

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

## ИНСТРУКЦИЯ

### по медицинскому применению лекарственного средства

**Торговое название:** Небиреб / Nebireb

**Международное непатентованное название:** Небиволол / Nebivolol

**Форма выпуска:** таблетки 5 мг.

**Описание:** таблетки, белого или почти белого цвета, круглые, с двояковыпуклой поверхностью, с крестообразной риской на одной стороне.

#### **Состав:**

1 таблетка содержит:

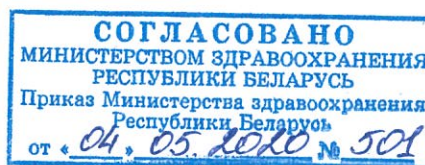
**Активное вещество:** небиволол – 5,0 мг (в виде небиволола гидрохлорида - 5,45 мг).

**Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, кукурузный крахмал, кроскармеллоза натрия, гипромеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Селективные бета-адреноблокаторы.

Код АТХ: C07AB12



#### **Фармакологические свойства**

##### **Фармакодинамика**

Небиволол представляет собой смесь двух энантиомеров: SRRR- небиволола (или D- небиволола) и RSSS- небиволола (или L- небиволола), и обладает двойным фармакологическим действием. Небиволол является конкурентным и селективным блокатором  $\beta_1$ -адренорецепторов: этот эффект проявляется за счет SRRR- небиволола (или D- небиволола). Также небиволол обладает мягкими вазодилатирующими свойствами в результате вступления в обмен с L- аргинином/азота оксидом.

При однократном и повторном приемах небиволола снижаются частота сердечных сокращений и артериальное давление в покое и при нагрузке - как у пациентов с нормальным артериальным давлением и у пациентов, страдающих артериальной гипертензией. При длительном лечении сохраняется гипотензивный эффект.

В терапевтических дозах  $\alpha$ -адренергический антагонизм не появляется.

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  $\beta$ -адренорецепторов еще не полностью выяснено.

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

В плацебо-контролируемых исследованиях смертности-заболеваемости, в которых участвовали 2128 пациентов в возрасте  $\geq 70$  лет (средний возраст 75,2 года), страдающих устойчивой хронической сердечной недостаточностью со снижением фракции изгнания левого

желудочка (ФИЛЖ) или без такового (средний показатель ФИЛЖ  $36 \pm 12,3$  % со следующим распределением: ФИЛЖ менее 35 % у 56 % пациентов, ФИЛЖ 35 %-45 % у 25 % пациентов, ФИЛЖ выше 45 % у 19 % пациентов), которые длились 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 обнаруживает собственной симпатомиметической активности, в фармакологических дозах не оказывает стабилизирующего мембраны действия.

У здоровых пробандов небиволол не оказывает существенного влияния на способность к максимальной физической нагрузке или на выносливость.

Доклинические данные, основанные на общепринятых исследованиях токсичности в отношении генетического аппарата и исследованиях канцерогенности, на опасность для человека не указывают.

#### **Фармакокинетика**

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 гидроксирования, N-деалкилирования и глюкуронирования; кроме того, образуются глюкурониды гидроксиметаболитов. Метаболизация небиволола путем ароматического гидроксирования 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 и при одинаковой дозе  $C_{max}$  в плазме неизменной небиволола у индивидуумов с медленным метаболизмом приблизительно в 23 раза выше, чем у лиц с быстрым метаболизмом. При анализе суммы, состоящей из неизменной субстанции и активных метаболитов, разница  $C_{max}$  в плазме составляет 1,3 - 1,4-кратную величину. Исходя из различия в степени метаболизации, дозу небиволола 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 R-энантиомера несколько выше, чем таковая S-энантиомера. У индивидуумов с медленным метаболизмом эта разница больше. У лиц с быстрым метаболизмом значения периода полувыведения гидроксиметаболитов обоих энантиомеров составляют в среднем 24

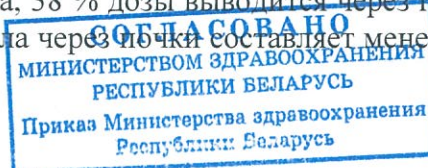


часа, а у лиц с медленным метаболизмом эти значения, приблизительно, в два раза больше.

