

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НЕБІТЕНЗ

(NEBITENS)

Склад:

діюча речовина: небіволол;

1 таблетка містить небівололу гідрохлориду 5,45 мг, що відповідає 5 мг небівололу;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, макрогол 6000, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею білого кольору, з хрестоподібною рискою для поділу таблетки з одного боку, з маркуванням «N5» з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори β -адренорецепторів.

Код АТХ C07A B12.

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 артеріальний тиск у стані спокою і при навантаженні як в осіб з нормальним артеріальним тиском, так і в осіб з артеріальною гіпертензією. 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 з артеріальною гіпертензією небіволол підвищує реакцію судин на ацетилхолін (ACh), опосередковану монооксидом азоту; у пацієнтів із дисфункцією ендотелію ця реакція знижена.

Відомо, що у плацебо-контрольованих дослідженнях летальності-захворюваності зі стабільною хронічною серцевою недостатністю, які тривали у середньому 20 місяців, небіволол як основний лікарський засіб у складі стандартної терапії суттєво продовжував час до настання летального наслідку або госпіталізації через серцево-судинну патологію (кінцева точка первинної ефективності). Вплив небівололу не залежав від віку, статі або показника фракції викиду лівого шлуночка в учасників дослідження. Користь стосовно попередження усіх причин летальності порівняно з плацебо не досягла статистичної значущості. У пацієнтів, які лікувалися небівололом, спостерігалось зниження частоти летальних випадків. 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 або на витривалість.

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 гідроксилювання, N-деалкілювання 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 % 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 незміненого небівололу в осіб з повільним метаболізмом приблизно в 23 рази вища, ніж в осіб зі швидким метаболізмом. Якщо враховувати 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 Небітенз 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 в 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 до дози. Вік людини на фармакокінетику небівололу не впливає.

У плазмі крові 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 ступеня або помірного ступеня тяжкості як доповнення до стандартних методів лікування хворих віком від 70 років.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що зазначена у розділі «Склад»;
- печінкова недостатність або порушення 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, Небітенз протипоказаний при:

- синдромі слабкості синусового вузла, включаючи синоатріальну блокаду;
- АВ-блокаді II-III ступеня (без штучного водія ритму);
- бронхоспазмі та бронхіальній астмі в анамнезі;
- нелікованій феохромоцитомі;
- метаболічному ацидозі;

- брадикардії (до початку лікування частота серцевих скорочень менше 60 ударів/хв);
- артеріальній гіпотензії (сistolічний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст.);
- тяжких порушеннях периферичного кровообігу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування не рекомендується:

- а) з антиаритмічними препаратами I класу (хінідин, гідрохінідин, цибензолін, флекаїнід, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропафенон) – може посилитися дія на АВ-провідність та збільшитися негативний інотропний ефект;
- б) з антагоністами кальцію типу верапаміл/дилтіазем – негативна дія на АВ-провідність та скоротливість міокарда. Внутрішньовенне введення верапамілу хворим, які приймають β -адреноблокатори, може призвести до значної артеріальної гіпотензії та АВ-блокади;
- в) 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:

- а) 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 хворий застосовує Небітенз, то про це слід проінформувати анестезіолога;
- в) з інсуліном та пероральними антидіабетичними засобами – хоча Небітенз 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 хворих 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 Небітензу;

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 спільне 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, що Небітенз слід застосовувати під час їди, а антацидний засіб – між прийомами їжі, ці препарати можна призначати разом;

- при комбінованому застосуванні небівололу з нікардипіном дещо підвищувалися рівні концентрацій обох лікарських засобів у плазмі 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 β -адреноблокаторів є нижчезазначені попередження і застережні заходи.

Анестезія.

Продовження β -блокади зменшує ризик порушень серцевого ритму під час введення у наркоз та інтубації. Якщо при підготовці до хірургічного втручання β -блокаду слід перервати, то блокатори β -адренорецепторів слід відмінити не менше ніж за 24 години до цього.

Застосування окремих анестетиків, які спричиняють пригнічення міокарда, потребує обережності. Появу вагусних реакцій у пацієнта можна попередити за допомогою внутрішньовенного введення атропіну.

Серцево-судинна система.

Як правило, пацієнтам із нелікованою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) блокатори

β -адренорецепторів не слід призначати, поки їх стан не стане стабільним.

