

## **ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

### **Небіволол - Дарниця (Nebivolol - Darnitsa)**

#### **Склад:**

*діюча речовина:* nebivolol;

1 таблетка містить небівололу гідрохлорид, у перерахунку на небіволол 5 мг;

*допоміжні речовини:* гіпромелоза, полісорбат 80, лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки білого або майже білого кольору, двоопуклі, з двома перпендикулярними рисками для поділу.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Селективні блокатори  $\beta$ -адренорецепторів.

Код АТХ С07А В12.

#### **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  $\beta_1$ -адренорецепторів;
- завдяки L-енантіомеру він має м'які вазодилатуючі властивості внаслідок метаболічної взаємодії з L-аргініном/оксидом азоту (NO).

При одноразовому і повторному застосуванні небівололу знижується частота серцевих скорочень і артеріальний тиск 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  $\alpha$ -адренергічний антагонізм не спостерігається. Під час короткочасного або 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  $\beta$ -адренорецепторів, ще недостатньо вивчене. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією небіволол підвищує реакцію судин на ацетилхолін, опосередковану монооксидом азоту; у пацієнтів із дисфункцією ендотелію ця реакція знижена.

Згідно доступних доклінічних та клінічних даних, небіволол не має негативного впливу на еректильну функцію у хворих з гіпертонічною хворобою.

#### *Фармакокінетика.*

Після перорального прийому відбувається швидке всмоктування обох енантіомерів небівололу. На всмоктування небівололу їжа не впливає, тому його можна приймати незалежно від вживання їжі. Небіволол метаболізується у печінці, зокрема з утворенням активних гідроксиметаболітів. Метаболізація небівололу шляхом гідроксилування піддається генетичному окиснювальному поліморфізму, що залежить від CYP2D6. При досягненні стійкого стану (steady-state) та при однаковій дозі максимальна концентрація у плазмі незміненого небівололу в осіб із повільним метаболізмом приблизно у 23 рази вища, ніж в осіб зі швидким метаболізмом. В осіб зі швидким метаболізмом період напіввиведення гідроксиметаболітів обох енантіомерів становить у середньому 24 години, а в осіб із повільним метаболізмом ці значення приблизно у 2 рази більші.

Біодоступність перорально введеного небівололу становить у середньому 12 % в осіб із швидким метаболізмом та майже повній в осіб із повільним метаболізмом. Концентрації у плазмі крові, які становлять від 1 до 30 мг небівололу, пропорційні до дози. Вік людини на фармакокінетику небівололу не впливає. Через тиждень після введення 38 % дози

виводиться із сечею та 48 % – із калом. Виведення незміненого небівололу із сечею становить менше 0,5 % від дози.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Есенціальна артеріальна гіпертензія.

Хронічна серцева недостатність легкого або середнього ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування пацієнтів віком від 70 років.

#### ***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  $\beta$ -блокатори, препарат протипоказаний при таких захворюваннях:

- синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоаурикулярна блокада, атріовентрикулярна 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 ударів/хв);
- артеріальна гіпотензія (систоличний артеріальний тиск (АТ) – менше 90 мм рт. ст.);

- тяжкі порушення периферичного кровообігу;

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### Фармакодинамічні взаємодії

#### Сумісне застосування не рекомендується:

- з антиаритмічними лікарськими засобами I класу (хінідин, гідрохінідин, цибензолін, флекаїнід, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропафенон), оскільки 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 лікарськими засобами 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.

#### Слід бути обережними при одночасному застосуванні лікарського засобу:

- з антиаритмічними лікарськими засобами III класу (аміодарон) – може посилюватися вплив на АВ-провідність;
- з галогенованими леткими анестетиками – може пригнічувати рефлекторну тахікардію та підвищувати ризик артеріальної гіпотензії. Згідно із загальними рекомендаціями, слід уникати раптової відміни лікування β-блокаторами. Якщо пацієнт застосовує небіволол, то про це слід поінформувати анестезіолога;
- з інсуліном та пероральними антидіабетичними засобами – хоча небіволол і не впливає на рівень глюкози в крові, однак він може маскувати такі симптоми гіпоглікемії, як тахікардія та посилене серцебиття;
- 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 відкоригувати.

При сумісному застосуванні слід враховувати:

- глікозиди групи наперстянки – сповільнюється АВ-провідність, однак під час клінічних досліджень вказівок щодо цієї взаємодії не було; небіволол не впливає на кінетику дигоксину;
- 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;
- антипсихотичні, антидепресанти (трициклічні антидепресанти, барбітурати, похідні фенотіазину) – може підвищуватись антигіпертензивна дія (принцип додавання ефектів);
- симпатоміметики можуть протидіяти антигіпертензивній дії  $\beta$ -адреноблокаторів; діючі речовини з  $\beta$ -адренергічною дією можуть призвести до безперешкодної  $\alpha$ -адренергічної активності симпатоміметиків з наявністю як  $\alpha$ -, так і  $\beta$ -адренергічних ефектів (небезпека розвитку артеріальної гіпертензії, тяжкої брадикардії та серцевої блокади).

