

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5
(NEBILET® PLUS 5/12.5)

Склад:

діючі речовини: небіволол, гідрохлоротіазид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить небівололу (у вигляді небівололу гідрохлориду) 5 мг та гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

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

оболонка: гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, макроголу стеарат, титану діоксид (Е 171), кармінова кислота (Е 120).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: майже рожеві, круглі, трохи двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «5/12,5» з одного боку та рискою з іншого. Риска для поділу призначена лише для розламування таблетки з метою полегшити ковтання, а не для поділу таблетки на рівні дози.

Фармакотерапевтична група.

Селективні блокатори бета-адренорецепторів із тіазидними діуретиками.

Код АТХ C07B B12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Небілет® Плюс 5/12,5 є комбінацією небівололу, селективного антагоніста бета-рецепторів, та гідрохлоротіазиду, тіазидного діуретика. Комбінація цих інгредієнтів має адитивний антигіпертензивний ефект та знижує артеріальний тиск до більшого ступеня, ніж окремі компоненти.

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

- небіволол є конкурентним селективним блокатором β_1 -адренорецепторів: цей ефект має SRRR-енантіомер (D-енантіомер);
- він має м'які вазодилатуючі властивості внаслідок взаємодії з L-аргініном/оксидом азоту.

При одноразовому і повторному застосуванні небівололу знижується частота серцевих скорочень та артеріального тиску у стані спокою і при навантаженні як у пацієнтів із нормальним артеріальним тиском, так і в пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Антигіпертензивний ефект при довготривалому лікуванні зберігається.

У терапевтичних дозах небіволол позбавлений α -адренергічного антагонізму.

Протягом короткочасного та тривалого лікування небівололом у хворих з артеріальною гіпертензією знижується системний судинний опір. Незважаючи на зниження частоти серцевих скорочень, зменшення серцевого викиду в стані спокою та при навантаженні може бути обмежене через збільшення ударного об'єму. Клінічне значення цієї гемодинамічної різниці порівняно з такою при застосуванні інших блокаторів β_1 -адренорецепторів ще недостатньо вивчене.

У хворих із артеріальною гіпертензією небіволол підвищує реакцію судин на ацетилхолін, опосередковану монооксидом азоту; у пацієнтів із дисфункцією

ендотелію ця реакція знижена.

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

Гідрохлоротіазид є тіазидним діуретиком. Тіазиди впливають на ниркові тубулярні механізми реабсорбції електролітів, безпосередньо підвищуючи виведення натрію та хлориду у приблизно рівних кількостях. Діуретична дія гідрохлоротіазиду зменшує об'єм плазми, підвищує активність реніну плазми та збільшує секрецію альдостерону з подальшим зростанням втрат калію та бікарбонату з сечею та зниженням рівня калію у сироватці. При застосуванні гідрохлоротіазиду діурез настає приблизно через 2 години, а пік ефекту досягається приблизно через 4 години після прийому препарату, тоді як дія триває протягом приблизно 6–12 годин.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ). Наявні дані епідеміологічних досліджень показали зв'язок між сукупною дозою гідрохлоротіазиду та розвитком НМРШ. Одне дослідження охоплювало 71533 пацієнтів із базальноклітинною карциномою (БКК) та 8629 пацієнтів із плоскоклітинною карциномою (ПКК), які порівнювалися з 1430833 та 172462 учасниками груп контролю відповідно. Застосування високих доз гідрохлоротіазиду (сукупно ≥ 50000 мг) пов'язувалося зі скоригованим співвідношенням шансів (СШ) 1,29 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,23–1,35) для БКК і 3,98 (95 % ДІ: 3,68–4,31) для ПКК. Чіткий взаємозв'язок між сукупною дозою та відповіддю організму спостерігався як для БКК, так і для ПКК. Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губи (ПКК) та дією гідрохлоротіазиду: 633 пацієнти з раком губи порівнювались із 63067 учасниками контрольної групи з використанням стратегії вибірки з урахуванням ризику. Було продемонстровано взаємозв'язок між сукупною дозою та реакцією: скориговане СШ становило 2,1 (95 % ДІ: 1,7–2,6), що збільшувалося до СШ 3,9 (3,0–4,9) при застосуванні високих доз (~ 25000 мг) і СШ 7,7 (5,7–10,5) при найвищій сукупній дозі (~ 100000 мг) (див. також розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Сумісне застосування небівололу та гідрохлоротіазиду не впливає на біодоступність кожної з діючих речовин. Комбінована таблетка біоеквівалентна сумісному застосуванню окремих компонентів.

Небіволол.

Всмоктування.

Після перорального прийому відбувається швидке всмоктування обох енантіомерів небівололу. На всмоктування небівололу їжа не впливає; небіволол можна приймати незалежно від прийому їжі.