Припиняти терапію β-адреноблокаторами пацієнтам, які мають ішемічну хворобу серця, слід поступово, тобто протягом 1–2 тижнів. У разі необхідності, щоб запобігти загостренню стенокардії, рекомендується одночасно почати замісну терапію.

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 верапамілу та дилтіазему, з антиаритмічними засобами I групи, а також з гіпотензивними засобами центральної дії не рекомендуються взагалі (детальну інформацію див. у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Обмін речовин та ендокринна система.

Небітенз не впливає на рівень глюкози в крові у хворих на цукровий діабет. Незважаючи на це, необхідно бути обережним при його застосуванні хворим цієї категорії, оскільки небіволол може маскувати деякі симптоми гіпоглікемії (тахікардія, посилене серцебиття). Блокатори β-адренорецепторів можуть маскувати симптоми тахікардії при гіперфункції щитовидної залози. Раптове припинення терапії може посилити ці симптоми.

Дихальна система.

Пацієнтам з хронічними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів β-адреноблокатори слід застосовувати з обережністю, оскільки може посилитися звуження 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 моніторинг за станом хворого. Інформацію про спосіб застосування та дози див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

Без нагальної потреби не слід різко припиняти лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Для додаткової інформації див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Лікарський засіб містить лактозу. Лікарський засіб Небітенз не слід застосовувати 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/або 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, 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.

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 різною мірою, у грудне молоко. Тому годування груддю під час застосування небіволу не рекомендується.

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

Дослідження щодо впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводили. Дослідження з фармакодинаміки показали, що Небітенз у дозі 5 мг не впливає на психомоторну функцію. Однак, іноді можливе виникнення запаморочення та відчуття втоми, що слід враховувати під час керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Режим дозування

Артеріальна гіпертензія.

Дорослі:

Доза становить 1 таблетку (5 мг небівололу) на добу; бажано застосовувати її завжди в один і той самий час доби. Гіпотензивний ефект стає явним через 1-2 тижні лікування, але іноді оптимальна дія спостерігається лише через 4 тижні.

Комбінація з іншими антигіпертензивними засобами.

β-блокатори можна застосовувати як для монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами. До цього часу додатковий антигіпертензивний ефект спостерігався тільки при комбінації лікарського засобу Небітенз 5 мг з 12,5-25 мг гідрохлоротіазиду.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Для пацієнтів із 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.

Дані про застосування лікарського засобу пацієнтам з печінковою недостатністю або порушенням функції печінки обмежені. Тому застосування Небітенз таким пацієнтам протипоказано.

Пацієнти літнього віку.

Для пацієнтів віком понад 65 років рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. У разі необхідності її можна збільшити до 5 мг. Однак через недостатній досвід застосування лікарського засобу хворими віком понад 75 років його застосування вимагає обережності та ретельного нагляду за такими пацієнтами.

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 разі, якщо у них спостерігається хронічна серцева недостатність без епізодів її гострої декомпенсації протягом останніх 6 тижнів. Рекомендується, щоб лікар мав досвід у лікуванні хронічної серцевої недостатності. Пацієнти, які застосовують інші серцево-судинні засоби, включаючи діуретики та/або дигоксин та/або інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), та/або антагоністи рецепторів ангіотензину II, повинні мати вже підібрану дозу цих ліків протягом останніх 2 тижнів до початку терапії лікарським засобом Небітенз.

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 в 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 явищ може перешкодити лікуванню із застосуванням максимально рекомендованої дози усім пацієнтам. 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 атріовентрикулярної блокади).

Як правило, лікування стабільної хронічної серцевої недостатності небівололом є довгостроковим.

Лікування небівололом не слід припиняти раптово, оскільки це може призвести до тимчасового посилення серцевої недостатності. Якщо відміна лікарського засобу необхідна, то дозу слід поетапно зменшити, зменшуючи її в два рази з інтервалом 1 тиждень.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Оскільки титрування дози до максимальної переносимої відбувається індивідуально, її корекція при нирковій недостатності від легкого до помірного ступеня тяжкості не потрібна. Досвіду застосування лікарського засобу хворим із тяжкою нирковою недостатністю (рівень креатиніну сироватки крові ≥ 250 мкмоль/л) немає, тому застосування небівололу таким хворим не рекомендується.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Щодо застосування лікарського засобу пацієнтам із печінковою недостатністю існують лише обмежені дані. З огляду на це застосування лікарського засобу Небітенз цим пацієнтам протипоказано.

