

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

НЕБІАР® (NEBIAR)

Склад:

діюча речовина: небіволол;

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

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

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори β -адренорецепторів.

Код АТХ 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 β_1 -адренорецепторів;
- завдяки L-енантіомеру він має м'які вазодилаторні властивості внаслідок метаболічної взаємодії з L-аргініном/ оксидом азоту (NO).

При одноразовому і повторному застосуванні небівололу знижується частота серцевих скорочень у стані спокою і при навантаженні як у осіб з нормальним артеріальним тиском, так і в осіб з артеріальною гіпертензією. Антигіпертензивний ефект при довготривалому лікуванні зберігається. У терапевтичних дозах α -адренергічний антагонізм не спостерігається. Під час короткочасного та тривалого лікування небівололом у хворих з артеріальною гіпертензією знижується системний судинний опір. Незважаючи на зниження частоти серцевих скорочень, зменшення серцевого викиду у стані спокою та при навантаженні обмежене з причини збільшення ударного об'єму. Клінічне значення цієї гемодинамічної різниці порівняно з іншими блокаторами β -адренорецепторів ще недостатньо вивчене. У пацієнтів із артеріальною гіпертензією небіволол підвищує реакцію судин на ацетилхолін, опосередковану монооксидом азоту; у пацієнтів із дисфункцією ендотелію ця реакція знижена. Застосування небівололу як доповнення до стандартної терапії хронічної серцевої недостатності зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка або без такої суттєво подовжувало час до настання летального наслідку або госпіталізації, пов'язаної із серцево-судинною патологією. Дія небівололу не залежить від віку, статі або показника фракції викиду лівого шлуночка. У хворих, які отримували небіволол, встановлено зниження частоти випадків раптового летального наслідку.

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

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

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

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

Фармакокінетика.

Після перорального прийому відбувається швидке всмоктування обох енантіомерів небівололу. На всмоктування небівололу їжа не впливає, тому його можна приймати з їжею або без їжі. Небіволол повністю метаболізується, частково з утворенням активних гідроксиметаболітів. Метаболізм небівололу відбувається шляхом ациклічного чи ароматичного гідроксилування, N-деалкілування та глюкуронування; крім того, утворюються глюкуроніди гідроксиметаболітів. Метаболізм небівололу шляхом гідроксилування піддається генетичному окислювальному поліморфізму, що залежить від CYP2D6. Біодоступність перорально застосованого небівололу становить 12 % у осіб зі швидким метаболізмом та є майже повною у осіб з повільним метаболізмом. При досягненні стійкого стану (steady-state) та при однаковій дозі максимальна концентрація у плазмі незміненого небівололу в осіб з повільним метаболізмом приблизно в 23 рази вища, ніж в осіб зі швидким метаболізмом. Якщо врахувати суму незмінного лікарського засобу та його активних метаболітів, то різниця максимальної концентрації в плазмі складає від 1,3 до 1,4 раз. З огляду на відмінності в ступенях метаболізму, дозу лікарського засобу Небіар® слід корегувати завжди залежно від індивідуальних потреб пацієнта: тому особам з повільним метаболізмом можуть бути потрібні нижчі дози.

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

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

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

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

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

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

Доклінічні дані з безпеки.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність легкого ступеня або помірного ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування хворих віком від 70 років.

Противоказання.

- 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;

- синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоаурикулярна блокада, АВ-блокада II-III ступеня (без штучного водія ритму);
- бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі;
- нелікована феохромоцитома;
- метаболічний ацидоз;
- брадикардія (до початку лікування частота серцевих скорочень менше 60 уд/хв);
- артеріальна гіпотензія (сistolічний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст.);
- тяжкі порушення периферичного кровообігу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не рекомендується одночасне застосування:

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

При одночасному застосуванні слід бути обережними:

- з антиаритмічними препаратами III класу (аміодарон) – може посилюватися вплив на АВ-провідність;
- з галогенованими леткими анестетиками – може пригнічувати рефлекторну тахікардію та підвищувати ризик артеріальної гіпотензії. Якщо пацієнт застосовує Небіар®, то про це слід проінформувати анестезіолога;
- з інсуліном та пероральними антидіабетичними засобами – хоча Небіар® і не впливає на рівень глюкози в крові, все-таки він може маскувати такі симптоми гіпоглікемії як тахікардія та посилене серцебиття;
- 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:

- глікозиди групи наперстянки – сповільнюється АВ-провідність, однак клінічні дослідження вказівок щодо цієї взаємодії не дали. Небіволол не впливає на кінетику дигоксину;
- 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;
- антипсихотичні, антидепресанти (трициклічні антидепресанти, барбітурати, похідні феногіазину) – може підвищуватись антигіпертензивна дія (принцип додавання ефектів);
- нестероїдні протизапальні засоби – не впливають на антигіпертензивну дію Небіару;
- 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, якщо Небіар® застосовувати під час їди, а антацидний засіб – між прийомами їжі, ці препарати можна призначати разом;
 - при одночасному застосуванні небівололу та нікардипіну незначно підвищувалися концентрації обох субстанцій у плазмі крові без зміни клінічної ефективності;
 - одночасне застосування алкоголю, фуросеміду або гідрохлоротиазиду не впливає на фармакокінетику небівололу;
 - небіволол не впливає на фармакодинаміку та фармакокінетику варфарину.

Особливості застосування.

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

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

Як правило, пацієнтам із нелікованою хронічною серцевою недостатністю блокатори β -адренорецепторів не слід призначати, поки їх стан не стане стабільним. Припиняти терапію блокатором β -адренорецепторів пацієнтам, які мають ішемічну хворобу серця, слід поступово, тобто протягом 1–2 тижнів. У разі необхідності, щоб запобігти загостренню захворювання, рекомендується одночасно починати лікування препаратом-замінником. Блокатори β -адренорецепторів можуть 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 β -адренорецепторів слід застосовувати з обережністю при лікуванні: а) пацієнтів з порушеннями периферичного кровообігу (хвороба або синдром Рейно, переміжна кульгавість), оскільки може розвинути 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 рекомендується взагалі.

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

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

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

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Фармакологічні ефекти небівололу можуть негативно вплинути на перебіг вагітності, плід та немовля, тому його слід застосовувати лише тоді, коли користь від застосування переважає потенційний ризик для плода. Якщо лікування небівололом необхідне, слід проводити спостереження за матково-плацентарним кровообігом та за ростом плода. При підтвердженні негативної дії необхідно розглянути питання про лікування альтернативними препаратами. За немовлям потрібно ретельно спостерігати і мати на увазі, що таких симптомів як гіпоглікемія та брадикардія можна очікувати протягом перших 3 діб.

Період лактації. Невідомо, чи виводиться небіволол у грудне молоко людини.

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Есенціальна артеріальна гіпертензія.

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

Комбінація з іншими антигіпертензивними засобами. Небіар® можна застосовувати як для монотерапії, так і в комбінації з іншими гіпотензивними засобами. До цього часу додатковий гіпотензивний ефект спостерігався тільки при його комбінації з 12,5–25 мг гідрохлоротіазиду.

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

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

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

Хронічна серцева недостатність.

Лікування хронічної серцевої недостатності слід розпочинати з повільного титрування дози до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Таким хворим слід призначати препарат у випадку, якщо спостерігається хронічна серцева недостатність без епізодів її гострої декомпенсації протягом останніх 6 тижнів. Лікар повинен мати досвід лікування серцевої недостатності. Пацієнти, які застосовують інші серцево-судинні засоби

