небивололмен емдеу алдында пациентті тұрақты бақылау талап етіледі. Дозаға, сондай – ақ қолдану әдісі мен ұзақтығына қатысты-4.2 бөлімді қараңыз. Емді шұғыл қажеттігінсіз дереу тоқтатуға болмайды. (4.2 бөлімді де қараңыз).

*Қосымша заттар туралы ақпараттар*

Осы препараттың құрамында лактоза бар. Тұқым қуалайтын галактоза көтере алмаушылығы, ағзада лактаза-тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар пациенттерге [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] қабылдауға болмайды.

**4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесулер мен өзара әрекеттесудің басқа да түрлері**

Фармакодинамикалық өзара әрекеттесуі

β-адреноблокаторлар үшін келесі өзара әрекеттесулер ортақ болып саналады.

Бір мезгілде қолдануға болмайды:

##### *I топтағы антиаритмиялық препараттар (хинидин, гидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон):*

##### Атриовентрикулярлық өткізгіштікке әсері және теріс инотропты әсері күшеюі мүмкін. (4.4 бөлімді қараңыз).

*Верапамил / дилтиазем типтегі кальций антагонистері:*

Жиырылғыштыққа және атриовентрикулярлық өткізгіштікке теріс әсер. β-адреноблокаторларды қабылдайтын пациенттерге верапамилді вена ішіне енгізу айқын артериялық гипотонияға және АВ-блокадаға әкелуі мүмкін. (4.4 бөлімді қараңыз).

##### *Орталықтық әсері бар гипотензиялық препараттар (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдофа, рилменидин):*

##### Орталықтық сипаттағы симпатикалық жүйке жүйесі тонусының төмендеуіне байланысты (жүректің жиырылу жиілігі және екпінді көлемінің азаюы, вазодилатация) орталық әсері бар гипотензиялық препараттармен бір мезгілде қолдану жүрек жеткіліксіздігін асқындыруы мүмкін (4.4 бөлімді қараңыз). Кенеттен тоқтатқанда, атап айтқанда, β-адреноблокаторлармен емді тоқтатар алдында, артериялық қысымның жоғарылау ықтималдығы болуы мүмкін (тоқтату синдромы).

Бір мезгілде қолданған кезде айрықша сақтық талап етіледі

*III топтағы антиаритмиялық препараттар (амиодарон)*

Атриовентрикулярлық өткізгіштікке әсер күшеюі мүмкін.

*Галогенделген ұшпа анестетиктер:*

β-адреноблокаторлар мен анестетиктерді бір мезгілде қолдану рефлекторлық тахикардияны бәсеңдетуі және гипотония қаупін арттыруы мүмкін (4.4 бөлімді қараңыз). Әрдайым β-адреноблокаторлармен емді күрт тоқтатуды болдырмау керек. Егер пациент [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] қабылдайтын болса, онда оны анестезиологқа хабарлау керек.

##### *Инсулин мен пероральді диабетке қарсы дәрілер*

##### [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] глюкозаның деңгейіне әсер етпегенмен, бір мезгілде қолданғанда ол гипогликемияның кейбір симптомдарын (жүрек қағуы, тахикардия) жасыруы мүмкін.

*Баклофен (антиспазмдық миорелаксант), амифостин (ісікке қарсы препараттармен емде қосымша дәрілік заттар)*

Гипотензиялық дәрілермен бір мезгілде қолданғанда артериялық қысымның түсіп кету мүмкіндігі жоғарылайды; сондықтан гипотензиялық препараттардың дозасын сәйкесінше түзету керек.

Бір мезгілде қолданғанда ескеру керек

*Оймақгүл тобының гликозидтері:*

Бір мезгілде қолданғанда атриовентрикулярлық өткізгіштік баяулауы мүмкін. Алайда небивололға клиникалық зерттеулер жүргізген кезде осы өзара әрекеттесулердің белгілері анықталған жоқ. Небиволол дигоксиннің кинетикасына әсер етпейді.

*Дигидропиридин типтегі кальций антагонистері (амлодипин, фелодипин, лакидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин секілді)*

Бір мезгілде қабылдау гипотония қаупін жоғарылатуы мүмкін. Жүрек жеткіліксіздігінен зардап шегетін пациенттерде, қарыншалардың сорғылық функциясының әрі қарай нашарлау қаупінің артуын жоққа шығаруға болмайды.