Пацієнти літнього віку.

Оскільки титрування дози до максимальної переносимої здійснюється індивідуально, корегування дози не потрібне.

Спосіб застосування.

Пероральне застосування.

Таблетки можна застосовувати разом з їжею.

Діти.

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу Небітенз дітям та підліткам (віком до 18 років) не досліджувались. Дані недоступні. Отже, застосування дітям та підліткам (віком до 18 років) не рекомендується.

Передозування.

При передозуванні β -адреноблокаторів спостерігаються: брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм, гостра серцева недостатність. Лікування передозування: промивання шлунка,

призначення активованого вугілля та проносних засобів. Штучна вентиляція легень також може бути потрібна. Рекомендується контроль за рівнем глюкози в крові. У разі необхідності проводиться інтенсивна терапія в умовах стаціонару: при брадикардії та підвищеній ваготонії – введення атропіну або метилатропіну, при гіпотензії та шоку – внутрішньовенне введення плазмозамінників та 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 із розрахунку 70 мкг/кг/год. В екстремальних випадках резистентної до терапії брадикардії можна підключати 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.

Система органів	Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Іноді ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)	Дуже рідко ($\geq 1/10000$)	Частота невідома
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 та підшкірних тканин		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-мукокутанна токсичність за практололовим типом.

Хронічна серцева недостатність.

Відомості про побічні реакції у хворих на серцеву недостатність були отримані під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли пацієнти, які застосовували небіволол, були брадикардія та запаморочення. Повідомлялось про нижчезазначені побічні реакції, що хоча б потенційно були пов'язані із застосуванням лікарського засобу, та розглядалися як характерні та значущі при лікуванні хронічної серцевої недостатності:

- посилення серцевої недостатності;
- ортостатична гіпотензія;
- непереносимість лікарського засобу;
- АВ-блокада I ступеня;
- набряки нижніх кінцівок.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користь/ризик лікарського засобу. Працівники охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Спеціальні умови зберігання не вимагаються.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Актавіс Лтд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

БЛБ 016, Промислова зона Бюлебель, Зейтун, ZTN3000, Мальта.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НЕБІТЕНЗ

(NEBITENS)

Склад:

діюча речовина: небіволол;

1 таблетка містить небівололу гідрохлориду 5,45 мг, що відповідає 5 мг небівололу;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, макрогол 6000, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею білого кольору, з хрестоподібною рискою для поділу таблетки з одного боку, з маркуванням «N5» з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори β -адренорецепторів.

Код АТХ C07A B12.

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 артеріальний тиск у стані спокою і при навантаженні як в осіб з нормальним артеріальним тиском, так і в осіб з артеріальною гіпертензією. Антигіпертензивний ефект зберігається при довготривалому лікуванні.

У терапевтичних дозах α -адренергічний антагонізм не спостерігається.

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

Відомо, що у плацебо-контрольованих дослідженнях летальності-захворюваності зі стабільною хронічною серцевою недостатністю, які тривали у середньому 20 місяців, небіволол як основний лікарський засіб у складі стандартної терапії суттєво продовжував час до настання летального наслідку або госпіталізації через серцево-судинну патологію (кінцева точка первинної ефективності). Вплив небівололу не залежав від віку, статі або показника фракції викиду лівого шлуночка в учасників дослідження. Користь стосовно попередження усіх причин летальності порівняно з плацебо не досягла статистичної значущості. У пацієнтів, які лікувалися небівололом, спостерігалось зниження частоти летальних випадків. 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 або на витривалість.

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 гідроксилювання, N-деалкілювання 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 % 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 незміненого небівололу в осіб з повільним метаболізмом приблизно в 23 рази вища, ніж в осіб зі швидким метаболізмом. Якщо враховувати 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 Небітенз 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 в 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 до дози. Вік людини на фармакокінетику небівололу не впливає.

