ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОНОРІО

(ONORIO)

Склад:

діюча речовина: nebivolol;

1 таблетка містить небівололу 5 мг у формі небівололу гідрохлориду;

допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі таблетки, форми чотирилисника конюшини з одного боку, опуклі з іншого боку, з двома перпендикулярно пересіченими рисками з обох боків.

Фармакотерапевтична група.

Селективні блокатори β-адренорецепторів. Код АТХ С07А В12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Небіволол – це рацемат, який складається з двох енантіомерів: SRRR-небівололу (D-небіволол) та RSSS-небівололу (L-небіволол). Він поєднує дві фармакологічні дії:

- він є конкурентним та селективним антагоністом β-рецепторів: цей ефект пояснюється SRRR енантіомером (d-енантіомером);

- він має м’які вазодилатуючі властивості внаслідок взаємодії з L-аргініном/оксидом азоту.

Одноразові та повторні дози небівололу знижують частоту серцевих скорочень та кров’яний тиск у стані спокою і при навантаженні як в осіб з нормальним артеріальним тиском, так і в осіб з артеріальною гіпертензію. Антигіпертензивний ефект зберігається при довготривалому лікуванні.

У терапевтичних дозах α-адренергічний антагонізм не спостерігається.

Під час короткочасного та тривалого лікування небівололом у пацієнтів з артеріальною гіпертензією знижується системний судинний опір. Незважаючи на зниження частоти серцевих скорочень, зменшення серцевого викиду у стані спокою та при навантаженні обмежене через збільшення ударного об'єму. Клінічне значення цієї гемодинамічної різниці порівняно з іншими блокаторами β-адренорецепторів ще недостатньо вивчене.

У пацієнтів із артеріальною гіпертензією небіволол підвищує реакцію судин на ацетилхолін (ACh), опосередковану монооксидом азоту; у пацієнтів із дисфункцією ендотелію ця реакція знижена.

В плацебо-контрольованому дослідженні летальності/захворюваності за участю 2128 пацієнтів віком ≥ 70 років (середній вік 75,2 року) зі стабільною хронічною серцевою недостатністю зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) чи без нього (середній показник ФВЛШ 36 ±12,3 % із таким розподілом: ФВЛШ менше 35 % у 56 % пацієнтів, ФВЛШ 35–45 % у 25 % пацієнтів, ФВЛШ вище 45 % у 19 % пацієнтів), яке тривало у середньому 20 місяців, небіволол як основний лікарський засіб у складі стандартної терапії суттєво продовжував час до настання смерті чи госпіталізації через серцево-судинну патологію (кінцева точка первинної ефективності) зі зниженням відносного ризику на 14% (абсолютне зменшення – 4,2 %). Це зменшення ризику розвивалося через 6 місяців лікування та залишалось таким протягом періоду лікування (середня тривалість – 18 місяців). Вплив небівололу не залежав від віку, статі чи показника фракції викиду лівого шлуночка у учасників дослідження. Користь стосовно попередження усіх причин смертності у порівнянні з плацебо не досягла статистичної значущості (абсолютне зменшення – 2,3 %).

У пацієнтів, які лікувалися небівололом, спостерігалося зниження частоти летальних випадків (4,1 % порівняно з 6,6 %, відносне зниження на 38 %).

Експерименти *in vitro* та *in vivo* на тваринах показали, що небіволол не має власної симпатоміметичної активності.

Експерименти *in vitro* та *in vivo* на тваринах показали, що небіволол у фармакологічних дозах не має стабілізуючого впливу на мембрани.

У здорових добровольців небіволол не має суттєвого впливу на переносимість максимального навантаження чи на витривалість.

Наявні доклінічні та клінічні дані не показали, що небіволол негативно впливає на еректильну функцію у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому відбувається швидке всмоктування обох енантіомерів небівололу. На всмоктування небівололу їжа не впливає, тому його можна приймати з їжею або без їжі.