*Психозға қарсы, депрессияға қарсы препараттар (трициклді антидепрессанттар, барбитураттар және фенотиазин туындысы)*

Бір мезгілде қолданғанда β-адреноблокаторлардың гипотензиялық әсері әсерлерінің қосылу принципі бойынша күшеюі мүмкін.

*Қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП)*

Небивололдың гипотензиялық әсеріне әсер етпейді.

*Симпатомиметиктер*

Бір мезгілде қолданғанда β-адреноблокаторлардың әсеріне қарама қайшы әсер етуі мүмкін. β-адренергиялық әсерге ие әсер етуші заттар, α-, сондай-ақ β-адренергиялық әсердің (артериялық гипертонияның, ауыр брадикардияның және жүрек блокадасының даму қаупі) болуымен симпатомиметиктердің кедергісіз α-адренергиялық белсенділігіне әкелуі мүмкін.

Фармакокинетикалық өзара әрекеттесуі:

Небиволол метаболизмі үдерісіне CYP2D6 изоферменті қатысатын болғандықтан, осы ферментті тежейтін препараттарды, атап айтқанда, пароксетинді, флуоксетинді, тиоридазинді және хинидинді бір мезгілде қабылдау, небивололдың плазмадағы деңгейін жоғарылатып, солайша, айқын брадикардия және басқа да жағымсыз әсерлерінің пайда болу қаупін жоғарылатады.

Циметидинді бір мезгілде тағайындау кезінде небивололдың плазмадағы деңгейі клиникалық әсердің өзгеруінсіз, жоғарылаған. Ранитидинді бір мезгілде тағайындау небивололдың фармакокинетикасына әсер еткен жоқ.

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] тамақпен бірге, ал антацидті дәріні – ас қабылдау арасында қабылдау қажет болғанда, екі дәрілік затты бірге тағайындауға болады.

Небивололдің никардипинмен біріктірілімі кезінде плазмада клиникалық тиімділігінің өзгеруінсіз екі субстанцияның да деңгейлері аздап жоғарылады. Алкогольді, фуросемидті немесе гидрохлортиазидті бір мезгілде қабылдау небиволол фармакокинетикасына әсер еткен жоқ. Небиволол варфариннің фармакокинетикасы мен фармакодинамикасына әсер етпейді.

**4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация**

*Жүктілік*

Небиволол жүктілікке және/немесе шаранаға және жаңа туған нәрестеге теріс ықпал етуі мүмкін фармакологиялық әсерге ие. Жалпы алғанда, β-адреноблокаторлар шарана өсуінің баяулауы, жатырішілік өлім, түсік және уақытынан бұрын басталатын толғақ байланыстырылатын плацентаға қанның ағып келуін азайтады. Шарана мен жаңа туғандарда гипогликемия және брадикардия секілді жағымсыз құбылыстар орын алуы мүмкін. Егер β-адреноблокаторлармен емдеу қажет болса, онда β1-селективті β-адреноблокаторларды таңдау керек.

Небивололды жүктілік кезінде оған шұғыл қажеттілік болғанда ғана қабылдау керек. Егер небивололмен емдеу қажет болса, жатырлық-плацентарлық қан ағымы мен шарананың өсуін бақылау керек. Жүктілікке немесе шаранаға зиянды әсер анықталған кезде баламалы препараттармен емдеу туралы сұрақты қарастыру керек. Жаңа туған балаларды мұқият бақылау керек. Гипогликемия және брадикардия секілді симптомдардың пайда болуын көптеген жағдайда алғашқы 3 күн ішінде күтуге болады.

*Бала емізу кезінде*

Жануарларға жүргізілген тәжірибелер небивололдың емшек сүтіне өтетінін көрсетті. Бұл процестің адамдарда болып-болмайтыны белгісіз. β-адренорецепторлар блокаторларының көпшілігі, әсіресе небиволол және оның белсенді метаболиттері секілді липофильді қосылыстар, әр түрлі дәрежеде болса да, емшек сүтіне өтеді. Жаңа туылған нәрестелер мен сәбилер үшін қауіпті жоққа шығаруға болмайды. Сондықтан небиволол қабылдайтын пациенттер баланы емізбеуі керек.

