

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКТА

1 НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

НЕБИЛЕТ®
Таблетки, 5 мг

2 КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

В одной таблетке препарата Небилет® содержится:
5 мг небиволола (в виде небиволола гидрохлорида):
2,5 мг SRRR-небиволола (или D-небиволола) и 2,5 мг RSSS-небиволола (или L-небиволола).

Вспомогательные вещества с известным действием: в одной таблетке содержится 141,75 мг лактозы моногидрата (см. разделы 4.4 и 6.1).
Полный перечень вспомогательных веществ – см. раздел 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки почти белого цвета, с односторонней крестообразной насечкой для деления.

Таблетки можно разделить на четыре одинаковые части.

4 КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Области применения

Артериальная гипертензия

Лечение при эссенциальной артериальной гипертензии

Хроническая сердечная недостаточность

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

4.2 Дозировка и способ применения

Дозировка

Артериальная гипертензия

Взрослые:

Доза составляет 1 таблетку (5 мг небиволола) в сутки; препарат 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. До сих пор дополнительный гипотензивный эффект наблюдался только при комбинации препарата Небилет® 5 мг с 12,5–25 мг гидрохлортиазида.

Пациенты с почечной недостаточностью:

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

Пациенты с печеночной недостаточностью:

Данные в отношении применения препарата у пациентов с печеночной недостаточностью или нарушением функции печени имеются лишь в ограниченном количестве. По этой причине применение препарата Небилет® у таких пациентов противопоказано.

Пациенты пожилого возраста:

Для пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг в сутки. При необходимости суточную дозу можно повысить 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 препарата Небилет® у детей и подростков младше 18 лет не установлена. Данные на эту тему отсутствуют. По этой причине применение препарата у детей и подростков не рекомендуется.

Хроническая сердечная недостаточность

Лечение при 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 при 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 Небилет® – 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 пациентом препарата в этой дозе:

1,25 мг небиволола один раз в сутки, можно повысить 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 всем пациентам можно будет проводить лечение препаратом в максимальных рекомендуемых дозах. При

необходимости можно поэтапно снова снизить 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 гипотонии, усугублении сердечной недостаточности с острым отеком легких, при развитии кардиогенного шока, симптоматической брадикардии или АВ-блокады).

Как правило, лечение при 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, снижая 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:

Данные в отношении применения препарата у пациентов с печеночной недостаточностью имеются лишь в ограниченном количестве. По этой причине применение препарата Небилет[®] у таких пациентов противопоказано.

Пожилые пациенты:

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

Дети и подростки:

Безопасность и эффективность препарата Небилет[®] у детей и подростков младше 18 лет не установлена. По этой причине применение препарата у детей и подростков не рекомендуется. Данные на эту тему отсутствуют.

Способ применения

Внутрь

Таблетки можно принимать вместе с пищей.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к одному из прочих компонентов препарата, приведенных 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, Небилет[®] противопоказан при:

- синдроме слабости синусового узла (sick-sinus-syndrom), включая синоатриальную 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 минуту),
- артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.),
- тяжелых нарушениях периферического кровообращения.

4.4 Особые предупреждения и меры предосторожности при применении

См. также п. 4.8 «Побочные действия».

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

Анестезия:

Блокада β -адренорецепторов снижает 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.

Сердце и сосуды:

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 показателей ниже 50–55 ударов в минуту и/или у пациента развиваются симптомы, указывающие на брадикардию, то дозу следует снизить.

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 повышать частоту приступов стенокардии и увеличивать их продолжительность.

Комбинация небиволола с антагонистами кальция типа верапамила и дилтиазема, с антиаритмическими 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:

Небилет® 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.

Дыхательная система:

У пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей β-адреноблокаторы следует применять с осторожностью, так как может усиливаться 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 при 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).

В данном препарате содержится лактоза. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы в организме или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы препарат Небилет® принимать не следует.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействия

Взаимодействия, обусловленные фармакодинамикой препарата

Общими для β-адреноблокаторов считаются следующие взаимодействия.

Совместное применение не рекомендуется:

Антиаритмические препараты I группы (хинидин, гидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропafenон): 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 (снижение 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 артериальной гипотонии (см. раздел 4.4). Всегда следует избегать резкой отмены лечения β -адреноблокаторами. Если пациент принимает Небилет[®], то об этом следует сообщить анестезиологу.

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

Баклофен (антиспазматический 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 оказывает влияния на кинетику дигоксина.

Антагонисты кальция типа дигидропиридина (такие, как амлодипин, фелодипин, лакидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин): Совместный прием может повышать риск артериальной гипотонии. У пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, нельзя исключить повышение риска дальнейшего ослабления 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 средства (НПВС): Не оказывают влияния на гипотензивное действие небиволола не оказывают.

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

Взаимодействия, обусловленные фармакокинетикой препарата

Поскольку в процессе метаболизма небиволола участвует изофермент цитохрома 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 препарат Небилет[®] принимается во время еды, а антацидное средство – между приемами пищи, оба лекарственных средства можно назначать вместе.

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

4.6 Беременность и кормление грудью

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 β_1 -селективным β -адреноблокаторам.

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

Период кормления 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 в отношении новорожденных/младенцев исключить невозможно. Поэтому матерям, получающим небиволол, грудью кормить не следует.