Взаємодії, зумовлені фармакокінетикою лікарського засобу:

- оскільки у процесі метаболізму небівололу бере участь ізофермент CYP2D6, то спільне застосування лікарських засобів, 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 небіволол застосовують під час їди, а антацидний засіб – між прийомами їжі, ці лікарські засоби можна призначати разом;
- при спільному застосуванні небівололу та нікардипіну незначно підвищувалися концентрації обох лікарських засобів у плазмі крові без зміни клінічної ефективності;
- одночасне вживання алкоголю та застосування фуросеміду або гідрохлоротіазиду не впливає на фармакокінетику небівололу;
- небіволол не впливає на фармакодинаміку та фармакокінетику варфарину.

**Особливості застосування.**

Загальними для блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів є нижченаведені попередження і застережні заходи.

*Анестезія.*

Підтримання блокади  $\beta$ -адренорецепторів зменшує ризик порушень серцевого ритму під час введення у наркоз та інтубації. При підготовці до хірургічного втручання застосування блокаторів  $\beta$ -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.

#### *Серце та судини.*

Зазвичай пацієнтам із нелікованою хронічною серцевою недостатністю блокатори  $\beta$ -адренорецепторів не слід призначати, поки їх стан не стане стабільним. Припиняти терапію блокатором  $\beta$ -адренорецепторів пацієнтам, які мають ішемічну хворобу серця, слід поступово, тобто протягом 1-2 тижнів. У разі необхідності, щоб запобігти загостренню стенокардії, рекомендується одночасно починати лікування препаратом-замінником. Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть спричинити 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  $\beta$ -адренорецепторів слід застосовувати з обережністю при лікуванні:

- а) пацієнтів із порушеннями периферичного кровообігу (хвороба або синдром Рейно, переміжна кульгавість), оскільки може розвинути загострення зазначених захворювань;
- б) пацієнтів з АВ-блокадою I ступеня у зв'язку з негативним впливом блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів на провідність;
- в) хворих на стенокардію Принцметала внаслідок безперешкодної вазоконстрикції коронарних артерій, опосередкованої через  $\alpha$ -адренорецептори: блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть збільшувати частоту і тривалість нападів стенокардії.

Комбінація небівололу з антагоністами кальцію типу верапамілу та дилтіазему з антиаритмічними засобами I групи, а також із гіпотензивними засобами центральної дії не рекомендується взагалі (для детальної інформації див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Обмін речовин та ендокринна система.*

Небіволол 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  $\beta$ -адренорецепторів можуть маскувати симптоми тахікардії при гіперфункції щитовидної залози. При раптовому припиненні терапії ці симптоми можуть посилитися.

#### *Дихальна система.*

Пацієнтам з обструктивними захворюваннями дихальних шляхів блокатори  $\beta$ -адренорецепторів слід застосовувати з обережністю, оскільки може посилитися констрикція дихальних шляхів.

#### *Інше.*

На початку лікування хронічної серцевої недостатності небівололом необхідне регулярне спостереження за пацієнтом. Без нагальної потреби не слід раптово припиняти лікування.

Хворим на псоріаз в анамнезі призначати  $\beta$ -адреноблокатори слід тільки після того, як ситуація буде ретельно виважена. Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть підвищувати чутливість до алергенів і ступінь тяжкості анафілактичних реакцій.

#### *Допоміжні речовини.*

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

Інформацію про спосіб застосування та дози див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

##### *Вагітність*

Небіволол виявляє фармакологічні ефекти, які мають негативний вплив на вагітність та/або на плід/ немовля. Загалом,  $\beta$ -блокатори 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  $\beta$ -блокаторами необхідне, то краще надати перевагу  $\beta_1$ -селективним  $\beta$ -адреноблокаторам.

Небіволол не слід 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 негативного впливу на вагітність або на плід, слід розглянути питання про альтернативне лікування. За новонародженим немовлям потрібно ретельно спостерігати. Симптоми гіпоглікемії та брадикардії можна очікувати протягом перших 3 днів.

*Період годування груддю.*

Дослідження на тваринах показали, що небіволол проникає у грудне молоко. Невідомо, чи ця речовина проникає у грудне молоко людини. Більшість  $\beta$ -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.*

Відповідні дослідження не проводилися. Дослідження із фармакокінетики показали, що небіволол не впливає на психомоторну функцію. Однак слід враховувати, що іноді можливе виникнення запаморочення та відчуття втоми.

### **Спосіб застосування та дози.**

#### Режим дозування

Застосовують перорально. Таблетки проковтують, запиваючи достатньою кількістю рідини (наприклад, 1 склянкою води). Приймають незалежно від вживання їжі.

