

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НЕБІАР®

(NEBIAR)

Склад:

діюча речовина: небіволол;

1 таблетка містить: небіволол (у вигляді небіволола гідрохлорида) — 5 мг;

допоміжні речовини: кремнія діоксид колоїдний безводний (сілікагель колоїдний безводний); магнія стеарат; натрія кроскармелоза; поліетиленгліколь (ПЕГ 6000); лактоза, моногідрат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею, діаметром 9 мм, з хрестоподібною рискою з одного боку таблетки та логотипом «N5» — з другого.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори β -адренорецепторів.

Код АТХ C07A B12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

- завдяки D-енантіомеру небіволол є конкурентним і селективним блокатором β_1 -адренорецепторів;
- завдяки L-енантіомеру він має м'які вазодилаторні властивості внаслідок метаболічної взаємодії з L-аргініном/оксидом азоту (NO).

При одноразовому та повторному застосуванні небівололу знижується частота серцевих скорочень у стані спокою і при навантаженні як в осіб з нормальним артеріальним тиском, так і в осіб з артеріальною гіпертензією. Антигіпертензивний ефект при довготривалому лікуванні зберігається. 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 з причини 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, 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) або без нього (середній показник ФВЛШ $36 \pm 12,3$ % 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 порівняно з плацебо не досягла статистичної значущості (абсолютне зменшення – 2,3 %).

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

В експериментах *in vitro* та *in vivo* на тваринах показано, що небівололу не притаманна симпатоміметична активність.

В експериментах *in vitro* та *in vivo* на тваринах показано, що при фармакологічних дозах небіволол не має мембраностабілізуючої активності.

У здорових добровольців небіволол не проявляє суттєвого впливу на здатність переносити максимальні фізичні навантаження або на витривалість.

Доступні доклінічні та клінічні дані щодо хворих на гіпертонію не свідчать про негативний вплив небівололу на еректильну функцію.

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 або ароматичного гідроксилування, N-деалкілювання та глюкуронування; крім того, утворюються глюкуроніди гідроксиметаболітів. Метаболізм небівололу шляхом гідроксилування піддається генетичному окислювальному поліморфізму, що залежить від CYP2D6. Біодоступність перорально застосованого небівололу становить 12 % в осіб зі швидким метаболізмом та є майже повною в осіб з повільним метаболізмом. При досягненні стійкого стану (steady-state) та при однаковій дозі максимальна концентрація у плазмі крові незміненого небівололу в осіб з повільним метаболізмом приблизно в 23 рази вища, ніж в осіб зі швидким метаболізмом. Якщо врахувати суму незмінного лікарського засобу та його активних метаболітів, то різниця максимальної

концентрації у плазмі крові становить від 1,3 до 1,4 раза. З огляду на відмінності у ступенях метаболізму, дозу лікарського засобу Небіар® слід корегувати завжди залежно від індивідуальних потреб пацієнта: тому особам з повільним метаболізмом можуть бути потрібні нижчі дози.

В осіб зі швидким метаболізмом значення періоду напіввиведення енантіомерів небівололу становлять у середньому 10 годин. В осіб з повільним метаболізмом це значення у 3-5 разів вище. В осіб зі швидким метаболізмом концентрація RSSS-енантіомера дещо вища, ніж концентрація SRRR-енантіомера. В осіб з повільним 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 у плазмі крові у більшості пацієнтів зі швидким метаболізмом досягається протягом 24 годин, для гідроксиметаболітів – протягом декількох днів.

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

У плазмі крові обидва енантіомери переважно зв'язані з альбуміном. Зв'язування з білками плазми крові 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.

Артеріальна гіпертензія

Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії.

Хронічна серцева недостатність (ХСН)

Лікування хронічної серцевої недостатності легкого ступеня та помірного ступеня тяжкості як доповнення до стандартних методів лікування хворих віком від 70 років.

Хронічна ішемічна хвороба серця (ХІХС)

Лікування симптоматичної хронічної ішемічної хвороби серця.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу;
- 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.