Устойчивое состояние уровня 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 приема лекарственного средства, 38 % дозы выводится через почки и 48 % - с калом. Выведение неизмененного небиволола через почки составляет менее 0,5 % от дозы.



### **Показания к применению**

Небиреб применяется для:

- лечения эссенциальной артериальной гипертензии;
- лечения устойчивой хронической сердечной недостаточности легкой и средней степеней тяжести в качестве дополнения к стандартным методам лечения у пожилых пациентов  $\geq 70$  лет.

### **Способ применения и дозировка**

*Если Вы прекращаете прием лекарственного средства Небиреб*

Всегда консультируйтесь с лечащим врачом перед прекращением лечения лекарственным средством Небиреб, независимо от того для каких целей Вы его принимаете: для лечения повышенного артериального давления или хронической сердечной недостаточности.

Вы не должны прекращать лечение внезапно, так как это может привести к усугублению сердечной недостаточности. Если необходимо прекратить прием лекарственного средства Небиреб, применяемого при хронической сердечной недостаточности, то суточную дозу следует снижать постепенно, уменьшая дозу в половину с интервалом в одну неделю.

При возникновении дополнительных вопросов по применению этого лекарственного средства, обратитесь к лечащему врачу или работнику аптеки.

*Если Вы забыли принять Небиреб или приняли его слишком мало*

В случае если вы пропустили прием очередной дозы лекарственного средства, следует ее принять, как только вы вспомнили, но с небольшим опозданием. В случае если данный прием пропущенной дозы приходится почти ко времени приема следующей дозы, следует пропустить прием пропущенной дозы и следовать прежнему режиму дозирования, не следует удваивать дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

### **Артериальная гипертензия**

*Взрослые:*

Доза составляет 1 таблетку (5 мг небиволола) в сутки; ее желательно принимать всегда в одно и то же время. Лекарственное средство можно принимать во время еды.

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

*Комбинация с другими гипотензивными средствами:*

Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов можно применять как для монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. До сих пор дополнительный гипотензивный эффект наблюдался только при комбинации небиволола с 12,5 - 25 мг гидрохлортиазида.

*Пациенты с почечной недостаточностью:*

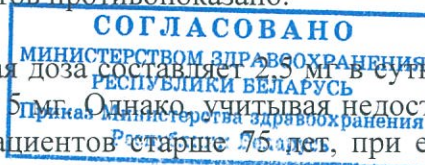
Для пациентов, страдающих почечной недостаточностью, рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг.

*Пациенты с печеночной недостаточностью:*

В отношении применения лекарственного средства у пациентов с печеночной недостаточностью или нарушением функции печени имеется лишь ограниченное количество данных. По этой причине применение небиволола у таких пациентов противопоказано.

*Пожилые пациенты:*

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 лекарственного средства у пациентов старше 75 лет, при его назначении этим пациентам требуется осторожность и тщательный контроль.



*Дети и подростки:*

Исследования по применению лекарственного средства у детей и подростков (до 18 лет) не проводились. По этой причине применение лекарственного средства в этой возрастной группе не рекомендуется.

### **Хроническая сердечная недостаточность**

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

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

Лечащему врачу следует иметь опыт лечения при хронической сердечной недостаточности.

У пациентов, принимающих другие сердечно-сосудистые средства, включая диуретики и/или дигоксин и/или ингибиторы АКФ и/или антагонисты рецепторов ангиотензина II - перед началом лечения небивололом - 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 1 раз/сутки, можно увеличить до 2,5 мг 1 раз/сутки, затем - до 5 мг 1 раз/сутки, а затем - до 10 мг 1 раз/сутки.

Максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг небиволола 1 раз/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, касательно артериального давления, частоты сердечных сокращений, нарушений проводимости возбуждения, а также симптомов усугубления сердечной недостаточности).

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

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

Как правило, лечение устойчивой хронической сердечной недостаточности небивололом является долгосрочным лечением.

Лечение небивололом не следует прекращать внезапно, поскольку, это может привести к временному усугублению сердечной недостаточности. Если отмена лекарственного средства необходима, то дозу следует снижать поэтапно, уменьшая ее наполовину в неделю.