#### Есенціальна артеріальна гіпертензія

Дорослим пацієнтам слід приймати 1 таблетку (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.*

Небіволол можна застосовувати як монотерапію, 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 пацієнтів рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу, 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 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 випадку, якщо спостерігається хронічна серцева недостатність без епізодів її гострої декомпенсації протягом останніх 6 тижнів. Рекомендується, щоб лікар мав досвід лікування серцевої недостатності. Пацієнти, які застосовують інші серцево-судинні засоби (діуретики, дигоксин, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II), повинні мати вже підібрану дозу цього лікарського засобу протягом останніх 2 тижнів, перш ніж розпочати лікування небівололом. Початкове призначення 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 на добу, потім до 5 мг на добу, а надалі – до 10 мг 1 раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг на добу. На початку лікування та при кожному підвищенні дози пацієнт повинен не менше 2 годин перебувати під наглядом досвідченого лікаря, щоб впевнитися 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 у пацієнта свідчить про те, що їх не 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 артеріальної гіпотензії, посиленні симптомів серцевої недостатності з гострим набряком легень, при появі кардіогенного шоку, симптоматичної брадикардії або АВ-блокади). Зазвичай лікування хронічної серцевої недостатності небівололом тривале.

Лікування небівололом не слід припиняти раптово, оскільки це може призвести до тимчасового посилення серцевої недостатності. Якщо відміна лікарського засобу необхідна, то дозу слід поетапно знизити, зменшуючи її у 2 рази з інтервалом 1 тиждень.

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю.*

Оскільки титрування дози до максимально переносимої відбувається індивідуально, її корекція при нирковій недостатності від легкого до середнього ступеня тяжкості не потрібна. Досвіду застосування лікарського засобу хворим з тяжкою нирковою недостатністю (рівень креатиніну сироватки  $\geq 250$  мкмоль/л) немає, тому застосування небівололу таким пацієнтам не рекомендується.

#### *Пацієнти з печінковою недостатністю.*

Існують обмежені дані щодо застосування небівололу пацієнтам із печінковою недостатністю, тому застосовувати цей лікарський засіб пацієнтам протипоказано.

#### *Пацієнти літнього віку.*

Оскільки титрування дози до максимально переносимої здійснюється індивідуально, корегування дози не потребується.

#### *Діти.*

Дослідження щодо ефективності та безпеки застосування небівололу дітям не проводилися, тому для цієї вікової групи застосування лікарського засобу не рекомендується.

**Передозування.**

Немає доступних даних щодо передозування небівололом.

*Симптоми.* При передозуванні β-адреноблокаторів спостерігаються: брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм, гостра серцева недостатність.

*Лікування передозування.* Необхідно промивання шлунка, призначення активованого вугілля та проносних засобів. Штучна вентиляція легень також може бути потрібна. Рекомендується контроль за рівнем глюкози в крові. У разі передозування або підвищеної чутливості – необхідний ретельний медичний нагляд за пацієнтом та проводити інтенсивну терапію в умовах стаціонару: при брадикардії та підвищеній ваготонії – введення атропіну або метилатропіну, при артеріальній гіпотензії та шоці – внутрішньовенне введення плазмозамінників та катехоламінів. β-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. В рефрактерних випадках ізопреналін можна комбінувати з допаміном. Якщо вищезазначені заходи не допомагають, слід призначити 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/годину. В екстремальних випадках, коли брадикардія не піддається лікуванню, може знадобитися підключення 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

Побічні реакції у більшості випадків були від легкого до середнього ступеня (наведені в таблиці нижче); вони класифіковані відповідно до системи органів та частоти виникнення.

| Система органів | Часто<br>( <sup>3</sup> 1/100<br>– < 1/10) | Нечасто<br>( <sup>3</sup> 1/1000 – ≤<br>1/100) | Дуже рідко<br>(≤ 1/10<br>000) | Частота<br>невідома |
|-----------------|--|--|-------------------------------|---------------------|
|                 |  |  |                               |                     |

|  |  |  |                    |  |
|--|--|--|--------------------|--|
| З боку органів зору  |  | Порушення зору   |                    |  |
| З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння | Задишка                                  | Бронхоспазм  |                    |  |
| З боку шлунково-кишкового тракту                                     | Запор, нудота, діарея                    | Диспепсія, метеоризм, блювання   |                    |  |
| З боку нервової системи  | Головний біль, запаморочення, парестезії |  | Синкопе            |  |
| З боку психіки   |  | Нічні жахи, депресія   |                    |  |
| З боку серця   |  | Брадикардія, серцева недостатність, уповільнення АВ-провідності/АВ-блокада |                    |  |
| З боку судин   |  | Артеріальна гіпотензія, посилення переміжної кульгавості                   |                    |  |
| З боку імунної системи   |  |  |                    | Ангіоневротичний набряк, гіперчутливість |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини                                |  | Свербіж, еритематозне шкірне висипання                                     | Посилення псоріазу | Кропив'янка                              |
| З боку репродуктивної системи та молочних залоз                      |  | Імпотенція   |                    |  |
| Загальні розлади   | Підвищена втомлюваність, набряки         |  |                    |  |

Крім цього, повідомлялося про такі побічні реакції, спричинені деякими  $\beta$ -адреноблокаторами: галюцинації, психози, сплутаність свідомості, похолодання/ціаноз кінцівок, синдром Рейно, сухість очей та окуломукокутанна токсичність за практололовим типом.