Крім того, як і інші β -блокатори, Небіар® протипоказаний при таких захворюваннях:

- синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоаурикулярна блокада, АВ-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 уд/хв);
- артеріальна гіпотензія (сistolічний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст.);
- тяжкі порушення периферичного кровообігу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

Нижче зазначені загальні відомості щодо взаємодії з антагоністами β -адренорецепторів.

Не рекомендується одночасне застосування:

- з антиаритмічними препаратами I класу (хінідин, гідрохінідин, цибензолін, флекаїнід, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропафенон) – може посилитися дія на АВ-провідність та збільшитися негативний інотропний ефект;
- з антагоністами кальцію типу верапаміл/дилтіазем – негативна дія на АВ-провідність та скоротливість міокарда. Внутрішньовенне введення верапамілу пацієнтам, 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 зростання артеріального тиску (синдром відміни) може підвищуватися.

При одночасному застосуванні слід бути обережними:

- з антиаритмічними препаратами III класу (аміодарон) – може посилюватися вплив на АВ-провідність;

б) з галогенованими леткими анестетиками – може пригнічувати рефлекторну тахікардію та підвищувати ризик артеріальної гіпотензії. Якщо пацієнт застосовує Небіар®, то про це слід проінформувати анестезіолога;

в) з інсуліном та пероральними антидіабетичними засобами – хоча Небіар® і не впливає на рівень глюкози в крові, все-таки він може маскувати такі симптоми гіпоглікемії як тахікардія та посилене серцебиття;

г) з баклофеном (антиспастичний засіб), аміфостином (додатковий протипухлинний засіб) – одночасне їх застосування з антигіпертензивними засобами може призвести до значного зниження артеріального тиску, тому дозу антигіпертензивних засобів потрібно відповідно відкоригувати.

При одночасному застосуванні слід враховувати:

а) глікозиди групи наперстянки – сповільнюється АВ-провідність, однак клінічні дослідження вказівок щодо цієї взаємодії не дали. Небіволол не впливає на кінетику дигоксину;

б) антагоністи кальцію типу дигідропіридину (амлодипін, фелодипін, лацидипін, ніфедипін, нікардипін, німодипін, нітрендипін) – підвищується ризик артеріальної гіпотензії, а у пацієнтів із серцевою недостатністю може погіршитися насосна функція шлуночків;

в) антипсихотичні, антидепресанти (трициклічні антидепресанти, барбітурати, похідні фенотіазину) – може підвищуватись антигіпертензивна дія (принцип додавання ефектів);

г) нестероїдні протизапальні засоби – не впливають на антигіпертензивну дію Небіару;

д) 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, зумовлені фармакокінетикою препарату:

– оскільки у процесі метаболізму небівололу бере участь ізофермент CYP2D6, то одночасне застосування препаратів, що пригнічують цей фермент (пароксетин, флуоксетин, тіоридазин, хінідин), підвищує рівень небівололу у плазмі крові і таким чином підвищує ризик виникнення надмірної брадикардії та інших побічних реакцій;

– циметидин підвищує рівень небівололу у плазмі крові, але без зміни клінічної ефективності. Ранітидин не впливає на фармакокінетику небівололу;

– за умови, якщо Небіар® застосовувати під час їди, а антацидний засіб – між прийомами їжі, ці препарати можна призначати разом;

– при одночасному застосуванні небівололу та нікардипіну незначно підвищувалися концентрації обох субстанцій у плазмі крові без зміни клінічної ефективності;

– одночасне застосування алкоголю, фуросеміду або гідрохлоротіазиду не впливає на фармакокінетику небівололу;

– небіволол не впливає на фармакодинаміку та фармакокінетику варфарину.

Особливості застосування.

Загальними для блокаторів β -адренорецепторів є нижченаведені попередження і застережні заходи.

Анестезія.

Підтримування блокади β -адренорецепторів зменшує ризик порушень серцевого ритму під час введення у наркоз та інтубації. При підготовці до хірургічного втручання застосування блокаторів β -адренорецепторів слід припинити не менше ніж за 24 години. 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.

Серцево-судинна система.