*Пациенты с почечной недостаточностью:*

Поскольку титрование дозы до максимально переносимой осуществляется индивидуально, ее коррекция у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до средней степени тяжести не требуется.

Опыта применения лекарственного средства у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (креатинин сыворотки  $\geq 250$  мкмоль/л) нет. Поэтому применение небиволола у этих пациентов не рекомендовано.

*Пациенты с печеночной недостаточностью:*

В отношении применения лекарственного средства у пациентов с печеночной недостаточностью имеются лишь ограниченное количество данных. По этой причине применение небиволола у таких пациентов противопоказано.

*Пожилые пациенты:*

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

*Дети и подростки:*

Исследования по применению лекарственного средства у детей и подростков (до 18 лет) не проводились. По этой причине применение лекарственного средства в этой возрастной группе не рекомендуется.

### ***Побочное действие***

Побочные реакции классифицированы по частоте возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), и частота неизвестна (частоту установить согласно имеющимся данным невозможно).

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

*Артериальная гипертензия*

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

*Нарушения со стороны иммунной системы:* частота неизвестна – ангионевротический отек, гиперчувствительность.

*Нарушения психики:* нечасто – кошмарные сновидения, депрессия.

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головные боли, головокружение, парестезии; очень редко – синкопе.

*Нарушения со стороны органа зрения:* нечасто – нарушения зрения.

*Нарушения со стороны сердца:* нечасто – брадикардия, сердечная недостаточность, замедление атриовентрикулярной проводимости/АВ-блокада.

*Нарушения со стороны сосудов:* нечасто – гипотония, усугубление перемежающейся хромоты.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто – диспноэ; нечасто – бронхоспазм.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – запор, тошнота, диарея; нечасто – диспепсия, метеоризм, рвота.

*Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани:* нечасто – зуд, кожная сыпь эритематозного характера; очень редко – усугубление псориаза; частота неизвестна – крапивница.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* нечасто – импотенция.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто – усталость, отеки.

Кроме того, сообщалось о следующих побочных действиях, вызываемых некоторыми  $\beta$ -адреноблокаторами: галлюцинации, психозы, спутанность сознания, похолодание/цианоз



конечностей, синдром Рейно, сухость глаз и окуло-кожно-слизистая токсичность по практоловому типу.

#### *Хроническая сердечная недостаточность*

Данные о побочных действиях при хронической сердечной недостаточности получены из результатов клинических исследований с плацебо-контролем, в которых в общей сложности 1067 пациентов получали небиволол и 1061 пациент - плацебо. В этом исследовании о побочных действиях, хотя бы, возможно связанных с приемом лекарственного средства, 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, которые отмечались у, приблизительно, 11 % пациентов. Соответствующая частота у пациентов, принимавших плацебо, составляла, приблизительно, 2 % и 7 %.

Сообщалось о следующей частоте побочных действий, хотя бы потенциально связанных с приемом лекарственного средства 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 наблюдалась у 1,6 % пациентов, принимавших небиволол, и у 0,8 % пациентов, принимавших плацебо;
- АВ-блокада I степени появлялась 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.

Пациент должен быть информирован о необходимости обратиться к врачу в случае возникновения каких-либо побочных реакций, в том числе, не указанных в данной инструкции.

Медицинским работникам рекомендуется направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях и неэффективности лекарственного средства по адресу:

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Товарищенский пер., 2а, 220037, Республика Беларусь, e-mail: rcpl@rceth.by.

#### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами***

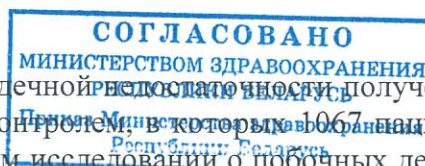
*Взаимодействия, обусловленные фармакодинамикой лекарственного средства*

Общими для  $\beta$ - адреноблокаторов считаются следующие взаимодействия.

#### **Совместное применение не рекомендуется**

Антиаритмические лекарственные средства I группы (хинидин, гидрохинидин, цибензоллин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропafenон): может потенцироваться действие на атриовентрикулярную проводимость и усиливаться отрицательный инотропный эффект. Антагонисты кальция типа верапамила/дилтиазема: отрицательное влияние на сократимость и атриовентрикулярную проводимость. Внутривенное введение верапамила пациентам, принимающим  $\beta$ - адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотонии и АВ-блокаде.