*Фертильділік*

Небиволол адам үшін ұсынылатын ең жоғары дозадан бірнеше еселенген дозаларда егеуқұйрықтардың және тышқандардың аталықтары мен аналықтарының тұқым өрбіту ағзаларына әсер еткен жағымсыз әсерлерді қоспағанда, егеуқұйрықтардың фертильділігіне әсер еткен жоқ. Небивололдың адам фертильділігіне әсері белгісіз.

**4.7. Көлік құралдарын басқару және қауіптілігі зор механизмдермен жұмыс жасау қабілетіне ықпал етуі**

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] көлік құралын басқару және қауіптілігі зор механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері зерттелген жоқ. Фармакодинамиканы зерттеу [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] психомоторлық функцияға әсер етпегенін көрсетті. Көлік құралын басқару немесе механизмдермен жұмыс істеу кезінде кейде бас айналу және шаршау сезімі орын алу мүмкін екенін ескеру керек. Көлік құралдарын басқару немесе механизмдермен жұмыс істеу кезінде кейде бас айналу және шаршаудың пайда болуы мүмкін екенін ескерген жөн.

**4.8. Жағымсыз реакциялар**

*Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау келесі критерийлерге сәйкес жүзеге асырылады: өте жиі (≥1/10), жиі (≥1/100 - <1/10), жиі емес (≥ 1/1000 - <1/100), сирек (≥ 1/10000 - <1/1000), өте сирек (<1/10000), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).*

Артериялық гипертензия және созылмалы жүрек жеткіліксіздігі кезіндегі жағымсыз құбылыстар - осы жағдайлардың негізінде жатқан аурулардың айырмашылығына байланысты - бөлек көрсетілген.

Артериялық гипертензия

Ағзалар жүйесі мен жиілігі бойынша жіктелген, көп жағдайда жеңіл және орташа болатын байқалған жағымсыз әсерлер төменде келтірілген:

| АҒЗАЛАР ЖҮЙЕСІ | Жиі  (≥ 1/100 до < 1/10) | Жиі емес  (≥ 1/1000 - ≤ 1/100) | Өте сирек  (≤ 1/10000) | белгісіз |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар |  |  |  | ангионевроздық ісіну, аса жоғары сезімталдық |
| Психиатриялық бұзылыстар |  | қорқынышты түстер, депрессия |  |  |
| Жүйке жүйесі тарапынан бұзылыстар | бас ауыруы,  бас айналуы,  парестезиялар |  | синкопе |  |
| Көру мүшесі тарапынан бұзылулар |  | көру қабілетінің бұзылуы |  |  |
| Жүрек тарапынан бұзылулар |  | брадикардия, жүрек жеткіліксіздігі, атриовентрикулярлық өткізгіштіктің баяулауы/АВ-блокада |  |  |
| Қантамырлар тарапынан бұзылулар |  | гипотония, мезгіл-мезгіл ақсақтықтың ауырлауы |  |  |
| Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар | диспноэ | бронхтүйілуі |  |  |
| Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар | іш қатуы,  жүрек айнуы,  диарея | диспепсия, метеоризм, құсу |  |  |
| Тері мен тері асты шелмайы патологиясы |  | қышыну, эритематозды сипаттағы тері бөртпесі | псориаз ағымының ауырлауы | есекжем |
| Ұрпақ өрбіту жүйесі және сүт бездері тарапынан бұзылулар |  | импотенция |  |  |
| Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар | шаршау, ісінулер |  |  |  |

Одан басқа, кейбір β-адреноблокаторлармен туындаған келесі жағымсыз әсерлер туралы хабарланған: елестеулер, психоздар, сананың шатасуы, аяқ қолдың салқындауы/цианоз, Рейно синдромы, көздің құрғауы және практололдық типтегі окуло-мукокутандық уыттылық.

Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі

Созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің жағымсыз әсерлері туралы деректер небиволол қабылдаған 1067 пациенттің және плацебо қабылдаған 1061 пациенттің плацебо бақыланатын клиникалық зерттеулері кезінде алынған. Препаратты қабылдауға байланысты болуы мүмкін осы зерттеудегі жағымсыз әсерлер туралы небиволол қабылдаған 449 пациент (42,1%) және плацебо қабылдаған 334 пациент (31,5%) хабарлады. Небиволол қабылдаған пациенттер хабарлаған ең көп таралған жағымсыз әсерлер шамамен пациенттердің 11% -да байқалған брадикардия мен бас айналу болды. Плацебо қабылдаған пациенттердің тиісті жиілігі шамамен 2% және 7% құрады.