(діуретики, дигоксин, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II), повинні мати вже підбрану дозу цих ліків протягом останніх 2 тижнів, перш ніж розпочнеться їх лікування Небіаром. Початкове титрування дози слід проводити за нижченаведеною схемою, витримуючи при цьому інтервали від 1 до 2 тижнів та орієнтуючись на переносимість дози пацієнтом: 1,25 мг небівололу на добу можна збільшити до 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 хворий повинен не менше 2 годин перебувати під наглядом досвідченого лікаря, щоб упевнитися у тому, що клінічний стан залишається стабільним (особливо це стосується артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, порушення провідності міокарда, а також посилення симптомів серцевої недостатності). Поява побічних реакцій може призвести до того, що не всіх пацієнтів можна лікувати найвищими рекомендованими дозами. У разі необхідності вже досягнуту дозу можна поетапно знову зменшити або знову до неї повернутися. При посиленні симптомів серцевої недостатності або при непереносимості препарату у фазі його титрування дозу небівололу рекомендується спочатку зменшити або, у разі необхідності, негайно відмінити препарат (при появі тяжкої гіпотензії, посиленні симптомів серцевої недостатності з гострим набряком легень, при появі кардіогенного шоку, симптоматичної брадикардії або АВ-блокади). Лікування небівололом не слід припиняти раптово, оскільки це може призвести до посилення симптомів серцевої недостатності. Якщо відміна препарату необхідна, то дозу слід поетапно зменшити до двох разів на тиждень. Як правило, лікування хронічної серцевої недостатності небівололом є тривалим.

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

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

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

Діти.

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

Передозування.

Даних про випадки передозування небівололу немає.

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 проводити інтенсивну терапію 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 підключити штучного водія ритму.

Побічні реакції.

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

Есенціальна артеріальна гіпертензія.

| <i>Система органів</i> | <i>Часто (≥ 1/100 до <1/10)</i> | <i>Рідко (≥ 1/1000 до <1/100)</i> | <i>Дуже рідко (≥ 1/10000)</i> | <i>Частота невідома</i> |
|------------------------------|--|---|-----------------------------------|--|
| З боку імунної системи | | | | Ангіоневротичний набряк, гіперчутливість |
| З боку психіки | | Нічні жахіття, депресія | | |
| З боку нервової системи | Головний біль, запаморочення, парестезії | | Синкопе | |
| З боку органів зору | | Порушення зору | | |
| З боку серця | | Брадикардія, серцева недостатність, уповільнення АВ-провідності/ АВ-блокада | | |
| З боку судин | | Артеріальна гіпотензія, посилення переміжної кульгавості | | |
| З боку дихальних шляхів | Задишка | Бронхоспазм | | |
| З боку травного тракту | Запор, нудота, діарея | Диспепсія, метеоризм, блювання | | |
| З боку шкіри | | Свербіж, еритематозне шкірне висипання | Посилення псоріазу | Кропив'янка |
| З боку статевих органів | | Імпотенція | | |
| Розлади загального характеру | Підвищена втомлюваність, набряки | | | |

Крім цього, повідомлялося 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 пацієнтів, хворих на серцеву недостатність, були отримані під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень, у ході яких 1067 хворих отримували небіволол та 1061 хворий – плацебо. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли пацієнти, які отримували небіволол, були брадикардія та запаморочення.

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

- посилення серцевої недостатності спостерігалось у 5,5 % пацієнтів, які отримували небіволол, та у 5,2 % пацієнтів, які отримували плацебо;

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

Термін придатності. 3 роки з дати виготовлення in bulk.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

Заявник. ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД».

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

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

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

НЕБИАР
(NEBIAR)

Состав:

действующее вещество: небиволол;

1 таблетка содержит: небиволол (в виде небиволола гидрохлорида) — 5 мг;

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный (силикагель коллоидный безводный); магния стеарат; натрия кроскармеллоза; полиэтиленгликоль (ПЭГ 6000); лактоза, моногидрат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, диаметром 9 мм, с крестообразной риской с одной стороны таблетки и логотипом «N5» — с другой.

Фармакотерапевтическая группа. Селективные блокаторы β -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 β_1 -адренорецепторов;
- благодаря L-энантиомеру он обладает мягкими вазодилатирующими свойствами вследствие метаболического взаимодействия с L-аргинином/ оксидом азота (NO).