Біодоступність перорально введеного небівололу становить у середньому 12 % у пацієнтів зі швидким метаболізмом та є майже повною у пацієнтів із повільним метаболізмом. У рівноважному стані та при однаковому рівні доз пікова концентрація незмінененого небівололу в плазмі приблизно у 23 рази вища у пацієнтів із повільним метаболізмом, ніж у пацієнтів зі швидким метаболізмом. Якщо ж враховувати незмінений препарат та активні метаболіти, різниця пікових концентрацій у плазмі становить 1,3–1,4 раза. Зважаючи на різницю швидкості метаболізації, дозування небівололу завжди потрібно встановлювати відповідно до індивідуальних потреб пацієнта: у такому разі пацієнти з повільною метаболізацією можуть потребувати нижчих доз.

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

Розподіл.

У плазмі обидва енантіомери небівололу зв'язуються переважно з альбуміном. Зв'язування з білком плазми становить 98,1 % для SRRR-небівололу та 97,9 % для RSSS-небівололу.

Біотрансформація.

Небіволол метаболізується значною мірою, частково – до активних гідроксиметаболітів. Небіволол метаболізується шляхом аліциклічного та ароматичного гідроксилування, N-деалкілування та глюкуронідації; крім того, утворюються глюкуроніди гідроксиметаболітів. Метаболізм небівололу шляхом ароматичного гідроксилування залежить від генетичного окислювального поліморфізму CYP2D6.

Виведення.

У пацієнтів зі швидким метаболізмом період напіввиведення енантіомерів небівололу становить приблизно 10 годин. У пацієнтів із повільним метаболізмом він у 3–5 разів триваліший. У пацієнтів зі швидким метаболізмом рівні RSSS-енантіомера у плазмі дещо вищі, ніж для SRRR-енантіомера. У пацієнтів із повільним метаболізмом ця різниця збільшується. У пацієнтів зі швидким метаболізмом період напіввиведення гідроксиметаболітів обох енантіомерів становить у середньому 24 години, а у пацієнтів із повільним метаболізмом – пролонгується майже вдвічі.

Рівноважні рівні у плазмі у більшості пацієнтів (зі швидким метаболізмом) досягаються протягом 24 годин для небівололу та через декілька днів – для гідроксиметаболітів.

Через один тиждень після застосування 38 % дози виводиться із сечею та 48 % – з калом. Виведення незміненого небівололу із сечею становить менше 0,5 % від дози.

Гідрохлоротіазид.

Всмоктування.

Гідрохлоротіазид добре всмоктується (від 65 до 75 %) після перорального застосування. Концентрації у плазмі лінійно залежать від прийнятої дози. Всмоктування гідрохлоротіазиду залежить від часу проходження через кишечник: зростає, коли час кишкового транзиту повільний, наприклад, при застосуванні з їжею. При відстеженні рівня в плазмі протягом принаймні 24 годин період напіввиведення з плазми варіював від 5,6 до 14,8 години, а пікові концентрації в плазмі досягалися протягом 1–5 годин після прийому препарату.

Розподіл.

Гідрохлоротіазид зв'язується з білком плазми на 68 %, та його дійсний об'єм розподілу становить 0,83–1,14 л/кг. Гідрохлоротіазид проходить крізь плаценту, але не крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Біотрансформація.

Метаболізм гідрохлоротіазиду дуже низький. Майже весь гідрохлоротіазид виводиться із сечею у незміненому стані.

Виведення.

Гідрохлоротіазид виводиться переважно нирками. Через 3–6 годин після перорального застосування більше 95 % гідрохлоротіазиду виявляється у сечі у незміненому вигляді. У пацієнтів із захворюванням нирок концентрація гідрохлоротіазиду в плазмі підвищена, а період напіввиведення подовжується.

Доклінічні дані з безпеки.

Доклінічні дані з безпеки комбінації небівололу та гідрохлоротіазиду не виявили особливої небезпеки для людини. Це встановлено на підставі традиційних досліджень фармакологічної безпеки, токсичності при багаторазовому прийомі, генотоксичності та канцерогенного потенціалу окремих компонентів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії.

Лікарський засіб з фіксованою комбінацією Небілет® Плюс 5/12,5 показаний пацієнтам, у яких артеріальний тиск належним чином контролюється сумісним застосуванням 5 мг небівололу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад»;

- підвищена чутливість до інших речовин – похідних сульфонамідів (оскільки гідрохлоротіазид є похідним сульфонамідів);
- печінкова недостатність або порушення функції печінки;
- анурія, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв);
- гостра серцева недостатність, кардіогенний шок або епізоди декомпенсованої серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення препаратів із позитивним інотропним ефектом;
- синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоатріальна блокада;
- атріовентрикулярна блокада другого та третього ступеня (без імплантованого водія ритму);
- брадикардія (до початку лікування частота серцевих скорочень менше 60 ударів/хв);
- артеріальна гіпотензія (систолический артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст.);
- тяжкі порушення периферичного кровообігу;
- бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі;
- нелікована феохромоцитома;
- метаболічний ацидоз;
- резистентна гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіпонатріємія та симптоматична гіперурикемія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.

Небіволлол.