Препаратты қабылдауға байланысты және созылмалы жүрек жеткіліксіздігін емдеуде тән және маңызды деп саналатын жағымсыз әсерлердің келесі жиілігі туралы хабарланды:

- жүрек жеткіліксіздігінің нашарлауы небиволол қабылдаған пациенттердің 5,8% - да және плацебо қабылдаған пациенттердің 5,2% - да байқалды;

- ортостатикалық гипотония небиволол қабылдаған пациенттердің 2,1%-да және плацебо қабылдаған пациенттердің 1,0% -да орын алды;

- дәрілік затты көтере алмаушылық небиволол қабылдаған пациенттердің 1,6% - да және плацебо қабылдаған пациенттердің 0,8% -да байқалды;

-I дәрежелі АВ блокадасы небиволол қабылдаған пациенттердің 1,4% - да және плацебо қабылдаған пациенттердің 0,9% - да болды;

- аяқтың ісінуі небиволол қабылдаған пациенттердің 1,0% -да және плацебо қабылдаған пациенттердің 0,2% - да болды.

**Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлама**

Дәрілік препаратты тіркегеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды рөл атқарады. Бұл берілген препаратқа қатысты «пайда / қауіп» арақатынасын бақылауды жалғастыруға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерінен кез келген күдікті жағымсыз реакциялар туралы ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

**4.9. Артық дозалануы**

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] артық дозалануы туралы деректер жоқ.

*Симптомдары*:

β-адреноблокаторлармен артық дозалану симптомдары: брадикардия, артериялық гипотония, бронхтүйілуі және жедел жүрек жеткіліксіздігі болып табылады.

### *Емі*

Артық дозалану немесе аса жоғары сезімталдық реакциясының дамуы жағдайында пациентті үнемі бақылауды және қарқынды емдеу бөлімшесінде емдеуді қамтамасыз ету керек. Қандағы глюкоза мөлшерін бақылау ұсынылады. Асқазан-ішек жолындағы әсер етуші заттың сіңуіне асқазанды шаю, белсендірілген көмірді және іш жүргізетін дәрілерді тағайындау арқылы кедергі етуге болады. Өкпені жасанды желдету қажет болуы мүмкін. Брадикардияны немесе жоғары ваготонияны қайтару үшін атропин немесе метилатропинді енгізу ұсынылады. Гипотония мен шокты емдеуді плазма/плазма алмастырғыштар көмегімен және қажет болғанда катехоламиндермен жүргізу керек.

Бета-бөгейтін әсерді күтілетін әсерге жеткенге дейін изопреналин гидрохлоридін, шамамен 5 мкг/мин жуық дозадан немесе добутаминді 2,5 мкг/мин дозадан бастап баяу вена ішіне енгізумен тоқтатуға болады. Резистенттілік жағдайында изопреналинді допаминмен біріктіруге болады. Егер осы шара күтілген әсерге әкелмесе, онда 50-100 мкг/кг есебімен глюкагонды в\і енгізуге болады. Қажет болғанда инъекцияны бір сағаттың ішінде қайталауға болады және егер қажет болса глюкагонның 70 мкг/кг/сағ есебімен в/і инфузиясын жасау керек. Жедел жағдайларда, емге резистентті брадикардия кезінде ырғақтың жасанды ырғақ жүргізушісін қолдануға болады.

**5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

**5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Бета-адреноблокаторлар. Селективті бета-адреноблокаторлар. Небиволол.

АТХ коды: С07АВ12

Небиволол SRRR-небивололдан (немесе D-небиволол) мен RSSS-небивололдан (немесе L-небиволол) құралатын екі энантиомердің қоспасы болып табылады: Ол екі фармакологиялық әсерді біріктіреді:

- β1-адренорецепторлардың бәсекелес және іріктелген блокаторлары: бұл әсер SRRR-энантиомер (D-энантиомера) есебінен жүреді;

- L-аргининмен/азот тотығымен зат алмасу нәтижесінде жұмсақ вазодилатациялайтын қасиетке ие.