#### Хронічна серцева недостатність

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

Повідомлялося про такі побічні реакції, які хоча б потенційно були пов'язані із застосуванням небівололу, 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 – 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 у 1,4 % пацієнтів, які отримували небіволол, та у 0,9 % пацієнтів, які отримували плацебо;
- набряки нижніх кінцівок – у 1 % пацієнтів, які отримували небіволол, та у 0,2 % пацієнтів, які отримували плацебо.

#### *Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період лікарського засобу важливі, оскільки дають 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.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 14 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки у пачці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.



## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

### **Небиволол - Дарница (Nebivolol - Darnitsa)**

#### ***Состав:***

*действующее вещество:* nebivolol;

1 таблетка содержит небиволола гидрохлорид, в пересчете на небиволол 5 мг;

*вспомогательные вещества:* гипромеллоза, полисорбат 80, лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.



*Основные физико-химические свойства:* таблетки белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, с двумя перпендикулярными рисками для деления.

### **Фармакотерапевтическая группа.**

Селективные блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов.

Код АТХ C07A B12.

### **Фармакологические свойства.**

#### *Фармакодинамика.*

Небиволол представляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров: SRRR-небиволола (D-небиволол) и RSSS-небиволола (L-небиволол). Он объединяет два фармакологических свойства:

- благодаря D-энантиомеру небиволол является конкурентным и селективным блокатором  $\beta_1$ -адренорецепторов;
- благодаря L-энантиомеру он имеет мягкие вазодилатирующие свойства вследствие метаболического взаимодействия с L-аргинином/оксидом азота (NO).

При однократном и повторном применении небиволола снижается частота сердечных сокращений и артериальное давление в состоянии покоя и при нагрузке как у лиц с нормальным артериальным давлением, так и у лиц с артериальной гипертензией. Антигипертензивный эффект при длительном лечении сохраняется. В терапевтических дозах  $\alpha$ -адренергический антагонизм не наблюдается. Во время кратковременного или длительного лечения небивололом у пациентов с артериальной гипертензией снижается системное сосудистое сопротивление. Несмотря на снижение частоты сердечных сокращений, уменьшения сердечного выброса в состоянии покоя и при нагрузке ограничено по причине увеличения ударного объема. Клиническое значение этой гемодинамической разницы по сравнению с другими блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов еще недостаточно изучено. У пациентов с артериальной гипертензией небиволол повышает реакцию сосудов на ацетилхолин, опосредованную монооксидом азота; у пациентов с дисфункцией эндотелия эта реакция снижена.

Согласно доступных доклинических и клинических данных, небиволол не имеет негативного влияния на эректильную функцию у больных с гипертонической болезнью.

#### *Фармакокинетика.*

После перорального приема происходит быстрое всасывание обоих энантиомеров небиволола. На всасывание небиволола пища не влияет, поэтому его можно принимать независимо от приема пищи. Небиволол метаболизируется в печени, в частности с образованием активных гидроксиметаболитов. Метаболизация небиволола путем гидроксилирования подвергается генетическому окислительному полиморфизму, зависящему от CYP2D6. При достижении устойчивого состояния (steady-state) и при одинаковой дозе максимальная концентрация в плазме неизмененного небиволола у лиц с медленным метаболизмом примерно в 23 раза выше, чем у лиц с быстрым метаболизмом. У лиц с быстрым метаболизмом период полувыведения гидроксиметаболитов обоих энантиомеров составляет в среднем 24 часа, а у лиц с медленным метаболизмом эти значения примерно в 2 раза больше.

Биодоступность перорально введенного небиволола составляет в среднем 12 % у лиц с быстрым метаболизмом и является почти полной у лиц с медленным метаболизмом. Концентрации в плазме крови, составляющие от 1 до 30 мг небиволола, пропорциональны дозе. Возраст человека на фармакокинетику небиволола не влияет. Через неделю после введения 38 % дозы выводится с мочой и 48 % – с калом. Выведение неизмененного небиволола с мочой составляет менее 0,5 % дозы.

#### **Клинические характеристики.**

##### ***Показания.***

Эссенциальная артериальная гипертензия.

Хроническая сердечная недостаточность легкой или средней степени тяжести, как дополнение к стандартным методам лечения пациентов от 70 лет.