Нижчезазначені взаємодії стосуються антагоністів бета-адренергічних рецепторів загалом.

Комбінації, що не рекомендуються.

Антиаритмічні препарати I класу (хінідин, гідрохінідин, цибензолін, флекаїнід, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропafenон). Може посилюватися вплив на час атріовентрикулярної провідності та зростати негативний інотропний ефект (див. розділ «Особливості застосування»).

Блокатори кальцієвих каналів типу верапамілу/дилтіазему. Негативний вплив на скорочуваність та атріовентрикулярну провідність. Внутрішньовенне введення верапамілу пацієнтам, які лікуються бета-блокаторами, може призводити до тяжкої гіпотензії та атріовентрикулярної блокади (див. розділ «Особливості застосування»).

Антигіпертензивні засоби центральної дії (клонідин, гуанфацин, моксонідин, метилдопа, рилменідин). Одночасне застосування антигіпертензивних засобів центральної дії може погіршити серцеву недостатність через зниження центрального симпатичного тону (зменшення частоти серцевих скорочень та серцевого викиду, вазодилатація) (див. розділ «Особливості застосування»). Раптова відміна, особливо перед припиненням застосування бета-блокаторів, може підвищувати ризик «рикошетної» гіпертензії.

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.

Антиаритмічні препарати III класу (аміодарон). Може потенціюватися вплив на час атріовентрикулярної провідності.

Анестетики – летючі галогени. Одночасне застосування блокаторів бета-адренергічних рецепторів та анестетиків може послабляти рефлекторну тахікардію та підвищувати ризик артеріальної гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування»). Як загальне правило, слід уникати раптової відміни лікування бета-блокаторами. Необхідно поінформувати анестезіолога, якщо пацієнт отримує Небілет® Плюс 5/12,5.

Інсулін та пероральні антидіабетичні препарати. Хоча небіволлол не впливає на рівень глюкози, одночасне застосування може маскувати певні симптоми гіпоглікемії (часте серцебиття, тахікардію).

Баклофен (антиспазматичний засіб), аміфостин (додатковий засіб при лікуванні протипухлинними лікарськими засобами). Одночасне застосування з антигіпертензивними засобами може значно знижувати артеріальний тиск, тому дозу антигіпертензивного засобу потрібно відповідно відкоригувати.

Комбінації, які слід враховувати.

Глікозиди дигіталісу. Одночасне застосування може підвищувати час атріовентрикулярної провідності. Клінічні випробування небівололу не продемонстрували жодних клінічних проявів взаємодії. Небіволол не впливає на кінетику дигоксину.

Антагоністи кальцію дигідропіридинового типу (амлодипін, фелодипін, лацидипін, ніфедипін, нікардипін, німодипін, нітрендипін). Одночасне застосування може підвищувати ризик артеріальної гіпотензії; не можна виключити збільшення ризику подальшого погіршення насосної функції шлуночків у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Антипсихотичні засоби, антидепресанти (трициклічні засоби, барбітурати та фенотіазини). Одночасне застосування може підвищувати гіпотензивний ефект бета-блокаторів (адитивний ефект).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Не впливають на ефект зниження небівололом тиску крові.

Симпатоміметичні засоби. Одночасне застосування може протидіяти ефекту блокаторів бета-адренорецепторів. Бета-адренергічні засоби можуть призводити до нерезистентної альфа-адренергічної активності симпатоміметичних засобів як із альфа-, так і з бета-адренергічними ефектами (ризик артеріальної гіпертензії, тяжкої брадикардії та серцевої блокади).

Гідрохлоротіазид.

Потенційні взаємодії, що стосуються гідрохлоротіазиду.

Одночасне застосування не рекомендується.

Літій. Тіазиди зменшують ренальний кліренс літію, відповідно, при одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом ризик токсичності літію може зростати. Тому застосування препарату Небілет® Плюс 5/12,5 у комбінації з літієм не рекомендується. Якщо ж застосування такої комбінації визнано необхідним, рекомендується ретельний моніторинг рівня літію у сироватці.

Лікарські засоби, що впливають на рівень калію. Властивий гідрохлоротіазиду ефект зниження вмісту калію може посилитись при сумісному застосуванні інших лікарських засобів, з якими пов'язана втрата калію та гіпокаліємія (наприклад, інші калійуретичні діуретики, проносні засоби, кортикостероїди, АКТГ, амфотерицин, карбеноксолон, пеніцилін G натрію або похідні саліцилової кислоти). Тому таке сумісне застосування не рекомендується.

Сумісне застосування, що потребує обережності.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). НПЗЗ (наприклад ацетилсаліцилова кислота (> 3 г/день), інгібітори ЦОГ-2 та неселективні НПЗЗ) можуть знижувати антигіпертензивний ефект тіазидних діуретиків.

Солі кальцію. Тіазидні діуретики можуть підвищувати рівні кальцію сироватки внаслідок зниження екскреції. Якщо необхідно призначити кальцієві добавки, слід контролювати рівні кальцію у сироватці та коригувати їх відповідним чином.