Небіволол повністю метаболізується, частково з утворенням активних гідроксиметаболітів. Метаболізм небівололу відбувається шляхом ациклічного чи ароматичного гідроксилювання, N-деалкілування та глюкуронування; крім того, утворюються глюкуроніди гідроксиметаболітів. Метаболізм небівололу шляхом гідроксилювання піддається генетичному окислювальному поліморфізму, що залежить від CYP2D6. Біодоступність перорально застосованого небівололу становить 12 % у осіб зі швидким метаболізмом та є майже повною у осіб з повільним метаболізмом. При досягненні стійкого стану (steady-state) та при однаковій дозі максимальна

концентрація у плазмі незміненого небівололу в осіб з повільним метаболізмом приблизно в 23 рази вища, ніж в осіб зі швидким метаболізмом. Якщо враховувати суму незміненого лікарського засобу та його активних метаболітів, то різниця максимальної концентрації в плазмі становить від 1,3 до 1,4 раза. З огляду на відмінності в ступенях метаболізму дозу лікарського засобу ОНОРІО слід корегувати завжди залежно від індивідуальних потреб пацієнта, тому особам з повільним метаболізмом можуть бути потрібні нижчі дози.

У осіб зі швидким метаболізмом значення періоду напіввиведення енантіомерів небівололу становлять в середньому 10 годин. У осіб з повільним метаболізмом це значення в 3–5 разів вище. У осіб зі швидким метаболізмом концентрація RSSS-енантіомера дещо вища, ніж концентрація SRRR-енантіомера. У осіб зі швидким метаболізмом ця різниця більша.

В осіб зі швидким метаболізмом значення періоду напіввиведення гідроксиметаболітів обох енантіомерів становлять у середньому 24 години, а в осіб з повільним метаболізмом ці значення приблизно у 2 рази більші.

Стійкий рівень в плазмі у більшості пацієнтів зі швидким метаболізмом досягається протягом 24 годин, для гідроксиметаболітів – протягом декількох днів.

Концентрація у плазмі, яка становить від 1 до 30 мг небівололу, пропорційна дозі. Вік людини на фармакокінетику небівололу не впливає.

В плазмі обидва енантіомери переважно зв’язані з альбуміном. Зв’язування з білками плазми для SRRR-небівололу становить 98,1 %, а для RSSS-небівололу – 97,9 %.

Через тиждень після застосування 38 % дози виводиться з сечею і 48 % – з калом. Виведення незміненого небівололу нирками становить менше 0,5 % дози.

Доклінічні дані з безпеки.

Доклінічні дані, засновані на загальноприйнятих дослідженнях генотоксичності та канцерогенності, не виявили небезпеки для людини.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність легкого та помірного ступеня тяжкості — як доповнення до стандартних методів лікування для хворих літнього віку (≥ 70 років). Хронічна ішемічна хвороба серця, лікування симптоматичної, хронічної ішемічної хвороби серця.

–

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Печінкова недостатність або обмеження функції печінки. Гостра серцева недостатність, кардіогенний шок або епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом. Синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоаурикулярна блокада, атріовентрикулярна блокада II–III ступеня (без штучного

водія ритму). Бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі. Нелікована феохромоцитома. Метаболічний ацидоз. Брадикардія (до початку лікування частота серцевих скорочень менше 60 ударів на хв). Артеріальна гіпотензія (систолічний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст.), тяжкі порушення периферичного кровообігу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не рекомендується одночасне застосування з антиаритмічними препаратами I групи (хінідин, гідрохінідин, цибензолін, флекаїнід, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропафенон) – може посилитися дія на АВ-провідність та збільшитися негативний інотропний ефект; з антагоністами кальцію типу верапамілу/дилтіазему — негативна дія на атріовентрикулярну (АВ)–провідність та скоротливість міокарда. Внутрішньовенне введення верапамілу хворим, які приймають β-адреноблокатори, може призвести до значної артеріальної гіпотензії та АВ–блокади; з гіпотензивними препаратами центральної дії (клонідин, гуанфацин, моксонідин, метилдофа, рилменідин) — може призвести до посилення серцевої недостатності внаслідок зменшення частоти серцевих скорочень, ударного об’єму та вазодилатації. При раптовій відміні, зокрема перед закінченням застосування β-адреноблокаторів, вірогідність підвищення артеріального тиску (синдром відміни) може збільшуватись.