При однократном и повторном применении небиволола снижается частота сердечных сокращений 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 α -адренергический антагонизм не наблюдается. Во время кратковременного и длительного лечения небивололом у больных с артериальной гипертензией снижается системное сосудистое сопротивление. Несмотря на снижение частоты сердечных сокращений, уменьшение сердечного выброса в состоянии покоя и при нагрузке ограничено по причине увеличения ударного объема. Клиническое значение этой гемодинамической разницы по сравнению с другими блокаторами β -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. Применение небиволола в качестве дополнения к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности со снижением фракции выброса левого желудочка или без таковой существенно удлиняло время до наступления летального исхода или госпитализации, связанной с сердечно-сосудистой патологией. Действие небиволола не зависит от возраста, пола или показателя

фракции выброса левого желудочка. У больных, получавших небиволол, установлено снижение частоты случаев внезапного летального исхода.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* на животных показано, что небивололу не присуща

симпатомиметическая активность.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* на животных показано, что при фармакологических дозах небиволол не имеет мембраностабилизирующей активности.

У здоровых добровольцев небиволол не оказывает существенного влияния на способность переносить максимальные физические нагрузки или на выносливость.

Доступные доклинические и клинические данные относительно больных с гипертонией не свидетельствуют об отрицательном влиянии небиволола на эректильную функцию.

Фармакокинетика.

После перорального приема происходит быстрое всасывание обоих энантиомеров небиволола. На всасывание небиволола пища не влияет, поэтому его можно принимать с едой или без еды. Небиволол полностью метаболизируется, частично с образованием активных гидроксиметаболитов. Метаболизм небиволола происходит путем ациклического или ароматического гидроксирования, N-деалкилирования и глюкуронирования; кроме того, образуются глюкурониды гидроксиметаболитов. Метаболизм небиволола путем гидроксирования подвергается генетическому окислительному полиморфизму, который зависит от CYP2D6. Биодоступность перорально введенного небиволола составляет 12 % у лиц с быстрым метаболизмом и является почти полной у лиц с медленным метаболизмом. При достижении устойчивого состояния (*steady-state*) и при одинаковой дозе максимальная концентрация в плазме неизменного небиволола у лиц с медленным метаболизмом примерно в 23 раза выше, чем у лиц с быстрым метаболизмом. Если учесть сумму неизменного лекарственного средства и его активных метаболитов, то разница максимальной концентрации в плазме составляет от 1,3 до 1,4 раз. Учитывая различия в степенях метаболизма, дозу лекарственного средства Небиар® следует корректировать всегда в зависимости от индивидуальных потребностей пациента: поэтому лицам с медленным метаболизмом могут потребоваться более низкие дозы.

У лиц с быстрым метаболизмом значения периода полувыведения энантиомеров небиволола из плазмы крови составляют в среднем 10 часов. У лиц с медленным метаболизмом это значение в 3–5 раз больше. У лиц с быстрым метаболизмом концентрация R_{SSS}-энантиомера несколько выше, чем концентрация S_{RRR}-энантиомера. У лиц с медленным метаболизмом эта разница больше.

У лиц с быстрым метаболизмом значения периода полувыведения гидроксиметаболитов обоих энантиомеров представляют в среднем 24 часа, а у лиц с медленным метаболизмом эти значения примерно в 2 раза больше.

Устойчивый уровень в плазме у большинства пациентов с быстрым метаболизмом достигается в течение 24 часов, для гидроксиметаболитов – в течение нескольких дней.

Концентрация в плазме, которая составляет от 1 до 30 мг небиволола, пропорциональна дозе. Возраст человека на фармакокинетику небиволола не влияет.

В плазме оба энантиомера преимущественно связаны с альбумином. Связывание с белками плазмы для S_{RRR}-небиволола составляет 98,1 %, а для R_{SSS}-небиволола – 97,9 %.

Через неделю после применения 38 % дозы выводится с мочой и 48 % – с калом. Выведение неизменного небиволола почками составляет менее 0,5 % от дозы.

Доклинические данные по безопасности.