Глікозиди дигіталісу. Гіпокаліємія або гіпомагніємія, обумовлені тіазидами, можуть спричиняти появу серцевих аритмій, викликаних дигіталісом.

Лікарські засоби, на які впливають зміни вмісту калію сироватки. Рекомендується періодичний моніторинг сироваткового калію та ЕКГ, коли Небілет® Плюс 5/12,5 застосовують із лікарськими засобами, на які впливають зміни вмісту калію сироватки (наприклад, глікозиди дигіталісу та антиаритмічні препарати), та з нижченаведеними препаратами, що викликають *torsades de pointes* (шлуночкову тахікардію) (включно із деякими антиаритмічними засобами), оскільки гіпокаліємія є сприятливим фактором для *torsades de pointes* (шлуночкової тахікардії):

- антиаритмічні препарати Іа класу (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати ІІІ класу (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі антипсихотичні засоби (наприклад тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін внутрішньовенно).

Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад тубокурарин). Гідрохлоротіазид може потенціювати ефект недеполяризуючих релаксантів

скелетних м'язів.

Антидіабетичні лікарські засоби (пероральні препарати та інсулін). Лікування тіазидом може впливати на толерантність до глюкози. Може бути потрібна корекція дозування антидіабетичного препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Метформін. Метформін слід застосовувати з обережністю у зв'язку з ризиком лактоацидозу, викликаного можливим ураженням функції нирок, що пов'язане із застосуванням гідрохлоротіазиду.

Бета-блокатори та діазоксид. Тіазиди можуть посилювати гіперглікемічний ефект бета-блокаторів, відмінних від небівололу, та діазоксиду.

Пресорні аміни (наприклад норадреналін). Ефект пресорних амінів може знижуватись.

Лікарські засоби, що застосовуються для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон, алопуринол). Може бути необхідна корекція дозувань лікарських засобів, що зменшують рівень сечової кислоти, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти у сироватці. Може бути необхідне підвищення дози пробенециду або сульфінпіразону. Сумісне застосування тіазиду може збільшувати частоту виникнення реакцій гіперчутливості на алопуринол.

Амантадин. Тіазиди можуть підвищувати ризик побічних ефектів, що викликані амантадином.

Саліцилати. У разі застосування високих доз саліцилатів гідрохлоротіазид може посилювати їхній токсичний вплив на центральну нервову систему.

Циклоспорин. Сумісне лікування із циклоспорином може підвищувати ризик гіперурикемії та ускладнень типу подагри.

Йодовмісні контрастні речовини. У разі дегідратації, викликані діуретиком, існує підвищений ризик гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах препаратів йоду. Перед застосуванням слід провести регідратацію пацієнта.

Потенційні взаємодії, що обумовлені як небівололом, так і гідрохлоротіазидом.

Сумісне застосування, яке необхідно брати до уваги.

Інші антигіпертензивні препарати. При сумісному лікуванні з іншими антигіпертензивними препаратами можуть виникати адитивні гіпотензивні ефекти або потенціювання їхньої дії.

Антипсихотичні засоби, трициклічні антидепресанти, барбітурати, наркотичні препарати та алкоголь. Сумісне застосування препарату Небілет® Плюс 5/12,5 із цими лікарськими засобами може посилювати гіпотензивний ефект та/або призводити до постуральної гіпотензії.

Фармакокінетичні взаємодії.

Небіволол.

Оскільки до метаболізму небівололу залучений ізофермент CYP2D6, сумісне застосування із субстанціями, що інгібують цей фермент, зокрема з пароксетином, флуоксетином, тіоридазином та хінідином, може призводити до підвищення рівнів небівололу в плазмі при підвищеному ризику надмірної брадикардії та побічних ефектів.

Одночасне застосування циметидину підвищує рівні небівололу в плазмі без зміни клінічного ефекту. Сумісне застосування ранітидину не впливає на фармакокінетику небівололу. Якщо Небілет® Плюс 5/12,5 приймають із їжею, а антацид – між прийомами їжі, можна призначати обидва препарати.

Комбінування небівололу з нікардипіном дещо підвищує рівні обох препаратів у плазмі без зміни клінічного ефекту. Сумісне застосування алкоголю, фурсеміду або гідрохлоротіазиду не впливає на фармакокінетику небівололу. Небіволол не впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку варфарину.

Гідрохлоротіазид.

Всмоктування гідрохлоротіазиду порушується у присутності аніонообмінних смол (наприклад смоли холестираміну та холестиполу).

Цитотоксичні засоби. При сумісному застосуванні гідрохлоротіазиду та цитотоксичних засобів (наприклад циклофосфаміду, фторурацилу, метотрексату) слід очікувати підвищення токсичності щодо кісткового мозку (зокрема розвитку гранулоцитопенії).

Особливості застосування.

Усі застереження стосовно кожного компонента окремо, як зазначено нижче, повинні також застосовуватися і до лікарського засобу з фіксованою

комбінацією Небілет® Плюс 5/12,5. Див. також розділ «Побічні реакції».