Одночасно з β-адреноблокаторами слід з обережністю приймати антиаритмічні препарати II групи (аміодарон) — може посилюватись вплив на АВ–провідність та галогеновмісні леткі анестетики — може пригнічуватись рефлекторна тахікардія та підвищуватись ризик гіпотензії. Якщо хворий застосовує небіволол, про це слід поінформувати анестезіолога.

Інсуліни та пероральні антидіабетичні засоби — хоча небіволол і не впливає на рівень глюкози в крові, він може маскувати певні симптоми гіпоглікемії (тахікардія, пальпітація). Одночасне застосування бета-блокаторів із похідними сульфонілсечовини може підвищити ризик розвитку тяжкої гіпоглікемії. (див. розділ «Особливості застосування»).

Баклофен, аміфостин — одночасне застосування з гіпотензивними, ймовірно, збільшить падіння кров'яного тиску, тому доза антигіпертензивних препаратів повинна бути скоригована належним чином.

При сумісному застосуванні слід враховувати, що глікозиди групи наперстянки сповільнюють АВ-провідність, однак клінічні дослідження вказівок на цю взаємодію не виявили. Небіволол не впливає на кінетику дигоксину; антагоністи кальцію типу дигідропіридину (амлодипін, фелодипін, лацидипін, ніфедипін, німодипін, нітрендипін) підвищують ризик артеріальної гіпотензії, а у хворих із серцевою недостатністю можуть погіршити насосну функцію шлуночків; антипсихотичні препарати, антидепресанти (трициклічні антидепресанти, барбітурати, похідні фенотіазину) можуть підвищувати антигіпертензивну дію (принцип додавання ефектів); нестероїдні протизапальні засоби не впливають на антигіпертензивну дію небівололу; симпатоміметики можуть протидіяти антигіпертензивній дії β-адреноблокаторів. Діючі речовини з β-адренергічною дією можуть призвести до безперешкодної α-адренергічної активності симпатоміметиків з наявністю як α- так і β-адренергічних ефектів (небезпека розвитку артеріальної гіпертензії, тяжкої брадикардії та серцевої блокади).

Взаємодії, обумовлені фармакокінетикою препарату. Оскільки в процесі метаболізму небівололу бере участь ізофермент CYP2D6, то спільне застосування препаратів, що пригнічують цей фермент (пароксетин, флуоксетин, тіоридазин, хінідин), підвищує рівень

небівололу в плазмі і, таким чином, підвищує ризик виникнення значної брадикардії та інших побічних реакцій. Циметидин підвищує рівень небівололу в плазмі, але без зміни клінічної ефективності. Ранітидин не впливає на фармакокінетику небівололу. За умови, що небіволол застосовують під час їжі, а антацидний засіб — між прийомами їжі, обидва препарати можна призначати для одночасного застосування. При сумісному застосуванні небівололу та нікардипіну незначно підвищувались концентрації обох субстанцій у плазмі без зміни клінічної ефективності. Одночасне застосування алкоголю, фуросеміду або гідрохлоротіазиду не впливає на фармакокінетику небівололу. Небіволол не впливає на фармакокінетику варфарину.

Особливості застосування.

Загальними для блокаторів b-адренорецепторів є наступні попередження і застережні заходи.

Підтримування блокади β-адренорецепторів зменшує ризик порушень серцевого ритму під час інтубації і введення у наркоз. При підготовці до хірургічного втручання не менше ніж за 24 години слід припинити застосування блокаторів β-адренорецепторів. Обережність потрібна при застосуванні окремих анестетиків, які спричиняють пригнічення міокарда, таких як циклопропан, ефір або трихлоретилен. Появу вагусних реакцій у пацієнта можна попередити за допомогою внутрішньовенного введення атропіну.

Як правило, пацієнтам із нелікованою хронічною серцевою недостатністю блокатори β-адренорецепторів не слід призначати доки їх стан не стане стабільним.

