**УТВЕРЖДЕНО**

Приказом председателя РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»

от «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_\_

№ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], 5 мг, таблетки

## КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Небиволол

2.2 Качественный и количественный состав

1 таблетка содержит

*активное вещество –* небиволола гидрохлорид 5,45 мг, эквивалентно небивололу 5,0 мг

*Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:* [СОГЛАСНО НД РК И ПРИЛОЖЕНИЯ 17 ПРИКАЗА 10] Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

[оПИСАНИЕ СОГЛАСНО нд рк]

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

**4.1 Показания к применению**

Артериальная гипертензия

- Лечение эссенциальной артериальной гипертонии

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

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

**4.2 Режим дозирования и способ применения**

**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.

**Особые 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.

*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.

*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.

**Способ применения**

Для приема внутрь. Таблетки можно принимать вместе с пищей.

### 4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- 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

### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

См. также раздел 4.8 «Нежелательные реакции».

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; дальнейшая информация – см. раздел 4.5.

*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.

*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. В отношении дозировки, а также способа и длительности применения – см. раздел 4.2. Не следует резко прекращать лечение без настоятельной необходимости (см. также раздел 4.2).

*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.

### 4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 (см. раздел 4.4).

*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 (см. раздел 4.4).

##### *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 (см. раздел 4.4). 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 (см. раздел 4.4). 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.

*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.

### 4.6 Фертильность, беременность и лактация

*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.

##### *Кормление грудью*

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.

### 4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.

### 4.8 Нежелательные реакции

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

Наблюдавшиеся побочные действия, которые в большинстве случаев имели форму от легкой до умеренной, классифицированные по системам органов и частоте, перечислены ниже:

| СИСТЕМА ОРГАНОВ | Часто(≥ 1/100 до < 1/10) | Нечасто (≥ 1/1000 до ≤ 1/100) | Очень редко(≤ 1/10000) | Неизвестно |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Нарушения со стороны иммунной системы |  |  |  | ангионевроти-ческий отек, гиперчувстви-тельность |
| Психические нарушения |  | кошмарные сновидения, депрессия |  |  |
| Нарушения со стороны нервной системы | головные боли, головокружение, парестезии |  | синкопе |  |
| Нарушения со стороны глаз |  | нарушения зрения |  |  |
| Нарушения со стороны сердца |  | брадикардия, сердечная недостаточность, замедление атриовентрику-лярной проводимости / АВ-блокада |  |  |
| Сосудистые нарушения  |  | гипотония, усугубление перемежающейся хромоты |  |  |
| Нарушения со стороны дыхательных путей, грудной клетки и средостения | диспноэ | бронхоспазм |  |  |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | запор, тошнота, диарея | диспепсия, метеоризм, рвота |  |  |
| Патология со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки |  | зуд, кожная сыпь эритематозного характера | усугубление течения псориаза | крапивница |
| Нарушения со стороны половых органов и молочной железы |  | импотенция |  |  |
| Расстройства общего характера и реакции в месте введения | усталость, отеки |  |  |  |

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

Данные о побочных действиях при хронической сердечной недостаточности получены в результате клинических исследований с плацебо-контролем, в которых 1067 пациентов получали небиволол и 1061 пациент - плацебо. О побочных действиях в данном исследовании, возможно связанных с приемом препарата, сообщили, в общей сложности, 449 пациентов, принимавших небиволол (42,1%), и 334 пациента, принимавшие плацебо (31,5%). Самыми частыми побочными действиями, о которых сообщали пациенты, принимавшие небиволол, были брадикардия и головокружение, отмечавшихся, приблизительно у 11% пациентов. Соответствующая частота у пациентов, принимавших плацебо, составляла, приблизительно, 2% и 7%.