Як правило, пацієнтам із нелікованою хронічною серцевою недостатністю блокатори β -адренорецепторів не слід призначати, поки їх стан не стане стабільним. Припиняти терапію блокатором β -адренорецепторів пацієнтам, які мають ішемічну хворобу серця, слід поступово, тобто протягом 1–2 тижнів. У разі 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, то дозу рекомендується зменшити. Блокатори β -адренорецепторів слід застосовувати з обережністю при лікуванні: а) пацієнтів з порушеннями периферичного кровообігу (хвороба або 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 вазоконстрикції коронарних артерій, опосередкованої через α -адренорецептори: блокатори β -адренорецепторів можуть збільшувати частоту і тривалість нападів стенокардії.

Комбінація небівололу з антагоністами кальцію типу верампамілу та дилтіазему, з антиаритмічними засобами I групи, а також з гіпотензивними засобами центральної дії не рекомендується взагалі.

Обмін речовин та ендокринна система.

Небіар® не впливає на вміст глюкози в крові у хворих на цукровий діабет. Незважаючи на це, необхідно бути обережним при застосуванні його для лікування пацієнтів цієї категорії, оскільки небіволол може маскувати деякі ознаки гіпоглікемії, наприклад тахікардію та посилене серцебиття. Блокатори β -адренорецепторів можуть маскувати симптоми тахікардії при гіперфункції щитовидної залози. При раптовому припиненні терапії ці симптоми можуть посилитися.

Дихальна система.

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

Інше.

Хворим на псоріаз в анамнезі призначати β -адреноблокатори слід тільки після ретельного виваження.

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

На початку лікування хронічної серцевої недостатності небівололом необхідний регулярний нагляд за пацієнтом. Без нагальної потреби не слід різко припиняти лікування.

Препарат містить лактози моногідрат, тому його не слід приймати пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом в організмі лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Фармакологічні ефекти небівололу можуть негативно вплинути на перебіг вагітності, плід та немовля.

Загалом β -адреноблокатори зменшують кровообіг у 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, тільки якщо в цьому є безсумнівна необхідність.

Якщо лікування небівололом необхідне, слід проводити спостереження за матково-плацентарним кровообігом та за ростом плода. При підтвердженні негативної дії необхідно розглянути питання про лікування альтернативними препаратами. За станом плода потрібно ретельно спостерігати і мати на увазі, що таких симптомів як гіпоглікемія та брадикардія можна очікувати протягом перших 3 діб.

Період годування груддю.

Невідомо, чи проникає небіволол у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показали, що небіволол проникає у грудне молоко. Більшість бета-блокаторів, особливо ліпофільні сполуки типу небівололу, проникають у грудне молоко, хоча і в різній мірі. Тому під час лікування небівололом годувати груддю не рекомендується.

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

Відповідних досліджень не проводили. Дослідження з фармакодинаміки показали, що небіволол не впливає на психомоторну функцію. Однак слід враховувати, що іноді можливі

запаморочення та відчуття втоми.

Спосіб застосування та дози.

Режим дозування

Артеріальна гіпертензія.

Дорослі. Доза становить 1 таблетку Небіар® (5 мг небівололу) на добу, у разі можливості в один і той самий час. Лікарський засіб можна приймати під час їди. Гіпотензивний ефект стає явним через 1-2 тижні лікування, але іноді оптимальна дія спостерігається лише через 4 тижні.

Комбінація з іншими антигіпертензивними засобами. Небіар® 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.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. У разі необхідності добову дозу можна збільшити до 5 мг.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Досвід застосування лікарського засобу таким пацієнтам обмежений, тому небіволол протипоказаний.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років). Для цієї групи хворих рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу, а у разі необхідності її можна збільшити до 5 мг. Через недостатній досвід застосування лікарського засобу пацієнтам віком від 75 років його застосування вимагає обережності та ретельного контролю.

Хронічна серцева недостатність.