Припиняти терапію блокаторами β-адренорецепторів пацієнтам з ішемічною хворобою серця, слід поступово, тобто протягом 1–2 тижнів. За необхідності, щоб запобігти загостренню захворювання, рекомендується одночасно починати лікування препаратом-замінником.

Блокатори β-адренорецепторів можуть спричиняти брадикардію. Якщо пульс у стані спокою знижується до 50–55 ударів за хвилину та/або у пацієнта розвиваються симптоми, які вказують на брадикардію, дозу рекомендують зменшити.

Блокатори β-адренорецепторів слід застосовувати з обережністю при лікуванні: а) пацієнтів з порушеннями периферичного кровообігу (синдром Рейно, переміжна кульгавість), оскільки може розвинутися загострення зазначених захворювань; б) пацієнтів з атріовентрикулярною блокадою I ступеня у зв'язку з негативним впливом блокаторів β-адренорецепторів на провідність; в) хворих на стенокардію Принцметала внаслідок безперешкодної, опосередкованої через a-адренорецептори вазоконстрикції коронарних артерій (блокатори β-адренорецепторів можуть збільшувати частоту і тривалість нападів стенокардії).

Небіволол не впливає на вміст глюкози в крові у хворих на цукровий діабет. Незважаючи на це, необхідно бути обережним при застосуванні його для лікування хворих цієї категорії, оскільки небіволол може маскувати деякі ознаки гіпоглікемії (тахікардія, пальпітація). Бета-блокатори можуть додатково підвищити ризик тяжкої гіпоглікемії при одночасному застосуванні з похідними сульфонілсечовини. Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, слід рекомендувати ретельно контролювати рівень глюкози в крові. (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Блокатори b-адренорецепторів можуть маскувати симптоми тахікардії при гіперфункції щитовидної залози. При раптовому припиненні терапії ці симптоми можуть посилитися.

Пацієнтам з обструктивними захворюваннями дихальних шляхів блокатори β-адренорецепторів слід застосовувати з обережністю, бо може посилитись констрикція дихальних шляхів.

Хворим на псоріаз в анамнезі призначати β-адреноблокатори тільки після того, як ситуація ретельно виважена.

Блокатори β-адренорецепторів можуть підвищувати чутливість до алергенів і ступінь тяжкості анафілактичних реакцій.

Даний препарат містить лактозу, тому його не слід призначати хворим зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Небіволол має фармакологічні ефекти, які негативно впливають на вагітність та/чи на плід/ немовля. Загалом β-адреноблокатори зменшують кровообіг в плаценті, з чим пов’язують затримку росту, внутрішньоутробну смерть, викидень та передчасні пологи. Побічні ефекти (наприклад гіпоглікемія та брадикардія) можуть виникнути у плода та новонародженого. Якщо лікування β-блокаторами є необхідним, то краще надати перевагу β_1-селективним β-адреноблокаторам.

Небіволол не можна застосовувати у період вагітності. Застосування можливе, тільки якщо в цьому є безсумнівна необхідність. Якщо лікування небівололом вважається необхідним, слід спостерігати за матково-плацентарним кровообігом та ростом плода. При виявленні шкідливого впливу на вагітність чи на плід слід розглянути питання про альтернативне лікування. За новонародженим/немовлям потрібно ретельно спостерігати. Симптоми гіпоглікемії та брадикардії загалом можна очікувати протягом перших трьох днів після нарождення.

Період годування груддю.

Дослідження на тваринах показали, що небіволол проникає у грудне молоко. Невідомо, чи ця речовина проникає у грудне молоко людини. Більшість β-блокаторів, а саме ліпофільні сполуки (такі як небіволол та його активні метаболіти), проникають, хоча у різній мірі, у грудне молоко. Тому годування груддю під час застосування небівололу не рекомендується.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не було проведено досліджень щодо впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Фармакологічні дослідження показали, що небіволол не впливає на психомоторну функцію. Слід враховувати, що іноді можуть виникати запаморочення і втома.

Спосіб застосування та дози.

