ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НЕБІАР® ПЛЮС

(NEBIAR PLUS)

Склад:

діючі речовини: небіволол, гідрохлортіазид;

1 таблетка містить небівололу (у формі небівололу гідрохлориду) — 5 мг; гідрохлортіазиду — 12,5 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; кислота лимонна, моногідрат; гіпромелоза (Е 15); полісорбат 80; целюлоза мікрокристалічна (РН 102); кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат;

суміш для покриття: Opadry® White 03A580004 (містить гіпромелозу (Е 464), титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколю (макроголу) стеарат; целюлозу мікрокристалічну [Е 460(i)]).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого чи майже білого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею, з логотипом «515» з одного боку і рискою — з другого.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори бета-адренорецепторів із тіазидними діуретиками. Код АТХ С07В В12.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Лікарський засіб Небіар® Плюс 5/12,5 є комбінацією небівололу, селективного антагоніста бета-рецепторів, та гідрохлортіазиду, 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:

- є конкурентним і селективним блокатором β_1-адренорецепторів: цей ефект має SRRR-

енантіомер (D-енантіомер);

- 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 з 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.

Гідрохлортіазид є тіазидним діуретиком. Тіазиди впливають на ниркові тубулярні механізми реабсорбції електролітів, безпосередньо підвищуючи виведення натрію та хлориду у приблизно рівних кількостях. Діуретична дія гідрохлортіазиду зменшує об’єм плазми крові, підвищує активність реніну плазми крові та збільшує секрецію альдостерону з подальшим зростанням втрат калію та бікарбонату з сечею і зниженням рівня калію у сироватці крові. При застосуванні гідрохлортіазиду 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 гідрохлортіазиду 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 гідрохлортіазиду (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 гідрохлортіазиду: 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 гідрохлортіазиду 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, тому 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 незміненого небівололу в плазмі крові 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 крові 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 крові, яка становить від 1 до 30 мг небівололу, пропорційна дозі. Вік пацієнта на фармакокінетику небівололу не впливає.

Розподіл

У плазмі крові обидва енантіомери небівололу зв’язуються переважно з альбуміном. Зв’язування з білком плазми крові 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 гідроксилювання, N-деалкілування та глюкуронідації; крім того, утворюються глюкуроніди гідроксиметаболітів. Метаболізм небівололу шляхом ароматичного гідроксилювання 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 крові 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.

Рівноважний рівень у плазмі крові у більшості пацієнтів (зі швидким метаболізмом) досягається протягом 24 годин для небівололу та через декілька днів – для гідроксиметаболітів.

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

Гідрохлортіазид

Всмоктування

Гідрохлортіазид добре всмоктується (від 65 до 75 %) після перорального застосування. Концентрація у плазмі крові лінійно залежить від прийнятої дози. Всмоктування гідрохлортіазиду залежить від часу проходження через кишечник: зростає, коли час кишкового транзиту повільний, наприклад при застосуванні з їжею. При відстеженні рівня у плазмі крові протягом принаймні 24 годин період напіввиведення з плазми крові варіював від 5,6 до 14,8 години, а пікова концентрація у плазмі крові досягалася протягом 1–5 годин після прийому препарату.

Розподіл

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

Біотрансформація

Метаболізм гідрохлортіазиду дуже низький. Майже весь гідрохлортіазид виводиться з сечею у незміненому вигляді.

Виведення

Гідрохлортіазид виводиться переважно нирками. Через 3–6 годин після перорального застосування більше 95 % гідрохлортіазиду виявляється у сечі у незміненому вигляді. У пацієнтів із захворюванням нирок концентрація гідрохлортіазиду в плазмі крові 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 Небіар® 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 інших компонентів лікарського засобу;

– підвищена чутливість до інших субстанцій – похідних сульфонаміду (оскільки гідрохлортіазид є похідною речовиною сульфонаміду);

– печінкова недостатність або порушення функції печінки;

– анурія, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв);

– гостра серцева недостатність, кардіогенний шок або епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом;

– резистентна гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіпонатріємія та симптоматична гіперурикемія.

Крім того, як і інші β-блокатори, лікарський засіб Небіар® Плюс протипоказаний при:

– синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоатріальна блокада;

– атріовентрикулярна блокада другого та третього ступеня (без імплантованого 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 (систолічний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст.);

тяжкі порушення периферичного кровообігу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Фармакодинамічні взаємодії

Небіволол

Нижчезазначені взаємодії стосуються у цілому антагоністів бета-адренергічних рецепторів.