Сообщалось о следующей частоте побочных действий, предположительно связанных с приемом препарата и рассматриваемых в качестве характерных и значимых при лечении хронической сердечной недостаточности:

- усугубление сердечной недостаточности наблюдалось у 5,8% пациентов, принимавших небиволол, и у 5,2% пациентов, принимавших плацебо;

- ортостатическая гипотония имела место у 2,1% пациентов, принимавших небиволол, и у 1,0% пациентов, принимавших плацебо;

- непереносимость лекарственного средства наблюдалось у 1,6% пациентов, принимавших небиволол, и у 0,8% пациентов, принимавших плацебо;

- АВ-блокада I степени возникала у 1,4% пациентов, принимавших небиволол, и у 0,9% пациентов, принимавших плацебо;

- отеки нижних конечностей имели место у 1,0% пациентов, принимавших небиволол, и у 0,2% пациентов, принимавших плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата играет важную роль. Это позволяет продолжать наблюдение за соотношением «польза/риск» в отношении данного лекарственного средства. От работников системы здравоохранения требуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через национальную систему оповещения о нежелательных реакциях Республики Казахстан.

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

<http://www.ndda.kz>.

### 4.9 Передозировка

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 рекомендуется 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.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Бета-адреноблокаторы. Бета-адреноблокаторы селективные. Небиволол.

Код ATX: С07AВ12

Небиволол представляет собой смесь двух энантиомеров: SRRR-небиволола (или D-небиволол) и RSSS-небиволола (или L-небиволол). Он объединяет два фармакологических действия:

 является конкурентным и селективным блокатором β1-адренорецепторов: этот эффект относят за счет SRRR-энантиомера (D-энантиомера);

 обладает мягкими вазодилатирующими свойствами в результате вступления в обмен с L-аргинином/азота оксидом.

При одноразовом и повторном приеме небиволола снижаются частота сердечных сокращений и кровяное давление в покое и при нагрузке - как у пациентов с нормальным давлением, так и у страдающих артериальной гипертензией. Гипотензивное действие при длительном лечении сохраняется.

В терапевтических дозах α-адренергический антагонизм не возникает.

Во время кратковременного и длительного лечения небивололом у пациентов с артериальной гипертензией снижается системное сосудистое сопротивление. Несмотря на снижение частоты сердечных сокращений, уменьшение сердечного выброса в покое и при нагрузке ограничено по причине увеличения ударного объема. Клиническое значение этих гемодинамических различий в сравнении с другими блокаторами β-адренорецепторов еще не полностью выяснено.

У пациентов с гипертензией небиволол повышает реакцию сосудов на ацетилхолин, опосредованную моноксидом азота; у пациентов с дисфункцией эндотелия эта реакция снижена.

В плацебо-контролируемых исследованиях смертности-заболеваемости, в которых участвовали 2128 пациентов в возрасте ≥ 70 лет (средний возраст 75,2 года), страдающих стабильной хронической сердечной недостаточностью со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) или без такового (средний показатель ФВЛЖ 36 ± 12,3% со следующим распределением: ФВЛЖ менее 35% у 56% пациентов, ФВЛЖ 35%-45% у 25% пациентов, ФВЛЖ выше 45% у 19% пациентов), которые продлились на протяжении, в среднем, 20 месяцев, небиволол в качестве дополнения к стандартной терапии существенно удлинял время до наступления смерти или госпитализации, происходящих по причине сердечно-сосудистой патологии (конечная точка первичной эффективности): Уменьшение относительного риска составляло 14% (абсолютное уменьшение: 4,2%). Это уменьшение риска проявлялось через 6 месяцев лечения и оставалось таким на протяжении всего его срока (средняя длительность: 18 месяцев). Действие небиволола не зависело от возраста, пола или показателя фракции изгнания левого желудочка у участников исследования. Польза небиволола в отношении предупреждения наступления смерти от любых причин в сравнении с плацебо была статистически несущественна (абсолютное уменьшение: 2,3%).

У пациентов, принимавших небиволол, установлено снижение частоты случаев внезапной смерти (4,1% по сравнению с 6,6%, относительное снижение на 38%).

Исследования *in-vitro и in-vivo* на животных показали, что небиволол не обладает собственной симпатомиметической активностью.

Эксперименты *in-vitro и in-vivo* на животных показали, что небиволол в фармакологических дозах не оказывает стабилизирующего действия на мембраны.