Фертильность

Небиволол не оказывал влияния на фертильность крыс, за исключением его введения в дозах, которые в несколько раз превышали максимальную рекомендуемую дозу для человека – в этих случаях у крыс и мышей наблюдалось неблагоприятное воздействие на мужские и женские органы репродукции. О влиянии небиволола на фертильность у человека ничего неизвестно.

4.7 Влияние на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию механизмов

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

4.8 Побочные действия

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 средней степени тяжести, классифицированные по системам органов и частоте, перечислены ниже:

КЛАСС СИСТЕМЫ ОРГАНОВ	Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Иногда ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$)	Очень редко ($\leq 1/10000$)	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы				ангионевротический отек, гиперчувствительность
Психические нарушения		кошмарные сновидения, депрессия		
Нарушения со стороны нервной системы	головные боли, чувство оглушенности, парестезии		синкопе	
Нарушения со стороны глаз		нарушения зрения		
Патология со стороны сердца		брадикардия, сердечная недостаточность, замедление атриовентрикулярной проводимости / АВ-блокада		
Сосудистая патология		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		

КЛАСС СИСТЕМЫ ОРГАНОВ	Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Иногда ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$)	Очень редко ($\leq 1/10000$)	Неизвестно
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 чувство оглушенности, отмечавшиеся, 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 по поводу 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.

Сообщения о возможных нежелательных реакциях:

Сообщение о возможных 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 возможных нежелательных реакциях через национальную систему оповещения.

4.9 Передозировка

Данных, касающихся передозировки препарата Небилет[®], 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 при артериальной гипотонии и шоке следует проводить с помощью плазмы/плазмозаменителей и, при необходимости, катехоламинов. Бета-блокирующее действие можно купировать медленным внутривенным введением изопrenalина гидрохлорида, начиная с дозы, приблизительно, 5 мкг/мин, или добутамина, начиная с дозы 2,5 мкг/мин, до достижения ожидаемого эффекта. В случаях резистентности изопrenalин 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: селективный блокатор β -адренорецепторов.
Код АТС: С07АВ12

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 β_1 -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 однократном и повторном приеме небиволола снижаются частота сердечных сокращений и артериальное 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, снижение показателя 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 монооксидом азота; у пациентов с дисфункцией эндотелия эта реакция ослаблена.

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 $36 \pm 12,3\%$ 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): Снижение относительного риска составляло 14% (абсолютное снижение: 4,2%). Это снижение 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 незначительна (абсолютное снижение: 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.

Имеющиеся в распоряжении доклинические и клинические данные, полученные у пациентов с артериальной гипертензией, не свидетельствуют о том, что небиволол оказывает негативное влияние на эректильную функцию.

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 гидроксирования, N-деалкилирования и глюкуронирования; кроме того, образуются глюкурониды гидроксиметаболитов. Метаболизация небиволола путем ароматического гидроксирования подвержена генетическому окислительному полиморфизму, зависящему от цитохрома 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 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 максимальных показателей концентрации в плазме является 1,3–1,4-кратной. Исходя из различия в степени метаболизации, дозу препарата Небилет® следует устанавливать всегда в зависимости от индивидуальных потребностей пациента: лицам с медленным метаболизмом может, таким образом, потребоваться препарат в более низкой дозе.

У лиц с быстрым метаболизмом показатели периода полувыведения энантиомеров небиволола составляют в среднем 10 часов. У индивидуумов с медленным метаболизмом

эти показатели 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 показатели периода полувыведения гидроксиметаболитов обоих энантиомеров составляют в среднем 24 часа, а у лиц с медленным метаболизмом эти показатели, приблизительно, в два раза больше.

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

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

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

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

5.3 Доклинические данные по безопасности

Согласно данным, полученным в ходе стандартных доклинических исследований на предмет генотоксичности, токсичности в отношении репродуктивной системы и процесса развития, а также канцерогенности, какой-либо особой опасности для человека не обнаружено. Неблагоприятное воздействие на репродуктивную функцию было зафиксировано только при высоких дозах, которые в несколько раз превышали максимальную рекомендуемую дозу для человека (см. раздел 4.6).

6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Полисорбат 80 (E433)
Гипромеллоза (E464)
Лактозы моногидрат
Крахмал кукурузный
Кроскармеллозы натриевая соль (E468)
Целлюлоза микрокристаллическая (E460)
Кремния диоксид коллоидный безводный (E551)
Магния стеарат (E572)

6.2 Случаи несовместимости

Неприменимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые указания по хранению и другие указания по обращению с ним

При хранении данного лекарственного средства особых мер предосторожности не требуется.

6.5 Вид и содержимое упаковки

Первичная упаковка состоит из прозрачной жесткой ПВХ-пленки и приваренной к ней твердой алюминиевой фольги.

Упаковки по 7, 14, 28 таблеток.

На рынке могут присутствовать упаковки не всех размеров.

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации

Отсутствуют.

Условия отпуска

Лекарственное средство отпускается только по рецепту.

7 ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Менарини Интернэшнл Оперейшнз Люксембург С.А.

1, Авеню де ла Гар, 1611 Люксембург

Люксембург

8 НОМЕР(А) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

[Заполняется для каждой страны отдельно]

9 ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ / ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

[Заполняется для каждой страны отдельно]

10 ДАТА РЕДАКЦИИ ТЕКСТА

11.2021