Комбінації, що не рекомендуються

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

Блокатори кальцієвих каналів типу верапамілу/дилтіазему. Негативний вплив на скоротність та атріовентрикулярну провідність. Внутрішньовенне введення верапамілу пацієнтам, які лікуються β-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 тонусу (зменшення частоти серцевих скорочень та серцевого викиду, вазодилатація) (див. розділ «Особливості застосування»). Раптова відміна, особливо перед припиненням застосування бета-блокаторів, підвищує 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 бета-блокаторів та анестетиків може послабляти рефлекторну тахікардію та підвищувати ризик артеріальної гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування»). Слід уникати раптової відміни лікування бета-блокаторами. Необхідно поінформувати анестезіолога, якщо пацієнт отримує лікарський засіб Небіар® Плюс.

Інсулін та пероральні антидіабетичні препарати. Хоча небіволол не впливає на рівень глюкози, одночасне застосування може маскувати певні симптоми гіпоглікемії (часте серцебиття, тахікардія). Одночасне застосування бета-блокаторів із похідними сульфонілсечовини може підвищити ризик розвитку тяжкої гіпоглікемії. (див. розділ «Особливості застосування»).

Баклофен (антиспастичний 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 збільшувати час атріовентрикулярної провідності. У клінічних випробуваннях небівололу не встановлено жодних проявів взаємодії. Небіволол не впливає на кінетику дигоксину.

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

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

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Не впливають на антигіпертензивну дію небівололу.

Симпатоміметичні агенти. Одночасне застосування може протидіяти ефекту бета-блокаторів. Бета-адренергічні агенти можуть призводити до нерезистентної альфа-адренергічної

активності симпатоміметичних агентів як із альфа-, так і з бета-адренергічними ефектами (ризик артеріальної гіпертензії, тяжкої брадикардії та серцевої блокади).

Гідрохлортіазид

Потенційні взаємодії, що стосуються гідрохлортіазиду.

Одночасне застосування не рекомендується

Літій. Тіазиди зменшують ренальний кліренс літію, таким чином, при одночасному застосуванні з гідрохлортіазидом ризик токсичності літію зростає. Тому застосування лікарського засобу Небіар® Плюс у комбінації з літієм не рекомендується. Якщо ж застосування такої комбінації визнано необхідним, рекомендується ретельний моніторинг рівня літію у сироватці крові.

Лікарські засоби, що впливають на рівень калію. Властивий гідрохлортіазиду 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, адренокортикотропний гормон (АКТГ), амфотерицин, карбеноксолон, пеніцилін G натрію або похідні саліцилової кислоти). Тому таке сумісне застосування не рекомендується.

Сумісне застосування 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 через зниження екскреції. Якщо необхідно призначити кальцієві добавки, слід контролювати рівень кальцію у сироватці крові та коригувати його відповідним чином.

Глікозиди дигіталісу. Гіпокаліємія або гіпомагніємія, обумовлені тіазидами, можуть сприяти появі серцевої аритмії, викликаної дигіталісом.

Лікарські засоби, на які впливає зміна вмісту калію у сироватці крові. Рекомендується моніторинг сироваткового калію та ЕКГ, коли лікарський засіб Небіар® Плюс 5/12,5 застосовують із лікарськими засобами, на які впливають зміни вмісту калію у сироватці крові (наприклад, глікозиди дигіталісу та антиаритмічні препарати), та із лікарськими засобами, що викликають *torsades de pointes* (шлуночкова тахікардія) (включно із деякими антиаритмічними препаратами), оскільки гіпокаліємія є фактором ризику розвитку *torsades de pointes*:

– антиаритмічні препарати Ia класу (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

– антиаритмічні препарати III класу (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);

– деякі антипсихотичні агенти (наприклад тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амісульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);

– інші, наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін внутрішньовенно.

Недеполяризувальні релаксанти скелетних м'язів (*наприклад, тубокурарин).* Гідрохлортіазид може потенціювати ефект недеполяризувальних 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 через ризик виникнення лактоацидозу у зв'язку з можливим ураженням нирок, пов'язаним із застосуванням гідрохлортіазиду.