Небивололды бір рет және қайталап қабылдағанда қан қысымы қалыпты пациенттерде, сондай-ақ артериялық гипертензиямен зардап шегетін пациенттерде тыныштық және жүктеме жағдайында жүректің жиырылу жиілігі мен қан қысымы төмендейді. Ұзақ уақыт емделгенде гипотензиялық әсер сақталады.

Емдік дозаларда α-адренергиялық антагонизм пайда болмайды.

Небивололмен қысқа мерзімді және ұзақ емделу кезінде артериялық гипертензиясы бар пациенттерде жүйелі қантамырлық кедергі төмендейді.

Жүректің жиырылу жиілігінің төмендеуіне қарамастан, тыныштық және жүктеме жағдайындаға жүрек лықсуының азаюы екпін көлемінің жоғарылауына байланысты шектелген. Осы гемодинамикалық өзгешеліктерінің клиникалық мәні β-адренорецепторларының басқа блокаторларымен салыстырғанда әлі күнге дейін толық анықталған жоқ.

Гипертензиясы бар пациенттерде небиволол азот моноксидіне байланысты қантамырларының ацетилхолинге реакциясын жоғарылатады; эндотелийдің дисфункциясы бар пациенттерде бұл реакция төмен.

Сол жақ қарыншаның шығарылу фракциясы (СҚШФ) төмендеген немесе онсыз (СҚШФ орташа көрсеткіші 36 ± 12,3%) тұрақты созылмалы жүрек жеткіліксіздігінен зардап шегетін ≥ 70 жастағы (орташа жасы 75,2 жас) 2128 пациент қатысқан плацебо-бақыланатын өлім-жітімді - сырқаттанушылықты зерттеулері келесідегідей болған: орта есеппен 20 айға созылған СҚШФ 56% пациенттерде 35% - дан аз, СҚШФ 25% пациенттерде 35% -45%-дан жоғары, СҚШФ 19% пациенттерде 45% - дан жоғары), небиволол стандартты терапияға қосымша ретінде жүрек-қан тамырлары патологиясына байланысты болатын өлім алдындағы немесе ауруханаға жатқызу алдындағы уақытты едәуір ұзартты (бастапқы тиімділіктің соңғы нүктесі): салыстырмалы қауіптің төмендеуі 14% құрады (абсолютті төмендеу: 4,2%). Қауіптің бұл төмендеуі 6 айлық емдеуден кейін пайда болды және оның бүкіл кезеңінде сол күйінде қалды (орташа ұзақтығы: 18 ай). Небивололдың әсері зерттеуге қатысушылардың жасына, жынысына немесе сол жақ қарыншаны шығару фракциясының көрсеткішіне байланысты болған жоқ. Небивололдың плацебомен салыстырғанда кез келген себептерден болатын өлімнің алдын алудағы пайдасы статистикалық тұрғыдан маңызды емес (абсолютті төмендеу: 2,3%).

Небиволол қабылдаған пациенттерде кенеттен қайтыс болу жиілігінің төмендеуі байқалды (6,6% - бен салыстырғанда 4,1%, салыстырмалы түрде 38% - ға төмендеу).

Жануарларға *in-vitro және in-vivo* зерттеулер небивололдың өзіндік симпатомиметикалық белсенділігі жоқ екенін көрсетті.

Жануарларға *in-vitro және in-vivo* эксперименттері фармакологиялық дозалардағы небивололдың жарғақшаларға тұрақтандырушы әсер етпейтінін көрсетті.

Дені сау пациенттерде небиволол ең жоғары физикалық белсенділікке немесе төзімділікке айтарлықтай әсер етпейді.

**5.2.**  **Фармакокинетикалық қасиеттері**

Ішу арқылы қабылдағаннан кейін небивололдың екі энантиомері тез сіңеді. Небивололдың сіңуіне тағам әсер етпейді; оны ас қабылдауға қарамай немесе аспен бірге қабылдауға болады.