Небіволол.

Нижчезазначені застереження та запобіжні заходи стосуються блокаторів бета-адренорецепторів загалом.

Анестезія. Продовження бета-блокади знижує ризик аритмій при вступному наркозі та інтубації. Якщо при підготовці до операції бета-блокаду припиняють, застосування блокатора бета-адренорецепторів слід відмінити щонайменше за 24 години до цього.

Слід дотримуватись обережності для деяких анестетиків, що викликають депресію міокарда.

Пацієнта можна захистити від вагусних реакцій шляхом внутрішньовенного введення атропіну.

Серцево-судинні порушення. Загалом блокатори бета-адренорецепторів не слід застосовувати пацієнтам із нелікованою застійною серцевою недостатністю (ЗСН), якщо тільки їхній стан не було стабілізовано.

Пацієнтам з ішемічною хворобою серця лікування блокаторами бета-адренорецепторів слід припиняти поступово, тобто протягом 1–2 тижнів. За необхідності одночасно слід розпочати замісну терапію для попередження загострення стенокардії.

Антагоністи бета-адренергічних рецепторів можуть викликати брадикардію: якщо частота пульсу падає нижче 50–55 уд/хв у спокої та/або у пацієнта присутні симптоми, що вказують на брадикардію, дозування слід зменшити.

Антагоністи бета-адренергічних рецепторів слід застосовувати з обережністю:

- пацієнтам із порушеннями периферичного кровообігу (хвороба Рейно або синдром переміжної кульгавості), оскільки може виникати загострення цих порушень;
- пацієнтам із атріовентрикулярною блокадою першого ступеня у зв'язку з негативним впливом бета-блокаторів на час провідності;
- пацієнтам зі стенокардією Принцметала у зв'язку зі спазмом коронарних артерій, що зумовлений активізацією альфа-рецепторів на фоні блокади бета-рецепторів: блокатори бета-адренорецепторів можуть підвищувати кількість і тривалість нападів стенокардії.

Загалом не рекомендується комбінація небівололу із блокаторами кальцієвих каналів типу верапамілу та дилтіазему з антиаритмічними препаратами I класу та з антигіпертензивними засобами центральної дії, для детальної інформації див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Метаболічні/ендокринні порушення. Небіволол не впливає на рівні глюкози у діабетиків. Однак для пацієнтів із цукровим діабетом необхідна обережність, оскільки небіволол може маскувати певні симптоми гіпоглікемії (тахікардію, часте серцебиття).

Блокатори бета-адренорецепторів можуть маскувати симптоми тахікардії при гіпертиреозі. Раптова відміна може посилювати симптоми.

Респіраторні порушення. Пацієнтам із хронічними обструктивними легеневидами порушеннями антагоністи бета-адренергічних рецепторів слід застосовувати з обережністю, оскільки обструкція дихальних шляхів може загостритись.

Інші. Пацієнтам із псоріазом в анамнезі слід застосовувати антагоністи бета-адренергічних рецепторів тільки після ретельної оцінки доцільності.

Антагоністи бета-адренергічних рецепторів можуть збільшувати чутливість до алергенів та тяжкість анафілактичних реакцій.

Гідрохлоротіазид.

Ниркові порушення. Максимальної користі від застосування тіазидних діуретиків можна очікувати лише за відсутності порушень функції нирок. У пацієнтів із хворобою нирок тіазиди можуть посилювати азотемію. У пацієнтів із порушеною функцією нирок можуть розвинути кумулятивні ефекти цієї діючої речовини. За очевидного прогресування порушення функції нирок, що проявляється зростанням небілкового азоту, необхідна ретельна переоцінка терапії щодо питання відміни діуретика.

Метаболічні та ендокринні ефекти. Терапія тіазидами може порушувати толерантність до глюкози. Може бути потрібне регулювання дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних препаратів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Протягом терапії тіазидом може проявитися латентний цукровий діабет.

Із терапією тіазидними діуретиками пов'язане підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів. Терапія тіазидами у деяких пацієнтів може прискорювати

гіперурикемію та/або подагру.

Порушення балансу електролітів. Як і для будь-якого пацієнта, який отримує терапію діуретиками, слід із відповідною періодичністю проводити визначення електролітів сироватки.

Тіазиди, включно із гідрохлоротіазидом, можуть викликати порушення балансу рідини або електролітів (гіпокаліємія, гіпонатріємія та гіпохлоремічний алкалоз). Застережливими ознаками порушення балансу рідини або електролітів є сухість у роті, спрага, слабкість, летаргія, сонливість, збудження, біль або судоми м'язів, м'язова втома, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія та шлунково-кишкові порушення, такі як нудота або блювання.