Есенціальна артеріальна гіпертензія. Для дорослих пацієнтів доза складає 5 мг (1 таблетка) небівололу на добу. Препарат можна приймати під час їжі, бажано в один і той же самий час. Гіпотензивний ефект проявляється через 1–2 тижні лікування, але іноді оптимальна дія спостерігається лише через 4 тижні. ОНОРІО можна застосовувати як для монотерапії, так і в комбінації з іншими гіпотензивними засобами. До цього часу додатковий гіпотензивний ефект спостерігався тільки при його комбінації з 12,5–25 мг гідрохлоротіазиду.

Хворі з нирковою недостатністю: рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. За необхідності добову дозу можна збільшити до 5 мг.

Хворі з печінковою недостатністю: досвід застосування препарату у таких пацієнтів обмежений, тому застосування небівололу протипоказано.

Хворі літнього віку: для пацієнтів старше 65 років рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. За необхідності добову дозу можна збільшити до 5 мг. Досвід застосування препарату у пацієнтів старше 75 років обмежений, тому при призначенні препарату таким хворим потрібні обережність та ретельний контроль.

Хронічна серцева недостатність. Лікування хронічної серцевої недостатності розпочинають із повільного титрування дози до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Таким хворим призначають препарат у випадку, якщо має місце хронічна серцева недостатність без епізодів її гострої декомпенсації протягом останніх 6 тижнів. Лікар повинен мати досвід лікування серцевої недостатності. Хворим, яким застосовують інші серцево-судинні засоби (діуретики, дигоксин, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II), слід мати вже підібрану дозу цих ліків протягом останніх 2 тижнів, перш ніж розпочнеться їх лікування небівололом. Початкове титрування дози слід проводити за нижченаведеною схемою, витримуючи при цьому інтервали від 1 до 2 тижнів і орієнтуючись на переносимість дози пацієнтом: 1,25 мг небівололу на добу можна збільшити до 5 мг на добу, а надалі — до 10 мг один раз на добу (таблетку ОНОРІО 5 мг можна розподілити на 4 рівні частини). Максимальна рекомендована доза становить 10 мг на добу. На початку лікування та при кожному підвищенні дози хворому необхідно не менше 2 годин перебувати під наглядом досвідченого лікаря, щоб упевнитися в тому, що клінічний стан залишається стабільним (особливо це стосується артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, порушення провідності міокарда, а також посилення симптомів серцевої недостатності). За необхідності вже досягнуту дозу можна поетапно знову зменшити або знову до неї повернутися. При посиленні симптомів серцевої недостатності або при непереносимості препарату в фазі його титрування дозу небівололу рекомендують спочатку понизити або, у разі необхідності, негайно його відмінити (при появі тяжкої артеріальної гіпотензії, посиленні симптомів серцевої недостатності з гострим набряком легень, при появі кардіогенного шоку, симптоматичної брадикардії або атріовентрикулярної блокади). Як правило, лікування хронічної серцевої недостатності небівололом є тривалим. Лікування небівололом не слід припиняти раптово, оскільки це може призвести до посилення симптомів серцевої недостатності. Якщо відміна препарату необхідна, то дозу слід понижувати поетапно, зменшуючи її на половину в тиждень.

Хронічна ішемічна хвороба серця.

Дорослі

Лікування хронічної ішемічної хвороби серця слід починати із поступового підвищення дози до визначення підтримуючої оптимальної дози для кожного пацієнта.

Початкову дозу слід підвищувати кожні 1–2 тижні залежно від переносимості з 1,25 мг небівололу до 2,5 мг небівололу один раз на добу, потім до 5 мг один раз на добу, а потім 10 мг один раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу один раз на добу. Дані для особливих груп хворих стосуються пацієнтів як із ХСН, так і з ХІХС.

Хворі з нирковою недостатністю: при слабкій та помірній формі ниркової недостатності корекція дози не потрібна, оскільки титрування дози здійснюється в індивідуальному порядку. Досвід застосування препарату у пацієнтів з тяжкою формою ниркової недостатності (креатинін сироватки ≥ 250 мкмоль/л) обмежений, тому призначення небівололу таким хворим не рекомендується.