Гипотензивные лекарственные средства центрального действия (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдофа, рилменидин): совместное применение с гипотензивными лекарственными средствами центрального действия может - из-за снижения тонуса симпатической нервной системы центрального характера (уменьшение частоты сердечных сокращений и ударного объема, вазодилатация) - привести к усугублению сердечной недостаточ-



ности. При внезапной отмене, в частности, перед окончанием терапии  $\beta$ -адреноблокаторами, вероятность подъема артериального давления (синдром отмены) может повышаться.

#### **При совместном применении требуется особая осторожность**

Антиаритмические лекарственные средства III группы (амиодарон): может потенцироваться действие на атриовентрикулярную проводимость.

Галогенированные летучие анестетики: одновременное применение  $\beta$ -адреноблокаторов и анестетиков может подавлять рефлекторную тахикардию и повышать риск гипотонии. Всегда следует избегать резкой отмены лечения  $\beta$ -адреноблокаторами. Если пациент принимает небиволол, то об этом следует проинформировать анестезиолога.

Инсулин и пероральные противодиабетические средства: хотя небиволол не оказывает влияния на уровень глюкозы, все же при совместном приеме он может маскировать определенные симптомы гипогликемии (сердцебиение, тахикардия).

#### **При совместном применении необходимо учитывать:**

Гликозиды группы наперстянки: при совместном приеме может замедляться атриовентрикулярная проводимость. Однако, клинические исследования небиволола не обнаружили указаний на это взаимодействие. Небиволол не влияет на кинетику дигоксина.

Антагонисты кальция типа дигидропиридина (такие, как амлодипин, фелодипин, лакидипин, 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 лекарственные средства (трициклические антидепрессанты, барбитураты и производные фенотиазина): при совместном применении гипотензивное действие  $\beta$ -адреноблокаторов может усиливаться по принципу сложения эффектов. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): влияния на гипотензивное действие небиволола не оказывают.

Симпатомиметики: при совместном применении могут оказывать противодействие активности  $\beta$ -адреноблокаторов. Действующие вещества, обладающие  $\beta$ -адренергическим эффектом, могут привести к беспрепятственной  $\alpha$ -адренергической активности симпатомиметиков с наличием как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -адренергических эффектов (опасность развития артериальной гипертензии, тяжелой брадикардии и сердечной блокады).

#### *Взаимодействия, обусловленные фармакокинетикой лекарственного средства*

Поскольку в процессе метаболизма небиволола участвует изофермент CYP2D6, то совместный прием лекарственных средств, ингибирующих этот фермент, в частности, пароксетина, флуоксетина, тиоридазина и хинидина, повышает уровень небиволола в плазме и, таким образом, повышает риск появления чрезмерной 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 небиволол 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.

#### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к действующему веществу или к одному из прочих компонентов лекарственного средства;
- печеночная недостаточность или ограничение функции печени;

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

Кроме того, как и в случае других  $\beta$ -адреноблокаторов, Небиреб противопоказан при:

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

- АВ-блокаде II и III степени (без искусственного водителя ритма);
- бронхоспазме и бронхиальной астме в анамнезе;
- нелеченной феохромоцитоме;
- метаболическом ацидозе;
- брадикардии (до начала лечения частота сердечных сокращений менее 60 в мин);
- артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст.);
- тяжелых нарушениях периферического кровообращения.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

### **Передозировка**

Данных, касающихся передозировки, не имеется.

*Симптомы:* брадикардия, артериальная гипотония, бронхоспазм и острая сердечная недостаточность.

*Лечение:* 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 в/в введением изопреналина гидрохлорида, начиная с дозы, приблизительно, 5 мкг/мин, или добутамина, начиная с дозы 2,5 мкг/мин, до достижения ожидаемого эффекта. В резистентных случаях 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/ч. В экстремальных случаях при брадикардии, резистентной к терапии - можно применить искусственный водитель ритма.

### **Меры предосторожности**

Общими для  $\beta$ -адреноблокаторов являются следующие предупреждения и меры предосторожности.