***Противопоказания.***

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к другим компонентам лекарственного средства;
- печеночная недостаточность или ограничение функции печени;
- острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок или эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности, требующие внутривенного введения действующих веществ с положительным инотропным эффектом.

Кроме того, как и другие  $\beta$ -блокаторы, препарат противопоказан при таких заболеваниях:

- синдром слабости синусового узла, в том числе синоаурикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) II-III степени (без искусственного водителя ритма);
- бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе;
- нелеченная феохромоцитома;
- метаболический ацидоз;
- брадикардия (до начала лечения частота сердечных сокращений – менее 60 ударов/мин);
- артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) – менее 90 мм рт. ст.);
- тяжелые нарушения периферического кровообращения.

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***Фармакодинамические взаимодействияСовместное применение не рекомендуется:

- с антиаритмическими лекарственными средствами I класса (хинидин, гидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропafenон), поскольку может усиливаться действие на АВ-проводимость и увеличиться отрицательный инотропный эффект;

- с антагонистами кальция типа верапамил/дилтиазем – негативное воздействие на АВ-проводимость и сократимость миокарда. Внутривенное введение верапамила пациентам, принимающим  $\beta$ -адреноблокаторы, может привести к значительной артериальной гипотензии и АВ-блокаде;
- с гипотензивными лекарственными средствами центрального действия (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдофа, рилменидин) – может привести к усилению сердечной недостаточности вследствие уменьшения частоты сердечных сокращений, ударного объема и вазодилатации; при внезапной отмене, в частности перед окончанием применения  $\beta$ -адреноблокаторов, вероятность роста артериального давления (синдром отмены) может повышаться.

Следует быть осторожными при одновременном применении лекарственного средства:

- с антиаритмическими лекарственными средствами III класса (амиодарон) – может усиливаться влияние на АВ-проводимость;
- с галогенированными летучими анестетиками – может угнетать рефлекторную тахикардию и повышать риск артериальной гипотензии. Согласно общим рекомендациям, следует избегать внезапной отмены лечения  $\beta$ -блокаторами. Если пациент применяет небиволол, то об этом следует проинформировать анестезиолога;
- с инсулином и пероральными гипогликемическими средствами – хотя небиволол и не влияет на уровень глюкозы в крови, он может маскировать такие симптомы гипогликемии, как тахикардия и усиленное сердцебиение;
- с баклофеном (антиспастическое средство), амифостином (дополнительное противоопухолевое средство) – одновременное их применение с антигипертензивными средствами может привести к значительному снижению артериального давления, поэтому дозу антигипертензивных средств нужно откорректировать.

При совместном применении следует учитывать:

- гликозиды группы наперстянки – замедляется АВ-проводимость, однако во время клинических исследований указаний по взаимодействию не было; небиволол не влияет на фармакокинетику дигоксина;
- антагонисты кальция типа дигидропиридина (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин) – повышается риск артериальной гипотензии, а у

пациентов с сердечной недостаточностью может ухудшиться насосная функция желудочков;

- антипсихотические, антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, барбитураты, производные фенотиазина) – может повышаться антигипертензивное действие (принцип добавления эффектов);
- симпатомиметики могут противодействовать антигипертензивному действию  $\beta$ -адреноблокаторов; действующие вещества с  $\beta$ -адренергическим действием могут привести к беспрепятственной  $\alpha$ -адренергической активности симпатомиметиков с наличием как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -адренергических эффектов (опасность развития артериальной гипертензии, тяжелой брадикардии и сердечной блокады).

#### Взаимодействия, обусловленные фармакокинетикой лекарственного средства:

- поскольку в процессе метаболизма небиволола принимает участие изофермент CYP2D6, то совместное применение лекарственных средств, подавляющих этот фермент (пароксетин, флуоксетин, тиоридазин, хинидин), повышает уровень небиволола в плазме крови и таким образом повышает риск возникновения чрезмерной брадикардии и других побочных реакций;
- циметидин повышает уровень небиволола в плазме крови, но без изменения клинической эффективности;
- ранитидин не влияет на фармакокинетику небиволола;
- при условии, что небиволол применяют во время еды, а антацидное средство – между приемами пищи, эти лекарственные средства можно назначать вместе;
- при совместном применении небиволола и нитроглицерина незначительно повышались концентрации обеих субстанций в плазме крови без изменения клинической эффективности;
- одновременное применение алкоголя, фуросемида или гидрохлортиазида не влияет на фармакокинетику небиволола;
- небиволол не влияет на фармакодинамику и фармакокинетику варфарина.

#### **Особенности применения.**

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

#### *Анестезия.*

Поддержание блокады  $\beta$ -адренорецепторов уменьшает риск нарушений сердечного ритма во время введения в наркоз и интубации. При подготовке к хирургическому вмешательству применение блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов следует прекратить не менее чем за 24 часа. Осторожность нужна при применении отдельных анестетиков, вызывающих угнетение миокарда, таких как циклопропан, эфир или трихлорэтилен. Появление вагусных реакций у пациента можно предупредить с помощью внутривенного введения атропина.