Бета-блокатори та діазоксид. Тіазиди можуть підсилювати 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 дози лікарських засобів, що зменшують рівень сечової кислоти, оскільки гідрохлортіазид може підвищувати рівень сечової кислоти у сироватці крові. Може потребуватися підвищення дози пробенециду або сульфінпіразону. Сумісне застосування тіазиду може посилювати реакції підвищеної чутливості до алопуринолу.

Амантадин. Тіазиди підвищують ризик побічних реакцій, що викликані амантадином.

Саліцилати. У разі застосування високих доз саліцилатів гідрохлортіазид може підсилювати їх токсичний вплив на центральну нервову систему.

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

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

Потенційні взаємодії, що обумовлені як небівололом, так і гідрохлортіазидом

Сумісне застосування, яке необхідно брати до уваги

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

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

Фармакокінетичні взаємодії

Небіволол

Оскільки до метаболізму небівололу залучений ізофермент CYP2D6, сумісне застосування з субстанціями, що інгібують цей фермент, зокрема з пароксетином, флуоксетином, тіоридазином та хінідином, може призводити до підвищення рівня небівололу в плазмі крові

при підвищеному ризику надмірної брадикардії та побічних реакцій.

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

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

Гідрохлортіазид

Всмоктування гідрохлортіазиду порушується у разі наявності аніонних іонообмінних смол (наприклад, смоли холестираміну та холестиполу).

Цитотоксичні агенти. При сумісному застосуванні гідрохлортіазиду та цитотоксичних агентів (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 Небіар® Плюс. Див. також розділ «Побічні реакції».

Небіволол

Нижченаведені застереження стосуються у цілому бета-адреноблокаторів.

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

Слід дотримуватись обережності при застосуванні деяких анестетиків, що викликають депресію міокарда.

Пацієнта можна захистити від вагусних реакцій шляхом внутрішньовенного введення атропіну.

Серцево-судинні порушення. У цілому бета-адреноблокатори не слід застосовувати пацієнтам із нелікованою застійною серцевою недостатністю, якщо тільки їхній стан не було стабілізовано.

Пацієнтам з серцевою ішемією лікування бета-адреноблокаторами слід припиняти поступово, тобто протягом 1–2 тижнів. За необхідності одночасно потрібно розпочати замісну терапію, щоб запобігти загостренню стенокардії.

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

Антагоністи бета-адренергічних рецепторів необхідно застосовувати з обережністю:

– пацієнтам із порушеннями периферичного кровообігу (хвороба Рейно або синдром переміжної кульгавості), оскільки може виникати загострення цих порушень;

– пацієнтам із атріовентрикулярною (АВ) блокадою першого ступеня через негативний вплив бета-блокаторів на час АВ-провідності;

– пацієнтам зі стенокардією Принцметала через спазм коронарних артерій, який зумовлений активізацію альфа-рецепторів на фоні блокади бета-рецепторів: бета-адреноблокатори можуть підвищувати кількість і тривалість нападів стенокардії.

У цілому 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 рівень глюкози у пацієнтів з цукровим діабетом. Однак пацієнтам з діабетом слід бути обережними, оскільки небіволол може маскувати певні симптоми гіпоглікемії (тахікардія, часте серцебиття). Бета-блокатори можуть додатково підвищити ризик тяжкої гіпоглікемії при одночасному застосуванні з похідними сульфонілсечовини. Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, слід рекомендувати ретельно контролювати рівень глюкози в крові. (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

Антагоністи бета-адренергічних рецепторів можуть підсилювати чутливість до алергенів та серйозність анафілактичних реакцій.

Гідрохлортіазид

Ниркові порушення. Максимального ефекту від застосування тіазидних діуретиків можна очікувати лише за відсутності порушень функції нирок. У пацієнтів із нирковою дисфункцією тіазиди можуть підсилювати азотемію. У пацієнтів із порушеннями функції нирок можуть розвинутись кумулятивні ефекти активної субстанції. У разі очевидного прогресування порушень функції нирок, що проявляються у зростанні небілкового азоту, необхідна ретельна переоцінка терапії щодо 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 проявитись латентний цукровий діабет.

Зі застосуванням терапії тіазидними діуретиками пов’язане підвищення рівня холестерину та тригліцеридів. Терапія тіазидами у деяких пацієнтів може посилювати гіперурикемію та/або подагру.