У плазмі крові 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 ступеня або помірного ступеня тяжкості як доповнення до стандартних методів лікування хворих віком від 70 років.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що зазначена у розділі «Склад»;
- печінкова недостатність або порушення 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, Небітенз протипоказаний при:

- синдромі слабкості синусового вузла, включаючи синоатріальну блокаду;
- АВ-блокаді II-III ступеня (без штучного водія ритму);
- бронхоспазмі та бронхіальній астмі в анамнезі;
- нелікованій феохромоцитомі;
- метаболічному ацидозі;
- брадикардії (до початку лікування частота серцевих скорочень менше 60 ударів/хв);
- артеріальній гіпотензії (сistolічний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст.);
- тяжких порушеннях периферичного кровообігу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування не рекомендується:

а) з антиаритмічними препаратами I класу (хінідин, гідрохінідин, цибензолін, флекаїнід, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропафенон) – може посилитися дія на АВ-провідність та збільшитися негативний інотропний ефект;

б) з антагоністами кальцію типу верапаміл/дилтіазем – негативна дія на АВ-провідність та скоротливість міокарда. Внутрішньовенне введення верапамілу хворим, які приймають β -адреноблокатори, може призвести до значної артеріальної гіпотензії та АВ-блокади;

в) 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:

- а) 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 хворий застосовує Небітенз, то про це слід проінформувати анестезіолога;
- в) з інсуліном та пероральними антидіабетичними засобами – хоча Небітенз 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 хворих 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 Небітензу;
- 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 спільне 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, що Небітенз слід застосовувати під час їди, а антацидний засіб – між прийомами їжі, ці препарати можна призначати разом;

- при комбінованому застосуванні небівололу з нікардипіном дещо підвищувалися рівні концентрацій обох лікарських засобів у плазмі 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 β -адреноблокаторів є нижчезазначені попередження і застережні заходи.

Анестезія.

Продовження β -блокади зменшує ризик порушень серцевого ритму під час введення у наркоз та інтубації. Якщо при підготовці до хірургічного втручання β -блокаду слід перервати, то блокатори β -адренорецепторів слід відмінити не менше ніж за 24 години до цього.

Застосування окремих анестетиків, які спричиняють пригнічення міокарда, потребує обережності. Появу вагусних реакцій у пацієнта можна попередити за допомогою внутрішньовенного введення атропіну.

Серцево-судинна система.

Як правило, пацієнтам із нелікованою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) блокатори

β -адренорецепторів не слід призначати, поки їх стан не стане стабільним.

Припиняти терапію β -адреноблокаторами пацієнтам, які мають ішемічну хворобу серця, слід поступово, тобто протягом 1–2 тижнів. У разі необхідності, щоб запобігти загостренню стенокардії, рекомендується одночасно почати замісну терапію.

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 верапамілу та дилтіазему, з антиаритмічними засобами І групи, а також з гіпотензивними засобами центральної дії не рекомендуються взагалі (детальну інформацію див. у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Обмін речовин та ендокринна система.

Небітенз не впливає на рівень глюкози в крові у хворих на цукровий діабет. Незважаючи на це, необхідно бути обережним при його застосуванні хворим цієї категорії, оскільки небіволол може маскувати деякі симптоми гіпоглікемії (тахікардія, посилене серцебиття). Блокатори β -адренорецепторів можуть маскувати симптоми тахікардії при гіперфункції щитовидної залози. Раптове припинення терапії може посилити ці симптоми.

Дихальна система.

Пацієнтам з хронічними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів β -адреноблокатори слід застосовувати з обережністю, оскільки може посилитися звуження 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 моніторинг за станом хворого. Інформацію про спосіб застосування та дози див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

Без нагальної потреби не слід різко припиняти лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Для додаткової інформації див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Лікарський засіб містить лактозу. Лікарський засіб Небітенз не слід застосовувати 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/або 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, 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.

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 різною мірою, у грудне молоко. Тому годування груддю під час застосування небівололу не рекомендується.

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

Дослідження щодо впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводили. Дослідження з фармакодинаміки показали, що Небітенз у дозі 5 мг не впливає на психомоторну функцію. Однак, іноді можливе виникнення запаморочення та відчуття втоми, що слід враховувати під час керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Режим дозування

Артеріальна гіпертензія.

Дорослі:

Доза становить 1 таблетку (5 мг небівололу) на добу; бажано застосовувати її завжди в один і той самий час доби. Гіпотензивний ефект стає явним через 1–2 тижні лікування, але іноді оптимальна дія спостерігається лише через 4 тижні.

Комбінація з іншими антигіпертензивними засобами.

β -блокатори можна застосовувати як для монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами. До цього часу додатковий антигіпертензивний ефект спостерігався тільки при комбінації лікарського засобу Небітенз 5 мг з 12,5–25 мг гідрохлоротіазиду.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Для пацієнтів із 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.