#### *Сердце и сосуды.*

Как правило, пациентам с нелеченной хронической сердечной недостаточностью блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов не следует назначать, пока их состояние не станет стабильным. Прекращать терапию блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов пациентам, которые имеют ишемическую болезнь сердца, следует постепенно, то есть в течение 1-2 недель. В случае необходимости, чтобы предотвратить обострение стенокардии, рекомендуется одновременно начинать лечение препаратом-заменителем. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов могут вызывать брадикардию. Если пульс в состоянии покоя снижается до 50-55 ударов в минуту и/или у пациента развиваются симптомы, указывающие на брадикардию, то дозу рекомендуется уменьшить.

Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов следует применять с осторожностью при лечении:

- а) пациентов с нарушениями периферического кровообращения (болезнь или синдром Рейно, перемежающаяся хромота), поскольку может развиваться обострение указанных заболеваний;
- б) пациентов с АВ-блокадой I степени в связи с негативным влиянием блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов на проводимость;
- в) больных стенокардией Принцметала вследствие беспрепятственной вазоконстрикции коронарных артерий, опосредованной через  $\alpha$ -адренорецепторы: блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов могут увеличивать частоту и длительность приступов стенокардии.

Комбинация небиволола с антагонистами кальция типа верапамила и дилтиазема с антиаритмическими средствами I группы, а также с гипотензивными средствами центрального действия не рекомендуется вообще (для детальной информации см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Обмен веществ и эндокринная система.*

Небиволол не влияет на содержание глюкозы в крови у больных сахарным диабетом. Несмотря на это, необходимо быть осторожным при применении его для лечения пациентов этой категории, поскольку небиволол может маскировать некоторые симптомы гипогликемии, например тахикардию и усиленное сердцебиение. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов могут маскировать симптомы тахикардии при гиперфункции щитовидной железы. При внезапном прекращении терапии эти симптомы могут усилиться.

#### *Дыхательная система.*

Пациентам с обструктивными заболеваниями дыхательных путей блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов следует применять с осторожностью, потому что может усилиться констрикция дыхательных путей.

#### *Другое.*

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

Больным псориазом в анамнезе назначать  $\beta$ -адреноблокаторы следует только после того, как ситуация будет тщательно взвешена. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов могут повышать чувствительность к аллергенам и степень тяжести анафилактических реакций.

#### *Вспомогательные вещества.*

Лекарственное средство содержит лактозу моногидрат, поэтому его не следует принимать пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом в организме лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Информацию о способе применения и дозах см. в разделе «Способ применения и дозы».

#### *Применение в период беременности или кормления грудью.*

Небиволол оказывает фармакологические эффекты, имеющие негативное влияние на беременность и/или на плод/новорожденного. В общем,  $\beta$ -блокаторы уменьшают кровообращение в плаценте, с чем связывают задержку роста, внутриутробную смерть, выкидыш и преждевременные роды. Побочные эффекты (например, гипогликемия и брадикардия) могут

возникнуть у плода и новорожденного. Если лечение  $\beta$ -блокаторами необходимо, лучше отдать предпочтение  $\beta_1$ -селективным  $\beta$ -адреноблокаторам.

Небиволол не следует применять в период беременности, только если в этом есть несомненная необходимость. Если лечение небивололом считается необходимым, следует наблюдать за маточно-плацентарным кровообращением и ростом плода. При выявлении отрицательного влияния на беременность или на плод, следует рассмотреть вопрос об альтернативном лечении. За новорожденным младенцем нужно тщательно наблюдать. Симптомы гипогликемии и брадикардии можно ожидать в течение первых 3 дней.

#### *Период кормления грудью.*

Исследования на животных показали, что небиволол проникает в грудное молоко. Неизвестно, проникает ли это вещество в грудное молоко человека. Большинство  $\beta$ -блокаторов, а именно липофильные соединения, такие как небиволол, и его активные метаболиты проникают, хотя в разной степени, в грудное молоко. Поэтому кормление грудью во время применения небиволола не рекомендуется.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Соответствующие исследования не проводились. Исследования по фармакокинетике показали, что небиволол не влияет на психомоторную функцию. Однако следует учитывать, что иногда возможно возникновение головокружения и ощущения усталости.

#### ***Способ применения и дозы.***

##### Режим дозирования

Применяют перорально. Таблетки проглатывают, запивая достаточным количеством жидкости (например, 1 стаканом воды). Принимают независимо от приема пищи.

##### Эссенциальная артериальная гипертензия

Взрослым пациентам следует принимать 1 таблетку (5 мг небиволола) в сутки, по возможности в одно и то же время. Лекарственное средство можно принимать во время еды. Гипотензивный эффект становится явным



через 1-2 недели лечения, но иногда оптимальное действие наблюдается только через 4 недели.