Ризик гіпокаліємії найвищий у пацієнтів із цирозом печінки, у пацієнтів зі швидким діурезом, у пацієнтів із недостатнім пероральним надходженням електролітів та у пацієнтів, які отримують одночасну терапію кортикостероїдами або АКТГ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Особливо високий ризик гіпокаліємії існує у пацієнтів із синдромом пролонгації QT, уродженим або ятрогенним. Гіпокаліємія підвищує кардіотоксичність глікозидів дигіталісу та ризик серцевої аритмії. Для пацієнтів із ризиком гіпокаліємії показаний частіший моніторинг калію плазми, починаючи з першого тижня початку терапії.

За спекотної погоди у пацієнтів, схильних до набряків, може виникати гіпонатріємія розведення. Дефіцит хлору, як правило, є слабким і зазвичай не потребує лікування.

Тіазиди можуть зменшувати виведення кальцію із сечею та можуть викликати періодичне та незначне підвищення кальцію сироватки за відсутності встановлених порушень метаболізму кальцію. Значна гіперкальціємія може бути проявом прихованого гіперпаратиреоїдизму. Перед проведенням аналізу на паратиреоїдну функцію застосування тіазидів слід припинити.

Показано, що тіазиди підвищують виведення магнію із сечею, що може призвести до гіпомагніємії.

Червоний вовчак. Повідомлялось, що при застосуванні тіазидів відбувається загострення або активація системного червоного вовчака.

Антидопінговий тест. Гідрохлоротіазид, що міститься у цьому препараті, може призводити до позитивного результату антидопінгового тесту.

Інше. У пацієнтів із алергією або бронхіальною астмою в анамнезі чи без такого можуть виникати реакції чутливості.

Зрідка у зв'язку з тіазидними діуретиками повідомляли про реакції фоточутливості (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо при лікуванні виникають реакції фоточутливості, рекомендується припинити терапію. Якщо визнано необхідним поновити лікування, рекомендується захищати відповідні поверхні від сонячного або штучного УФ-світла.

Йод, зв'язаний з білком. Тіазиди можуть зменшувати рівні зв'язаного з білком йоду без ознак порушення з боку щитовидної залози.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ). У двох епідеміологічних дослідженнях, виконаних на основі даних датського національного реєстру онкологічних захворювань, зі збільшенням сукупної дози гідрохлоротіазиду спостерігалось підвищення ризику розвитку НМРШ (базальноклітинної карциноми (ББК) і плоскоклітинної карциноми (ПКК)). Фотосенсибілізуючі ефекти гідрохлоротіазиду можуть виступати як можливий механізм розвитку НМРШ.

Пацієнтам, які приймають гідрохлоротіазид, слід повідомити про ризик розвитку НМРШ і рекомендувати регулярно перевіряти свою шкіру на наявність будь-яких нових уражень та відразу сповіщати про будь-які підозрілі ураження шкіри. З метою мінімізації ризику виникнення раку шкіри пацієнтам слід рекомендувати такі можливі профілактичні заходи, як обмеження впливу сонячного світла й УФ-променів та належний захист у разі такого впливу. Підозрілі ураження шкіри слід негайно обстежити, у тому числі за допомогою гістологічних досліджень зразків, отриманих шляхом біопсії. У пацієнтів, які в минулому перенесли НМРШ, також може виникнути необхідність перегляду застосування гідрохлоротіазиду (див. також розділ «Побічні реакції»).

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома. Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонамиду, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторну міопію та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в очах і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату.

Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарського засобу. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, є необхідність в оперативному медикаментозному або

хірургічному методі лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукомиможє бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.
Комбінація небіволол/гідрохлоротіазид.

Крім застережень, що стосуються монокомпонентів, нижчезазначене твердження стосується безпосередньо препарату Небілет® Плюс 5/12,5.
Непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа, синдром зниженого всмоктування глюкози-галактози. Цей лікарський засіб містить лактозу. Пацієнти з рідкісними вродженими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або синдромом зниженого всмоктування глюкози-галактози не повинні застосовувати цей лікарський засіб.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг)/таблетку, вкриту плівковою оболонкою, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Відсутні достатні дані щодо застосування препарату Небілет® Плюс 5/12,5 вагітними жінками. Дослідження на тваринах двох окремих компонентів недостатні для встановлення впливу комбінації небівололу та гідрохлоротіазиду на репродуктивну функцію (див. доклінічні дані з безпеки).

Небіволол.

Для виявлення потенційного негативного впливу небівололу існує недостатньо даних про його застосування вагітними жінками. Однак небіволол має фармакологічні ефекти, що можуть виявляти небезпечний вплив на вагітність та/або плід/новонародженого. Загалом блокатори бета-адренорецепторів зменшують плацентарну перфузію, з чим пов'язані затримка зростання, внутрішньоутробна смерть, викидень або передчасні пологи. У плода /новонародженого можуть виникати побічні ефекти (наприклад гіпоглікемія та брадикардія). Якщо лікування блокаторами бета-адренорецепторів необхідне, бажано застосовувати селективні блокатори бета₁-адренорецепторів.