Доклинические данные, основанные на общепринятых исследованиях генотоксичности и канцерогенности, не выявили опасности для человека.

Клинические характеристики.

Показания.

Эссенциальная артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность легкой степени или средней степени тяжести, в дополнение к стандартным методам лечения больных в возрасте 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 введения действующих веществ с положительным инотропным эффектом;
- синдром слабости синусового узла, в том числе синоаурикулярная блокада, АВ-блокада II-III степени (без искусственного водителя ритма);
- бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе;
- нелеченая феохромоцитома;
- метаболический ацидоз;
- брадикардия (до начала лечения частота сердечных сокращений менее 60 уд/мин);
- артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт.ст.);
- тяжелые нарушения периферического кровообращения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Не рекомендуется одновременное применение:

- а) с антиаритмическими препаратами I класса (хинидин, гидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон) – может усиливаться действие на АВ-проводимость и увеличиться отрицательный инотропный эффект;
- б) с антагонистами кальция типа верапамил/дилтиазем – негативное воздействие на АВ-проводимость и сократимость миокарда. Внутривенное введение верапамила пациентам, принимающим β -адреноблокаторы, может привести к значительной артериальной гипотензии и АВ-блокаде;
- в) с гипотензивными препаратами 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 β -адреноблокаторов, вероятность роста артериального давления (синдром отмены) может повышаться.

При одновременном применении следует быть осторожными:

- а) с антиаритмическими препаратами III класса (амиодарон) – может усиливаться влияние на АВ-проводимость;
- б) с галогенированными летучими анестетиками – может угнетать рефлекторную тахикардию и повышать риск артериальной гипотензии. Если больной применяет Небиар®, то об этом следует проинформировать анестезиолога;
- в) с инсулином и пероральными гипогликемическими средствами – хотя Небиар® и не влияет на уровень глюкозы в крови, все-таки он может маскировать такие симптомы гипогликемии как тахикардия и усиленное сердцебиение;
- г) 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:

- а) гликозиды группы наперстянки – замедляется АВ-проводимость, однако клинические исследования указаний по этому взаимодействию не дали. Небиволол не влияет на кинетику дигоксина;
- б) антагонисты кальция типа дигидропиридина (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин) – повышается риск артериальной

гипотензии, а у больных с сердечной недостаточностью может ухудшиться насосная функция желудочков;

в) антипсихотические, антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, барбитураты, производные фенотиазина) – может повышаться антигипертензивное действие (принцип добавления эффектов);

г) нестероидные противовоспалительные средства – не влияют на антигипертензивное действие Небиара;

д) симпатомиметики – могут противодействовать антигипертензивному действию β -адреноблокаторов. Действующие вещества с β -адренергическим действием могут привести к беспрепятственной α -адренергической активности симпатомиметиков с наличием как α -, так и β -адренергических эффектов (опасность развития артериальной гипертензии, тяжелой брадикардии и сердечной блокады).

Взаимодействия, обусловленные фармакокинетикой препарата:

- поскольку в процессе метаболизма небиволола принимает участие изофермент CYP2D6, совместное применение препаратов, 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, если Небиар® применять во время еды, а антацидное средство – между приемами пищи, эти препараты 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 β -адренорецепторов являются следующие предупреждения и меры предосторожности.

Поддержание блокады β -адренорецепторов уменьшает риск нарушений сердечного ритма во время введения в наркоз и интубации. При подготовке к хирургическому вмешательству применение блокаторов β -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.

Как правило, пациентам с нелеченной хронической сердечной недостаточностью блокаторы β -адренорецепторов не следует назначать, пока их состояние не станет стабильным. Прекращать терапию блокаторами β -адренорецепторов пациентам, которые имеют ишемическую болезнь сердца, следует постепенно, то есть в течение 1–2 недель. В случае необходимости, чтобы предотвратить обострение заболевания, рекомендуется одновременно начинать лечение препаратом-заместителем. Блокаторы β -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 β -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 атриовентрикулярной блокадой I степени в связи с негативным влиянием блокаторов β -адренорецепторов на проводимость; в) больных стенокардией Принцметалла вследствие беспрепятственной

вазоконстрикции коронарных артерий, опосредованной через α -адренорецепторы: блокаторы β -адренорецепторов могут увеличивать частоту и продолжительность 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.