Лікування хронічної серцевої недостатності слід розпочинати з повільного титрування дози до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Таким пацієнтам слід призначати лікарський засіб у випадку, якщо спостерігається хронічна серцева недостатність без епізодів її гострої декомпенсації протягом останніх 6 тижнів. Лікар повинен мати досвід лікування серцевої недостатності. Пацієнти, які застосовують інші серцево-судинні засоби (діуретики, дигоксин, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II), повинні мати вже підбрану дозу цих ліків протягом останніх 2 тижнів, перш ніж розпочнеться їх лікування Небіаром. Початкове титрування дози слід проводити за нижченаведеною схемою, витримуючи при цьому інтервали від 1 до 2 тижнів та орієнтуючись на переносимість дози пацієнтом: 1,25 мг небівололу на добу можна збільшити до 2,5 мг небівололу на добу, а надалі до 5 мг 1 раз на добу, а потім до 10 мг 1 раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу 1 раз на добу. На початку лікування та при кожному підвищенні дози хворий повинен не менше 2 годин перебувати під наглядом досвідченого лікаря, щоб упевнитися у тому, що клінічний стан залишається стабільним (особливо це стосується артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, порушення провідності міокарда, а також посилення симптомів серцевої недостатності). Поява побічних реакцій може призвести до того, що не всіх пацієнтів можна лікувати найвищими рекомендованими дозами. У разі необхідності вже досягнуту дозу можна поетапно знову

зменшити або знову до неї повернутися. При посиленні симптомів серцевої недостатності або при непереносимості лікарського засобу у фазі його титрування дозу небівололу рекомендується спочатку зменшити або, у разі необхідності, негайно відмінити лікарський засіб (при появі тяжкої гіпотензії, посиленні симптомів серцевої недостатності з гострим набряком легень, при появі кардіогенного шоку, симптоматичної брадикардії або АВ-блокади). Лікування небівололом не слід припиняти раптово, оскільки це може призвести до посилення симптомів серцевої недостатності. Якщо відміна лікарського засобу необхідна, то дозу слід поетапно зменшити до двох разів на тиждень. Як правило, лікування хронічної серцевої недостатності небівололом є тривалим.

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.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Оскільки титрування дози до максимально переносимої відбувається індивідуально, її корекція при нирковій недостатності легкого та помірного ступеня тяжкості не потрібна. Досвіду застосування лікарського засобу хворим на тяжку ниркову недостатність (рівень креатиніну сироватки крові ≥ 250 мкмоль/л) немає, тому застосування небівололу таким хворим не рекомендується.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Хворим із печінковою недостатністю застосування небівололу протипоказано через обмежений досвід застосування.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років). Оскільки титрування дози до максимально переносимої відбувається індивідуально, її корекція в осіб літнього віку не потрібна.

Спосіб застосування.

Пероральне застосування.

Таблетки можна приймати разом з їжею.

Діти.

Дослідження щодо застосування препарату дітям та підліткам не проводили, тому для цієї вікової групи препарат не рекомендується.

Передозування.

Даних про випадки передозування небівололу немає.

Симптоми.

При передозуванні β -адреноблокаторів спостерігаються: брадикардія, артеріальна гіпотензія,

бронхоспазм, гостра серцева недостатність.

Лікування.

У разі передозування або розвитку реакцій гіперчутливості слід забезпечити постійне спостереження за пацієнтом та лікування в умовах відділення інтенсивної терапії.

Рекомендується контроль за рівнем глюкози в крові. Абсорбції будь-яких залишків препарату, які все ще присутні у шлунково-кишковому тракті, можна запобігти промиванням шлунка, застосування активованого вугілля та проносних засобів. Штучна вентиляція легень також може бути потрібна. Для усунення брадикардії чи підвищеної ваготонії рекомендується введення атропіну або метилатропіну. Лікування гіпотензії та шоку слід проводити за допомогою плазми/плазмозамінників та, у разі необхідності, катехоламінів.

Бета-блокуючу дію можна припинити шляхом повільного внутрішньовенного введення ізопреналіну гідрохлориду, починаючи з дози 5 мкг/хв, або добутаміну, починаючи з дози 2,5 мкг/хв, до досягнення очікуваного ефекту. У резистентних випадках ізопреналін можна комбінувати з допаміном. Якщо вищезазначені заходи не допомагають, слід призначати глюкагон із розрахунку 50–100 мкг/кг, якщо потрібно – ін'єкцію можна повторити протягом години та, у разі необхідності, провести внутрішньовенну інфузію глюкагону з розрахунку 70 мкг/кг/год. В екстремальних випадках резистентної до терапії брадикардії можна підключити штучного водія ритму.