Небіволол не слід застосовувати протягом вагітності без нагальної потреби. Якщо лікування небівололом визнано необхідним, слід контролювати матково-плацентарний кровотік та зростання плода. У разі загрозливого впливу на перебіг вагітності або плід слід розглянути альтернативне лікування. Необхідно проводити ретельний моніторинг новонародженого. Симптоми гіпоглікемії та брадикардії слід очікувати у перші 3 дні.

Гідрохлоротіазид.

Досвід застосування гідрохлоротіазиду під час вагітності обмежений, особливо протягом першого триместру. Дослідження на тваринах є недостатніми.

Гідрохлоротіазид проходить крізь плаценту. З огляду на механізм фармакологічної дії гідрохлоротіазиду, його застосування у другому та третьому триместрах може погіршувати фетоплацентарну перфузію та викликати у плода й немовляти такі ефекти, як жовтяниця, порушення балансу електролітів і тромбоцитопенія.

Гідрохлоротіазид не слід застосовувати при гестаційному набряку, гестаційній гіпертензії або пізньому токсикозі вагітної у зв'язку з ризиком зменшення об'єму плазми та плацентарної гіпоперфузії без корисного впливу на перебіг хвороби.

Гідрохлоротіазид не слід застосовувати при есенціальній гіпертензії у вагітних жінок, за винятком рідкісних ситуацій, коли не можна застосовувати інше лікування.

Годування груддю.

Невідомо, чи виводиться небіволол у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показали, що небіволол виводиться у грудне молоко. Більшість бета-блокаторів, особливо ліпофільні сполуки типу небівололу та його активних метаболітів, проникають у грудне молоко, хоча і в різній мірі.

Гідрохлоротіазид виводиться у грудне молоко людини у невеликих кількостях. Високі дози тіазидів, що викликають інтенсивний діурез, можуть пригнічувати вироблення молока.

Застосування препарату Небілет® Плюс 5/12,5 протягом годування груддю не рекомендується. Якщо Небілет® Плюс 5/12,5 застосовують під час годування груддю, доза повинна бути якнайменшою.

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

Дослідження впливу на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводились. Однак при керуванні автотранспортом та роботі з іншими механізмами слід взяти до уваги, що при антигіпертензивній терапії можуть іноді виникати запаморочення та втомленість.

Спосіб застосування та дози.

Режим дозування.

Дорослі. Небілет® Плюс 5/12,5 показаний пацієнтам, у яких артеріальний тиск адекватно контролюється сумісним застосуванням 5 мг небівололу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду.

Дозування становить одну таблетку (5 мг/12,5 мг) на добу, бажано – в один і той самий час доби.

Хворі з нирковою недостатністю. Небілет® Плюс 5/12,5 протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (див. також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Хворі з печінковою недостатністю. Досвід застосування препарату пацієнтам із печінковою недостатністю або порушенням функції печінки обмежений, тому застосування лікарського засобу Небілет® Плюс 5/12,5 для таких пацієнтів протипоказане.

Хворі літнього віку. У зв'язку з обмеженим досвідом застосування препарату хворим віком від 75 років його застосування вимагає обережності та ретельного контролю.

Спосіб застосування.

Пероральне застосування.

Таблетки можна приймати під час їди.

Діти.

Ефективність і безпека застосування лікарського засобу Небілет® Плюс 5/12,5 дітям та підліткам (віком до 18 років) не досліджувались. Дані недоступні. Отже, застосування дітям та підліткам не рекомендується.

Передозування.

Симптоми.

Відсутні дані щодо передозування небівололом. Симптоми передозування бета-блокаторами: брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм та гостра серцева недостатність.

Із передозуванням гідрохлоротіазидом пов'язане електролітне виснаження (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) та дегідратація внаслідок надлишкового діурезу. Найпоширенішими ознаками та симптомами передозування гідрохлоротіазидом є нудота та сонливість. Гіпокаліємія може призводити до м'язових спазмів та/або серцевої аритмії, що пов'язана із одночасним застосуванням глікозидів дигіталісу або певних антиаритмічних препаратів.

Лікування.

У разі передозування або підвищеної чутливості за пацієнтом слід вести суворий нагляд в умовах інтенсивної терапії. Потрібно перевіряти рівень глюкози в крові. Слід часто проводити моніторинг сироваткових електролітів і креатиніну. Всмоктування будь-яких залишків препарату, що все ще наявні у шлунково-кишковому тракті, можна попередити шляхом промивання шлунка та застосування активованого вугілля і проносного засобу. Може бути потрібне штучне дихання. Брадикардію або масивні вагусні реакції слід лікувати введенням атропіну або метилатропіну.

Артеріальну гіпотензію та шок слід лікувати введенням плазми/плазмозамінників, а за необхідності - катехоламінів. Слід коригувати порушення балансу електролітів. Впливу бета-блокаторів можна протидіяти шляхом повільного внутрішньовенного введення ізопреналіну гідрохлориду, починаючи з

дозування 5 мкг/хвилину, або добутаміну, починаючи з дозування 2,5 мкг/хвилину, до отримання необхідного ефекту. У тяжких випадках, що важко піддаються лікуванню, ізопреналін можна поєднувати з дофаміном. Якщо і це не дає бажаного ефекту, можна розглянути внутрішньовенне введення 50–100 мкг/кг глюкагону. У разі потреби ін’єкцію слід повторити протягом однієї години, а потім (за необхідності) провести внутрішньовенну інфузію 70 мкг/кг/год глюкагону. У вкрай тяжких випадках брадикардії, що є резистентною до лікування, можна встановити штучний водій ритму.