Небиволол ішінара белсенді гидроксиметаболиттерді түзумен жан-жақты метаболизацияға ұшырайды. Небивололдың метаболизациясы алициклдік және хош иісті гидроксилдену, N-деалкилдену және глюкурондалу арқылы жүреді; одан басқа, гидроксиметаболиттердің глюкуронидтері түзіледі. Небивололдың хош иісті гидроксилдеу арқылы болатын метаболизациясы CYP2D6 тәуелді генетикалық қышқылдану полиморфизміне ұшырайды. Метаболизмі тез тұлғаларда ішу арқылы қабылданған небивололдың биожетімділігі орташа 12% құрайды және метаболизмі баяу тұлғаларда толық деуге болады. Тұрақты жағдайға қол жеткенде (steady-state) және бірдей дозасында өзгермеген небивололдың плазмадағы ең жоғары концентрациясы метаболизмі баяу тұлғаларда метаболизмі тез тұлғаларға қарағанда 23 есе жоғары. Өзгермеген субстанциялар мен белсенді метаболиттерден құралған қосындыны талдағанда, плазмадағы ең жоғары концентрация айырмашылығы 1,3-1,4-есе болады. Метаболизациясы дәрежесінің айырмашылығына байланысты, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] дозасын әрдайым пациенттің жекелей қажеттілігіне байланысты анықтау керек: осылайша метаболизмі баяу тұлғаларға, төменірек доза қажет болуы мүмкін.

Метаболизмі тез тұлғаларда небиволол энантиомерлерінің жартылай шығарылу кезеңінің мәні орташа 10 сағатты құрайды. Метаболизмі баяу тұлғаларда осы мәндері 3-5 есе жоғары. Метаболизмі тез тұлғаларда RSSS-энантиомердің плазмадағы концентрациясы осындай SRRR-энантиомермен салыстырғанда аздап жоғары.

Метаболизмі баяу тұлғаларда бұл айырмашылық үлкен. Метаболизмі тез тұлғаларда екі энантиомердің гидроксиметаболиттерінің жартылай шығарылу кезеңінің мәні орташа 24 сағатты құрайды, ал метаболизмі баяу тұлғаларда бұл мәні шамамен екі есе жоғары.

Пациенттердің көбінде (метаболизмі тез тұлғалар) небиволол үшін плазмадағы тұрақты деңгейге 24 сағаттың ішінде жетеді, гидроксиметаболиттер үшін – бірнеше тәуліктен кейін.

Небивололдың 1-ден 30 мг-ға дейінгі мөлшерінде плазмадағы концентрациясы дозасына пропорционалды. Небивололдың фармакокинетикасына жас әсер етпейді.

Плазмада екі энантиомер негізінен альбуминге байланысты. Плазма ақуыздарымен байланысуы SRRR-небиволол үшін 98,1%, ал RSSS-небиволол үшін – 97,9% құрайды.

Енгізгеннен кейін бір аптадан соң дозаның 38% бүйрек арқылы және 48% - нәжіспен шығарылады. Өзгермеген небивололдың бүйрек арқылы шығарылуы дозаның 0,5% азын құрайды.

* 1. **Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Геноуыттылықты, репродуктивті уыттылықты және даму уыттылығын, сондай-ақ канцерогендік потенциалды дәстүрлі зерттеулерге негізделген клиникаға дейінгі деректер адамдар үшін ерекше қауіптерді анықтаған жоқ. Репродуктивті функцияға жағымсыз әсерлері адамға ұсынылатын ең жоғары дозадан бірнеше есе көп жоғары дозаларда ғана хабарланды (4.6 бөлімді қараңыз).

**6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

# **6.1. Қосымша заттар тізбесі**

# [ҚР НҚСӘЙКЕС]

# xxxxx

# xxxxx

# xxxxx

# xxxxx

**6.2. Үйлесімсіздігі**

Қатысты емес

**6.3. Жарамдылық мерзімі**

[ҚР НҚ СӘЙКЕС САҚТАУ ШАРТТАРЫ]

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

**6.4 Сақтаған кездегі айрықша сақтандыру шаралары**

[ҚР НҚ СӘЙКЕС САҚТАУ ШАРТТАРЫ]

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек.

**6.5. Шығарылу түрі және қаптамасы**

[ҚР НҚ СӘЙКЕС СИПАТТАМА]

**6.6. Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан кейін немесе онымен жұмыс істеген соң алынған қалдықтарды жойған кездегі айрықша сақтық шаралары.**

Пайдаланылмаған дәрілік заттарды немесе қалдықтарды жергілікті заңнама талаптарына сәйкес утилизациялау керек.

**6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

# **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**7.1 ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

# **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ)**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

# **10. МӘТІНІ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы <http://www.ndda.kz> ресми сайтында қолжетімді