Побічні реакції.

Побічні реакції при есенціальній артеріальній гіпертензії та при хронічній серцевій недостатності наведені окремо через відмінності патологічних процесів, які лежать в основі цих захворювань.

Есенціальна артеріальна гіпертензія.

<i>Система органів</i>	<i>Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$)</i>	<i>Рідко ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)</i>	<i>Дуже рідко ($\geq 1/10000$)</i>	<i>Частота невідома</i>
З боку імунної системи				Ангіоневротичний набряк, гіперчутливість
З боку психіки		Нічні жахіття, депресія		
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення, парестезії		Синкопе	
З боку органів зору		Порушення зору		
З боку серця		Брадикардія, серцева недостатність, уповільнення АВ-провідності/АВ-блокада		

З боку судин		Артеріальна гіпотензія, посилення переміжної кульгавості		
З боку дихальних шляхів	Задишка	Бронхоспазм		
З боку травного тракту	Запор, нудота, діарея	Диспепсія, метеоризм, блювання		
З боку шкіри		Свербіж, еритематозне шкірне висипання	Посилення псоріазу	Кропив'янка
З боку статевих органів		Імпотенція		
Розлади загального характеру	Підвищена втомлюваність, набряки			

Крім цього, повідомляли про такі побічні реакції, спричинені деякими β -адреноблокаторами: галюцинації, психози, сплутаність свідомості, похолодання/ціаноз кінцівок, синдром Рейно, сухість очей та окуло-мукоутанна токсичність за практололовим типом.

Хронічна серцева недостатність.

Відомості про побічні реакції у пацієнтів, хворих на серцеву недостатність, були отримані під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень, у ході яких 1067 хворих отримували небіволол та 1061 хворий – плацебо. У цьому дослідженні про побічні реакції, які, можливо, були пов'язані із застосуванням лікарського засобу, повідомило всього 449 пацієнтів, які приймали небіволол (42,1 %) та 334 (31,5 %) пацієнти, які приймали плацебо. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли пацієнти, які отримували небіволол, були брадикардія та запаморочення, які виникали приблизно в 11 % пацієнтів. Відповідна частота серед пацієнтів, які застосовували плацебо, була приблизно 2 % та 7 % відповідно.

Побічні реакції, що хоча б потенційно пов'язані з застосуванням препарату, та такі, що розглядалися як характерні та значущі при лікуванні хронічної серцевої недостатності:

- посилення серцевої недостатності спостерігалось у 5,8 % пацієнтів, які отримували небіволол, та у 5,2 % пацієнтів, які отримували плацебо;
- ортостатична гіпотензія мала місце у 2,1 % пацієнтів, які отримували небіволол, та у 1 % пацієнтів, які отримували плацебо;
- непереносимість лікарського засобу спостерігалася у 1,6 % пацієнтів, які отримували небіволол, та у 0,8 % пацієнтів, які отримували плацебо;
- АВ-блокада I ступеня спостерігалася в 1,4 % пацієнтів, які отримували небіволол, та у 0,9 % пацієнтів, які отримували плацебо;
- набряки нижніх кінцівок мали місце в 1 % пацієнтів, які отримували небіволол, та у 0,2 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Хронічна ішемічна хвороба серця.

Дані про побічні реакції у пацієнтів із XIXС отримано шляхом спеціального аналізу даних того

ж клінічного дослідження, яке описано для ХСН. Можна обґрунтовано припустити, що результати з безпеки та переносимості небівололу, отримані у пацієнтів з ХСН, також застосовні і для пацієнтів з ХІХС.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки з дати виготовлення *in bulk*.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток в блістері. 3 блістери по 10 таблеток разом з інструкцією для медичного застосування поміщені у пачку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат» (виробництво з продукції *in bulk* фірми-виробника АКТАВІС ЛТД, Мальта, фірми-виробника «Балканфарма-Дупніца» АД, Болгарія).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Заявник. ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД».

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.