Побічні реакції.

Побічні реакції наведено окремо для кожної діючої речовини.

Небіволол.

Побічні реакції при монотерапії небівололом, про які повідомлялося та які у більшості випадків були від слабого до середнього ступеня вираженості, наведено в таблиці нижче за системами органів та частотою виникнення.

Система органів	Часто (³ 1/100 – < 1/10)	Нечасто (³ 1/1000 – £ 1/100)	Дуже рідко (£ 1/10000)	Невідомо
Розлади з боку імунної системи				Ангіоне-вротичний набряк, гіперчут-ливість
Розлади з боку психіки		Нічні кошмари, депресія		
Розлади з боку нервової системи	Головний біль, запаморочення, парестезія		Непритомність	
Розлади з боку органів зору		Порушення зору		
Розлади з боку серця		Брадикардія, серцева недостатність, уповільнення АВ-провідності /АВ-блокада		
Розлади з боку судин		Артеріальна гіпотензія, посилення переміжної кульгавості		

Розлади з боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння	Задишка	Бронхоспазм		
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Запор, нудота, діарея	Диспепсія, метеоризм, блювання		
Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин		Свербіж, еритематозне висипання	Загострення псоріазу	Кропив'янка
Розлади з боку статевих органів і молочних залоз		Імпотенція		
Розлади загального характеру та реакції в місці введення	Втомлюваність, набряк			

Також повідомлялося про такі побічні реакції, спричинені деякими бета-адреноблокаторами: галюцинації, психози, дезорієнтація, похолодіння/ціаноз кінцівок, синдром Рейно, сухість очей і токсичність для слизової оболонки очей за типом практололу.

Гідрохлоротіазид.

При застосуванні гідрохлоротіазиду як монотерапії повідомляли про нижчезазначені побічні реакції.

Доброякісні, злоякісні та неідентифіковані новоутворення (у тому числі кісти та поліпи): частота невідома: немеланомний рак шкіри (НМРШ) (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинний рак).

НМРШ: на підставі доступних даних епідеміологічних досліджень виявлено зв'язок між сукупною дозою гідрохлоротіазиду та НМРШ (див. також розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, пригнічення кісткового мозку.

Розлади імунної системи: анафілактична реакція.

Розлади метаболізму та травлення: анорексія, дегідратація, подагра, цукровий діабет, метаболічний алкалоз, гіперурикемія, порушення балансу електролітів (у тому числі гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпохлоремія, гіперкальціємія), гіперглікемія, гіперамілаземія.

Психічні розлади: апатія, стан дезорієнтації, депресія, нервозність, збудженість, порушення сну.

Розлади нервової системи: судоми, зниження рівня свідомості, кома, головний біль, запаморочення, парестезія, парез.

Розлади з боку органів зору: частота невідома: хоріоїдний випіт, гостра міопія, гостра закритокутова глаукома. Ксантопсія, нечіткість зору, міопія (загострення), зменшення сльозовиділення.

Розлади з боку органів слуху та лабіринту: вертиго.

Серцеві розлади: серцеві аритмії, часте серцебиття.

Судинні розлади: ортостатична гіпотензія, тромбоз, емболія, шок.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади: респіраторний дистрес-синдром, пневмонія, інтерстиціальна хвороба легень, набряк легень.

Шлунково-кишкові розлади: сухість у роті, нудота, блювання, дискомфорт у шлунку, діарея, запор, біль у животі, паралітична непрохідність кишечника, метеоризм, сіаладеніт, панкреатит.

Гепатобіліарні розлади: холестатична жовтяниця, холецистит.

Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин: свербіж, пурпура, кропив'янка, реакція фоточутливості, висип, шкірний червоний вовчак, некротизований васкуліт, токсичний епідермальний некроліз.

М'язово-скелетні розлади, розлади з боку сполучної тканини та кісток: м'язові спазми, міалгія.

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи: ниркові порушення, гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит, глюкозурія.

Розлади з боку репродуктивної системи і молочних залоз: порушення ерекtilьної функції.

Загальні розлади та реакції в місці введення: астенія, пірексія, втомлюваність, спрага.

Лабораторні показники: зміни в електрокардіограмі, підвищення рівня холестерину крові, підвищення рівня тригліцеридів крові.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу відіграють важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користі та ризику лікарського засобу. Працівники галузі охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Спеціальні умови зберігання не вимагаються. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Блістери по 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою; по 1 або 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник.

Менаріні-Фон Хейден ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

Місцезнаходження заявника.

1, Авеню де ла Гар, Л-1611 Люксембург, Люксембург.