*Комбинация с другими антигипертензивными средствами.*

Небиволол можно применять как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. К этому времени дополнительный гипотензивный эффект наблюдался только при его комбинации с 12,5-25 мг гидрохлортиазида.

*Пациенты с почечной недостаточностью.*

Рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг в сутки. В случае необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг.

*Пациенты с печеночной недостаточностью.*

Опыт применения лекарственного средства таким пациентам ограничен, поэтому небиволол противопоказан.

*Пациенты пожилого возраста (от 65 лет).*

Для этой группы пациентов рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг в сутки, а в случае необходимости ее можно увеличить до 5 мг. Из-за недостаточного опыта применения лекарственного средства пациентам от 75 лет его применение требует осторожности и тщательного присмотра за такими пациентами.

### Хроническая сердечная недостаточность

Лечение хронической сердечной недостаточности следует начинать с медленного титрования дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Таким пациентам следует назначать лекарственное средство в случае, если наблюдается хроническая сердечная недостаточность без эпизодов ее острой декомпенсации в течение последних 6 недель. Рекомендуется, чтобы врач имел опыт лечения сердечной недостаточности. Пациенты, получающие другие сердечно-сосудистые средства (диуретики, дигоксин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II), должны иметь уже подобранную дозу этого лекарственного средства в течение последних 2 недель, прежде чем начнется их лечение небивололом. Начальное назначение дозы следует проводить по нижеследующей схеме, выдерживая при этом интервалы от 1 до 2 недель и ориентируясь на переносимость дозы пациентом: 1,25 мг небиволола в сутки можно увеличить до 2,5 мг в сутки, потом до 5 мг в сутки, а в дальнейшем – до 10 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг в сутки. В начале лечения и при

каждом повышении дозы пациент должен не менее 2 часов находиться под наблюдением опытного врача, чтобы убедиться в том, что клиническое состояние остается стабильным (особенно это касается артериального давления, частоты сердечных сокращений, нарушения проводимости миокарда, а также усиления симптомов сердечной недостаточности). Появление побочных реакций может привести к тому, что не всех пациентов можно лечить наиболее высокими рекомендованными дозами. В случае необходимости уже достигнутую дозу можно поэтапно вновь уменьшить или вновь к ней вернуться. При усилении симптомов сердечной недостаточности или при непереносимости лекарственного средства в фазе его титрования дозу небиволола рекомендуется сначала уменьшить или, в случае необходимости, немедленно отменить лекарственное средство (при появлении тяжелой артериальной гипотензии, усилении симптомов сердечной недостаточности с острым отеком легких, при появлении кардиогенного шока, симптоматической брадикардии или АВ-блокады). Как правило, лечение хронической сердечной недостаточности небивололом является длительным.

Лечение небивололом не следует прекращать внезапно, поскольку это может привести к временному усилению сердечной недостаточности. Если отмена лекарственного средства необходима, то дозу следует поэтапно снизить, уменьшая ее в 2 раза с интервалом 1 неделя.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью.*

Поскольку титрования дозы до максимально переносимой происходит индивидуально, ее коррекция при почечной недостаточности от легкой до средней степени тяжести не требуется. Опыта применения лекарственного средства больным тяжелой почечной недостаточностью (уровень креатинина сыворотки  $\geq 250$  мкмоль/л) нет, поэтому применение небиволола таким пациентам не рекомендуется.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью.*

Существуют ограниченные данные применения небиволола пациентам с печеночной недостаточностью, поэтому применять лекарственное средство этим пациентам противопоказано.

#### *Пациенты пожилого возраста.*

Поскольку титрования дозы до максимально переносимой осуществляется индивидуально, корректировки дозы не требуется.

#### *Дети.*

Исследования относительно эффективности и безопасности применения небиволола детям не проводились, поэтому для этой возрастной группы применение лекарственного средства не рекомендуется.

### ***Передозировка.***

Нет доступных данных о передозировке небивололом.

*Симптомы.* При передозировке  $\beta$ -адреноблокаторов наблюдаются: брадикардия, артериальная гипотензия, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность.

*Лечение передозировки.* Необходимо промывание желудка, прием активированного угля и слабительных средств. Искусственная вентиляция легких также может потребоваться. Рекомендуется контроль за уровнем глюкозы в крови. В случае передозировки или повышенной чувствительности – необходим тщательный медицинский контроль за пациентом и проводить интенсивную терапию в условиях стационара: при брадикардии и повышенной ваготонии – введение атропина или метилатропина, при артериальной гипотензии и шоке – введение плазмозаменителей и катехоламинов.  $\beta$ -блокирующее действие можно прекратить путем медленного внутривенного введения изопrenalина гидрохлорида, начиная с дозы 5 мкг/мин, или добутамина, начиная с дозы 2,5 мкг/мин, до достижения ожидаемого эффекта. В резистентных случаях изопrenalин можно комбинировать с допамином. Если вышеуказанные меры не помогают, следует назначать глюкагон из расчета 50-100 мкг/кг, если нужно – инъекцию можно повторить в течение часа и, в случае необходимости, провести внутривенную инфузию глюкагона из расчета 70 мкг/кг/час. В экстремальных случаях, когда брадикардия не поддается лечению, может потребоваться подключение искусственного водителя ритма.