Хворі з печінковою недостатністю: досвід застосування препарату у таких пацієнтів обмежений, тому небіволол протипоказаний.

Хворі літнього віку: оскільки титрування дози здійснюється в індивідуальному порядку, корекція дози не потрібна.

Діти.

Дослідження щодо застосування препарату дітям і підліткам не проводились, тому для цієї вікової групи застосовувати препарат не рекомендується.

Передозування.

Симптоми: брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм, гостра серцева недостатність. *Лікування:* промивання шлунка, призначення активованого вугілля та проносних засобів. Рекомендується контроль рівня глюкози в крові. За необхідності проводиться інтенсивна терапія в умовах стаціонару: при брадикардії та підвищеній ваготонії — введення атропіну, при артеріальній гіпотензії та шоку – внутрішньовенне введення плазмозамінників та катехоламінів. Бета-блокуючу дію можна припинити повільним внутрішньовенним введенням ізопреналіну гідрохлориду, розпочинаючи з дози 5 мкг/хв, або добутаміну, розпочинаючи з дози 2,5 мкг/хв до досягнення очікуваного ефекту. У рефракторних випадках ізопреналін можна комбінувати з допаміном. Якщо наведені заходи не допомагають, призначають глюкагон із розрахунку 50 - 100 мкг/кг, якщо треба – ін’єкцію можна повторити протягом години та, за необхідності, провести внутрішньовенну інфузію глюкагону з розрахунку 70 мкг/кг/год. В екстремальних випадках проводиться штучна вентиляція легень та підключення штучного водія ритму.

Побічні реакції.

Побічні реакції при есенціальній артеріальній гіпертензії та при хронічній серцевій недостатності наведені окремо через різницю в захворюваннях, що лежать в основі цих станів.

Есенціальна артеріальна гіпертензія.

Система органів	Часті (³ 1/100 до < 1/10)	Нечасті (³ 1/1000 до < 1/100)	Рідкісні (< 1/10 000)
З боку психіки		Жахливі сновидіння, депресія	
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення, парестезії		Синкопе
З боку органа зору		Порушення зору	
З боку серця		Брадикардія, серцева недостатність, уповільнення атріовентрикулярної провідності/атріовентрикулярна блокада	
З боку судин		Артеріальна гіпотензія, посилення переміжної кульгавості	
З боку дихальної системи	Задишка	Бронхоспазм	
З боку травного тракту	Запор, нудота, діарея	Диспепсія, метеоризм, блювання	
З боку шкіри		Свербіж, еритематозний шкірний висип	Ангіоневротичний набряк, посилення псоріазу
З боку статевих органів		Імпотенція	
Загальні порушення	Підвищена втомлюваність, набряки		

Повідомлялося про окремі випадки кропив’янки.

Крім цього повідомлялося про такі побічні реакції, спричинені деякими β-адреноблокаторами: галюцинації, психози, сплутаність свідомості, похолодання/ціаноз кінцівок, синдром Рейно, сухість слизової оболонки ока та токсичність за типом практололу.

Хронічна серцева недостатність. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли пацієнти, які отримували небіволол, були брадикардія та запаморочення. Нижченаведені побічні реакції потенційно які щонайменше пов’язані із застосуванням небівололу, розглядалися в як характерні і значущі при лікуванні хронічної серцевої недостатності: посилення симптомів серцевої недостатності; ортостатична гіпотензія; атріовентрикулярна блокада I ступеня; набряки нижніх кінцівок, непереносимість лікарського засобу.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 2 (10 ´ 2), або по 3 (10 ´ 3), або по 6 (10 ´ 6), або по 9 (10 ´ 9) блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники.

Первинна та вторинна упаковка, контроль, дозвіл на випуск серії:

Салютас Фарма ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Отто-вон-Гюріке-Аллеє 1, 39179, Барлебен, Німеччина.

Первинна та вторинна упаковка, контроль, дозвіл на випуск серії:

Лек С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Подліпіє, 16, Стриков, 95-010, Польща.

вул. Доманієвська 50 С, Варшава, 02-672, Польща.