Небиар® не влияет на содержание глюкозы в крови у больных сахарным диабетом. Несмотря на это, необходимо быть осторожным при его применении для лечения больных этой категории, поскольку небиволол может маскировать некоторые симптомы гипогликемии, например тахикардию и усиленное сердцебиение. Блокаторы β -адренорецепторов могут маскировать симптомы тахикардии при гиперфункции щитовидной железы. При внезапном прекращении терапии эти симптомы могут усилиться. Пациентам с обструктивными заболеваниями дыхательных путей блокаторы β -адренорецепторов следует применять с осторожностью, потому что может усилиться констрикция дыхательных путей.

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

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

Препарат содержит лактозы моногидрат, поэтому его не следует принимать больным с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом в организме лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Применение в период беременности и кормления грудью.

Беременность. Фармакологические эффекты небиволола могут негативно повлиять на течение беременности, плод и младенца, поэтому его следует применять только тогда, когда польза от применения превышает потенциальный риск для плода. Если лечение небивололом необходимо, следует проводить наблюдения за маточно-плацентарным кровообращением и за ростом плода. При подтверждении негативного воздействия необходимо рассмотреть вопрос о лечении альтернативными препаратами. За младенцем нужно тщательно наблюдать и иметь в виду, что таких симптомов как гипогликемия и брадикардия можно ожидать в течение первых 3 суток.

Период лактации. Неизвестно, выводится небиволол в грудное молоко. Исследования у животных показали, что небиволол выводится в грудное молоко. Большинство бета-блокаторов, особенно липофильные соединения типа небиволола, проникают в грудное молоко, хотя и в разной степени. Поэтому во время лечения небивололом кормить грудью не рекомендуется.

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

Соответствующих исследований не проводили. Исследования по фармакодинамике показали, что небиволол не влияет на психомоторную функцию. Однако следует учитывать, что иногда возможны головокружение и чувство усталости.

Способ применения и дозы.

Эссенциальная артериальная гипертензия.

Взрослым пациентам принимать 1 таблетку Небиар® (5 мг небиволола) в сутки, по возможности в одно и то же время. Препарат 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. Небиар® можно применять как для 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 препарата таким пациентам ограничен, поэтому небиволол противопоказан.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет). Для этой группы больных рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг в сутки, а в случае необходимости ее можно увеличить до 5 мг. Из-за недостаточного опыта применения препарата пациентам старше 75 лет его применение требует осторожности и тщательного контроля.

Хроническая сердечная недостаточность.

Лечение хронической сердечной недостаточности следует начинать с медленного титрования дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Таким больным следует назначать препарат в случае, если наблюдается хроническая сердечная недостаточность без эпизодов ее острой декомпенсации в течение последних 6 недель. Врач должен иметь 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 лекарства в течение последних 2 недель, прежде чем начнется их лечения Небиаром. Исходное титрование 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 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 больной 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, нарушение проводимости миокарда, а также усиление симптомов сердечной недостаточности). Появление побочных реакций может привести к тому, что не всех пациентов можно лечить высокими рекомендованными дозами. В случае необходимости уже достигнутой дозу можно поэтапно вновь уменьшить или вновь к ней вернуться. При усилении симптомов сердечной недостаточности или при непереносимости препарата в фазе его титрования дозу небиволола рекомендуется сначала уменьшить или, в случае необходимости, немедленно отменить препарат (при появлении тяжелой гипотензии, усилении симптомов сердечной недостаточности с острым отеком легких, при появлении кардиогенного шока, симптоматической брадикардии или АВ-блокады). Лечение небивололом не следует прекращать внезапно, так как это может привести к усилению симптомов сердечной недостаточности. Если отмена препарата необходима, то дозу следует поэтапно уменьшить до двух раз в неделю. Как правило, лечение хронической сердечной недостаточности небивололом является длительным.