### ***Побочные реакции.***

Побочные реакции при эссенциальной артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности приведены отдельно из-за различий патологических процессов, которые лежат в основе этих заболеваний.

#### Эссенциальная артериальная гипертензия

Побочные реакции в большинстве случаев были от легкой до средней степени (приведены в таблице ниже); они классифицированы в соответствии с системой органов и частотой возникновения

| Система органов  | Часто<br>( $\geq 1/100 - < 1/10$ )        | Нечасто<br>( $\geq 1/1000 - \leq 1/100$ )   | Очень редко<br>( $\leq 1/10000$ ) | Частота неизвестна                             |
|--|---|---|-----------------------------------|--|
| Со стороны органов зрения  |   | Нарушение зрения  |                                   |  |
| Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения | Одышка                                    | Бронхоспазм   |                                   |  |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта                                  | Запор, тошнота, диарея                    | Диспепсия, метеоризм, рвота   |                                   |  |
| Со стороны нервной системы   | Головная боль, головокружение, парестезии |   | Синкопе                           |  |
| Со стороны психики   |   | Ночные кошмары, депрессия   |                                   |  |
| Со стороны сердца  |   | Брадикардия, сердечная недостаточность, замедление АВ-проводимости/<br>АВ-блокада |                                   |  |
| Со стороны сосудов   |   | Артериальная гипотензия, усиление перемежающейся хромоты                          |                                   |  |
| Со стороны иммунной системы  |   |   |                                   | Ангионевротический отёк, гиперчувствительность |
| Со стороны кожи и  |   | Зуд, эритематозная кожная сыпь  | Усиление псориаза                 | Крапивница                                     |

|  |                                |            |  |  |
|--|--------------------------------|------------|--|--|
| подкожной клетчатки                                |                                |            |  |  |
| Со стороны репродуктивной системы и молочных желез |                                | Импотенция |  |  |
| Общие нарушения                                    | Повышенная утомляемость, отеки |            |  |  |

Кроме этого, сообщалось о таких побочных реакциях, вызванных некоторыми  $\beta$ -адреноблокаторами: галлюцинации, психозы, спутанность сознания, похолодание/цианоз конечностей, синдром Рейно, сухость глаз и окуломуюкокутанная токсичность за практололовым типом.

#### Хроническая сердечная недостаточность

Сведения о побочных реакциях у больных с сердечной недостаточностью были получены во время плацебо-контролируемых клинических исследований, в процессе которых 1067 больных получали небиволол и 1061 больной – плацебо. В этом исследовании о побочных реакциях, которые возможно были связаны с применением небиволола, сообщили всего 449 пациентов, принимавших небиволол (42,1 %), и 334 (31,5 %) пациента, принимавших плацебо. Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщали пациенты, принимавшие небиволол, были брадикардия и головокружение (возникали приблизительно в 11 % пациентов). Соответствующая частота среди пациентов, применяющих плацебо, составляла приблизительно 2 % и 7 % соответственно.

Сообщалось о следующих побочных реакциях, которые хотя бы потенциально были связаны с применением небиволола, и таких, которые рассматривались как характерные и значимые при лечении хронической сердечной недостаточности:

- усиление сердечной недостаточности наблюдалось в 5,8 % пациентов, получавших небиволол, и в 5,2 % пациентов, получавших плацебо;
- ортостатическая гипотензия – в 2,1 % пациентов, получавших небиволол, и у 1 % пациентов, получавших плацебо;
- непереносимость лекарственного средства наблюдалась у 1,6 % пациентов, получавших небиволол, и в 0,8 % пациентов, получавших плацебо;
- АВ-блокада I степени наблюдалась у 1,4 % пациентов, получавших небиволол, и в 0,9% пациентов, получавших плацебо;

– отеки нижних конечностей – у 1 % пациентов, получавших небиволол, и в 0,2 % пациентов, получавших плацебо.

#### *Сообщения о подозреваемых побочных реакциях*

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях в послерегистрационный период лекарственного средства важны, поскольку дают возможность продолжать наблюдения за соотношением польза/риск лекарственного средства. Работники здравоохранения просят сообщать о любых подозрительных побочных реакциях.

**Срок годности.** 3 года.

#### **Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка.**

По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 2 контурные ячейковые упаковки в пачке.

#### **Категория отпуска.**

По рецепту.

#### **Производитель.**

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

#### **Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