У здоровых пробандов небиволол не оказывает существенного влияния на переносимость максимальной физической нагрузки или на выносливость.

**5.2. Фармакокинетические свойства**

После перорального введения происходит быстрое всасывание обоих энантиомеров небиволола. На всасывание небиволола пища влияния не оказывает; его можно принимать независимо от приема пищи или во время еды.

Небиволол подвергается всесторонней метаболизации, частично - с образованием активных гидроксиметаболитов. Метаболизация небиволола происходит путем алициклического и ароматического гидроксилирования, N-деалкилирования и глюкуронирования; кроме того, образуются глюкурониды гидроксиметаболитов. Метаболизация небиволола путем ароматического гидроксилирования подвержена генетическому окислительному полиморфизму, зависящему от CYP2D6. Биодоступность перорально введенного небиволола составляет в среднем 12% у индивидуумов с быстрым метаболизмом и является почти полной у лиц с медленным метаболизмом. При достижении устойчивого состояния (steady-state) и при одинаковой дозе максимальная концентрация в плазме неизмененного небиволола у индивидуумов c медленным метаболизмом приблизительно в 23 раза выше, чем у лиц с быстрым метаболизмом. При анализе суммы, состоящей из неизмененной субстанции и активных метаболитов, разница максимальных концентраций в плазме является 1,3-1,4-кратной. Исходя из различия в степени метаболизации, дозу [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует устанавливать всегда в зависимости от индивидуальных потребностей пациента: лицам с медленным метаболизмом могут, таким образом, потребоваться более низкие дозы.

У лиц с быстрым метаболизмом значения периода полувыведения энантиомеров небиволола составляют в среднем 10 часов. У индивидуумов с медленным метаболизмом эти значения в 3-5 раз больше. У лиц с быстрым метаболизмом концентрация в плазме RSSS-энантиомера несколько выше, чем таковая SRRR-энантиомера. У индивидуумов с медленным метаболизмом эта разница больше. У лиц с быстрым метаболизмом значения периода полувыведения гидроксиметаболитов обоих энантиомеров составляют в среднем 24 часа, а у лиц с медленным метаболизмом эти значения, приблизительно, в два раза больше.

Устойчивый уровень в плазме для небиволола у большинства пациентов (лица с быстрым метаболизмом) достигается в течение 24 часов, для гидроксиметаболитов – спустя несколько суток.

При количествах небиволола от 1 до 30 мг концентрации в плазме пропорциональны дозе. На фармакокинетику небиволола возраст влияния не оказывает.

В плазме оба энантиомера преимущественно связаны с альбумином. Связывание с белками плазмы для SRRR-небиволола составляет 98,1%, а для RSSS-небиволола – 97,9%.

Через неделю после введения 38% дозы выводится через почки и 48% - с калом. Выведение неизмененного небиволола через почки составляет менее 0,5% от дозы.

### 5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, основанные на традиционных исследованиях генотоксичности, репродуктивной токсичности и токсичности для развития, а также канцерогенного потенциала, не выявили особой опасности для человека. Неблагоприятное воздействие на репродуктивную функцию было зафиксировано только при высоких дозах, в несколько раз превышающих максимально рекомендуемую дозу для человека (см. раздел 4.6).

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

### 6.1 Перечень вспомогательных веществ

[согласно НД РК]

xxxxx

xxxxx

xxxxx

xxxxx

### 6.2 Несовместимость

Неприменимо.

### 6.3 Срок годности

[согласно НД РК]

Не применять по истечении срока годности.

### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении

[условия хранения согласно НД РК]

Хранить в недоступном для детей месте!

### 6.5 Форма выпуска и упаковка

[Описание упаковки согласно НД РК]

### 6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Неиспользованные лекарственные средства или отходы следует утилизировать в соответствии с требованиями местного законодательства.

### 6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

[Заполняется на национальном уровне]

**7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

[Заполняется на национальном уровне]

## 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

[Заполняется на национальном уровне]

## 10. ДАТА РЕДАКЦИИ ДАННОГО ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата имеется на официальном сайте <http://www.ndda.kz>