Пациенты с почечной недостаточностью. Поскольку титрования дозы до максимально переносимой происходит индивидуально, ее коррекция при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести не требуется. Опыта применения препарата больным тяжелой почечной недостаточностью (уровень креатинина сыворотки ≥ 250 мкмоль/л) нет, поэтому применение небиволола таким больным не рекомендуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Больным с печеночной недостаточностью применение небиволола противопоказано через ограниченный опыт применения.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет). Поскольку титрования дозы до максимально переносимой происходит индивидуально, ее коррекция у лиц пожилого возраста не требуется.

Дети.

Исследования по применению препарата детям и подросткам не проводились, поэтому для этой возрастной группы препарат не рекомендуется.

Передозировка.

Данных о случаях передозировки небиволола нет.

При передозировке β -адреноблокаторов наблюдаются: брадикардия, артериальная гипотензия, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность. Лечение передозировки: промывание желудка, назначение активированного угля и слабительных средств. Искусственная вентиляция легких также может потребоваться. Рекомендуется контроль за уровнем глюкозы в крови. В случае необходимости проводить интенсивную терапию в условиях стационара: при брадикардии и повышенной ваготонии – введение атропина или

метилатропину, при гипотензии и шока – введение плазмозаменителей и катехоламинов. Бета-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/ч. В экстремальных случаях резистентной к терапии брадикардии можно подключить искусственный водитель 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.

| <i>Система органов</i> | <i>Часто (≥ 1/100 до <1/10)</i> | <i>Редко (≥ 1/1000 до <1/100)</i> | <i>Очень редко (≥ 1/10000)</i> | <i>Частота неизвестна</i> |
|------------------------------------|---|--|------------------------------------|--|
| Со стороны иммунной системы | | | | Ангioneвротический отек, гиперчувствительность |
| Со стороны психики | | Ночные кошмары, депрессия | | |
| Со стороны нервной системы | Головная боль, головокружение, парестезии | | Синкопе | |
| Со стороны органов зрения | | Нарушение зрения | | |
| Со стороны сердца | | Брадикардия, сердечная недостаточность, замедление АВ-проводимости/ АВ-блокада | | |
| Со стороны сосудов | | Артериальная гипотензия, усиление перемежающейся хромоты | | |
| Со стороны дыхательных путей | Одышка | Бронхоспазм | | |
| Со стороны пищеварительного тракта | Запор, тошнота, диарея | Диспепсия, метеоризм, рвота | | |
| Со стороны кожи | | Зуд, эритематозная кожная сыпь | Усиление псориаза | Крапивница |

| | | | | |
|-------------------------------|--------------------------------|------------|--|--|
| Со стороны половых органов | | Импотенция | | |
| Расстройства общего характера | Повышенная утомляемость, отеки | | | |

Кроме этого, сообщалось о таких побочных реакциях, вызванных некоторыми β -адреноблокаторами: галлюцинации, психозы, спутанность сознания, охлаждение/ цианоз конечностей, синдром Рейно, сухость глаз и окуло-мукокутанная токсичность по практололовому типу.

Хроническая сердечная недостаточность.

Сведения о побочных реакциях у пациентов с сердечной недостаточностью были получены во время плацебо-контролируемых клинических исследований, в ходе которых 1067 больных получали небиволол и 1061 больной – плацебо. Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщали пациенты, которые получали небиволол, были брадикардия и головокружение.

Побочные реакции, хотя бы потенциально связаны с применением препарата, и такие, которые рассматривались как характерные и значимые при лечении хронической сердечной недостаточности:

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

Срок годности. 3 года от даты изготовления in bulk.

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере. 3 блистера по 10 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат» (производство из продукции in bulk фирмы-производителя АКТАВИС ЛТД, Мальта, фирмы-производителя «Балканфарма-Дупница» АД, Болгария)

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.

Заявитель. ООО «АТЕРЕРИУМ ЛТД».

Местонахождение заявителя и/или представителя заявителя.

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.