*Анестезия:*

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

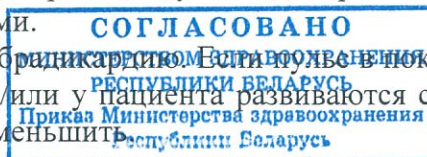
Осторожность нужна при применении определенных анестетиков, вызывающих угнетение миокарда. Появление вагусных реакций у пациента можно предупредить с помощью внутривенного введения атропина.

*Сердце и сосуды:*

Как правило,  $\beta$ -адреноблокаторы не следует назначать пациентам с нелеченой сердечной недостаточностью до тех пор, пока не стабилизируется их состояние.

У пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, прекращать терапию  $\beta$ -адреноблокатором следует постепенно, то есть в течение 1-2 недель. При необходимости - чтобы воспрепятствовать обострению стенокардии - рекомендуется одновременно начать лечение лекарственными средствами-заменителями.

Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов могут вызывать брадикардию. При приеме в низкое снижается до значений ниже 50-55 ударов в минуту и/или у пациента развиваются симптомы, указывающие на брадикардию, то дозу следует уменьшить.



Блокаторы  $\beta$ -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  $\beta$ -адреноблокаторов на проводимость;

- пациентов со стенокардией Принцметала из-за беспрепятственной, опосредованной через  $\alpha$ -адренорецепторы, вазоконстрикции коронарных артерий: блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов могут увеличивать частоту и продолжительность приступов стенокардии.

Комбинацию небиволола с антагонистами кальция типа верапамила и дилтиазема, с противоаритмическими средствами I группы, а также с гипотензивными лекарственными средствами центрального действия не рекомендуют в принципе.

*Обмен веществ и эндокринная система:*

Небиволол не оказывает влияния на уровень глюкозы у пациентов с диабетом. Несмотря на это, в случае пациентов с диабетом необходимо соблюдать осторожность, поскольку небиволол может маскировать определенные симптомы гипогликемии (тахикардия, сердцебиение).

При гиперфункции щитовидной железы  $\beta$ -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  $\beta$ -адреноблокаторы следует применять с осторожностью, так как может усилиться констрикция дыхательных путей.

*Прочее:*

Пациентам с псориазом в анамнезе назначать  $\beta$ -адреноблокаторы следует только после того, как ситуация тщательно взвешена.

Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов могут повышать чувствительность к аллергенам и степень тяжести анафилактических реакций.

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

В данном лекарственном средстве присутствует лактоза. Пациентам с редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией принимать лекарственное средство не следует.

*Применение во время беременности и лактации*

*В период беременности*

Небиволол обладает фармакологическими эффектами, которые могут оказывать отрицательное воздействие на беременность и/или плод и новорожденного. В целом, считается, что  $\beta$ -адреноблокаторы уменьшают кровоток в плаценте, с чем связывают замедление роста, внутриутробную смерть, выкидыш и преждевременные схватки. У плода и новорожденного могут иметь место нежелательные явления, такие, как, например, гипогликемия

и брадикардия. Если лечение  $\beta$ -адреноблокаторами необходимо, то предпочтение следует отдать  $\beta_1$ -селективным  $\beta$ -адреноблокаторам.

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

#### *В период кормления грудью*

Эксперименты на животных показали, что небиволол ~~переходит в материнское молоко~~. Неизвестно, имеет ли место этот процесс и у человека. Большинство блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, в особенности липофильные соединения - ~~такие, как небиволол~~ и его активные метаболиты - переходят, хотя и в разной степени, в материнское молоко. Поэтому во время лечения небивололом кормить грудью не рекомендуется.

#### *Влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами*

Исследования по воздействию небиволола на способность к вождению транспортных средств и обслуживанию машин не проводились. Исследования фармакодинамики показали, что небиволол не оказывает влияния на психомоторную функцию. При вождении транспорта или обслуживании техники следует учитывать, что иногда могут иметь место головокружение и чувство усталости.

#### ***Условия хранения и срок годности***

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### ***Условия отпуска***

По рецепту врача.

#### ***Упаковка***

По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

#### ***Информация о производителе***

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма», 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смилевичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by, <http://www.rebpharma.by>.