Дані про застосування лікарського засобу пацієнтам з печінковою недостатністю або

порушенням функції печінки обмежені. Тому застосування Небітенз таким пацієнтам протипоказано.

Пацієнти літнього віку.

Для пацієнтів віком понад 65 років рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. У разі необхідності її можна збільшити до 5 мг. Однак через недостатній досвід застосування лікарського засобу хворими віком понад 75 років його застосування вимагає обережності та ретельного нагляду за такими пацієнтами.

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 разі, якщо у них спостерігається хронічна серцева недостатність без епізодів її гострої декомпенсації протягом останніх 6 тижнів. Рекомендується, щоб лікар мав досвід у лікуванні хронічної серцевої недостатності. Пацієнти, які застосовують інші серцево-судинні засоби, включаючи діуретики та/або дигоксин та/або інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), та/або антагоністи рецепторів ангіотензину II, повинні мати вже підібрану дозу цих ліків протягом останніх 2 тижнів до початку терапії лікарським засобом Небітенз.

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 в 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 явищ може перешкодити лікуванню із застосуванням максимально рекомендованої дози усім пацієнтам. 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 атріовентрикулярної блокади).

Як правило, лікування стабільної хронічної серцевої недостатності небівололом є довгостроковим.

Лікування небівололом не слід припиняти раптово, оскільки це може призвести до тимчасового посилення серцевої недостатності. Якщо відміна лікарського засобу необхідна, то дозу слід поетапно зменшити, зменшуючи її в два рази з інтервалом 1 тиждень.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Оскільки титрування дози до максимальної переносимої відбувається індивідуально, її корекція при нирковій недостатності від легкого до помірного ступеня тяжкості не потрібна. Досвіду застосування лікарського засобу хворим із тяжкою нирковою недостатністю (рівень креатиніну сироватки крові ≥ 250 мкмоль/л) немає, тому застосування небівололу таким хворим не рекомендується.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Щодо застосування лікарського засобу пацієнтам із печінковою недостатністю існують лише обмежені дані. З огляду на це застосування лікарського засобу Небітенз цим пацієнтам протипоказано.

Пацієнти літнього віку.

Оскільки титрування дози до максимальної переносимої здійснюється індивідуально, корегування дози не потрібне.

Спосіб застосування.

Пероральне застосування.

Таблетки можна застосовувати разом з їжею.

Діти.

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу Небітенз дітям та підліткам (віком до 18 років) не досліджувались. Дані недоступні. Отже, застосування дітям та підліткам (віком до 18 років) не рекомендується.

Передозування.

При передозуванні β -адреноблокаторів спостерігаються: брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм, гостра серцева недостатність. Лікування передозування: промивання шлунка, призначення активованого вугілля та проносних засобів. Штучна вентиляція легень також може бути потрібна. Рекомендується контроль за рівнем глюкози в крові. У разі необхідності проводиться інтенсивна терапія в умовах стаціонару: при брадикардії та підвищеній ваготонії – введення атропіну або метилатропіну, при гіпотензії та шоку – внутрішньовенне введення плазмозамінників та 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 із розрахунку 70 мкг/кг/год. В екстремальних випадках резистентної до терапії брадикардії можна підключати 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.

Система органів	Часто (³ 1/100 до </10)	Іноді (³ 1/1000 до </100)	Дуже рідко (³ 1/10000)	Частота невідома
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 та підшкірних тканин		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-мукокутанна токсичність за практололовим типом.

Хронічна серцева недостатність.

Відомості про побічні реакції у хворих на серцеву недостатність були отримані під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли пацієнти, які застосовували небіволол, були брадикардія та запаморочення. Повідомлялось про нижчезазначені побічні реакції, що хоча б потенційно були пов'язані із застосуванням лікарського засобу, та розглядалися як характерні та значущі при лікуванні хронічної серцевої недостатності:

- посилення серцевої недостатності;
- ортостатична гіпотензія;
- непереносимість лікарського засобу;
- АВ-блокада I ступеня;
- набряки нижніх кінцівок.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користь/ризик лікарського засобу. Працівники охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Спеціальні умови зберігання не вимагаються.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Балканфарма - Дупниця АД.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

вул. Самоковське Шосе 3, Дупниця 2600, Болгарія.