Порушення балансу електролітів. У будь-якого пацієнта, який отримує терапію діуретиками, слід із відповідною періодичністю визначати рівень електролітів у сироватці крові.

Тіазиди, включно із гідрохлортіазидом, можуть викликати порушення балансу рідини або електролітів (гіпокаліємія, гіпонатріємія та гіпохлоремічний алкалоз). Ознаками порушення балансу рідини або електролітів є сухість у роті, спрага, слабкість, летаргія, запаморочення, 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 разі неадекватного перорального надходження 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 з синдромом пролонгації QT, уродженим або ятрогенним. Гіпокаліємія підвищує кардіотоксичність глікозидів дигіталісу та ризик серцевої аритмії. Для пацієнтів із ризиком гіпокаліємії показаний частіший контроль рівня калію у плазмі крові, починаючи через тиждень після початку терапії.

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

Тіазиди можуть зменшувати виведення кальцію із сечею та можуть викликати періодичне слабке підвищення рівня кальцію у сироватці крові за відсутності встановлених порушень метаболізму кальцію. Значна гіперкальціємія може бути проявом прихованого гіперпаратиреоїдизму. Перед проведенням аналізу паратиреоїдної функції застосування тіазидів слід припинити.

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

Гостра респіраторна токсичність

Після прийому гідрохлортіазиду повідомлялося про дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлортіазиду. На початку захворювання симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення легеневої функції та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, прийом гідрохлортіазиду слід припинити та провести відповідне лікування. Гідрохлортіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлортіазиду.

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

Антидопінговий тест. Гідрохлортіазид, що міститься у цьому лікарському засобі, може спричиняти позитивний результат антидопінгового тесту.

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

Зрідка при застосуванні тіазидних діуретиків повідомляли про реакції фоточутливості. Якщо при лікуванні виникають реакції фоточутливості, рекомендується припинити терапію. Якщо визнано необхідним поновити лікування, рекомендується захищати відповідні поверхні від сонячного або штучного УФ-випромінювання.

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома. Сульфонаміди або похідні сульфаніламіду можуть спричинити ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє

хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в очах і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів після початку прийому препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору.

Основне лікування полягає в якнайшвидшому припиненні прийому препарату. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може знадобитися невідкладне медикаментозне або хірургічне лікування. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати алергію на сульфонаміди або пеніцилін в анамнезі.

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

Немеланомний рак шкіри

Результати фармакоепідеміологічних досліджень показали супутній дозозалежний зв'язок між застосуванням гідрохлортіазиду та виникненням базальноклітинної карциноми і плоскоклітинної карциноми. Фотосенсибілізувальна дія гідрохлортіазиду може бути причиною розвитку таких патологій. Пацієнтів, які приймають гідрохлортіазид окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами, слід проінформувати щодо ризику виникнення немеланомного раку шкіри та рекомендувати їм регулярно перевіряти шкіру на предмет нових вогнищ ураження, а також змін в уже наявних, та повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри.

Підозрілі ураження шкіри підлягають гістологічному дослідженню за допомогою біопсії.

Пацієнтам слід рекомендувати обмежити перебування під сонячними променями та УФ-променями та використовувати належний захист у разі перебування під сонячними променями та УФ-променями з метою мінімізації ризику раку шкіри.

Доцільність застосування гідрохлортіазиду також слід ретельно переглянути для пацієнтів, які мають рак шкіри в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Комбінація небіволол/гідрохлоротіазид

Крім застережень, що стосуються монокомпонентів, нижчезазначене твердження стосується безпосередньо препарату Небіар® Плюс 5/12,5.

Допоміжні речовини

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.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Відсутні достатні дані щодо застосування препарату Небіар® Плюс 5/12,5 вагітними жінками. Дослідження на тваринах двох окремих компонентів недостатні для встановлення впливу комбінації небівололу та гідрохлортіазиду 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, β-адреноблокатори зменшують кровообіг в плаценті, з чим пов'язують затримку росту, внутрішньоутробну смерть, викидень та передчасні пологи. Побічні ефекти (наприклад гіпоглікемія та брадикардія) можуть виникнути у плода та новонародженого. Якщо лікування β-блокаторами є необхідним, то краще надати перевагу β_1-селективним β-адреноблокаторам.

Небіволол не можна застосовувати у період вагітності, тільки якщо в цьому є безсумнівна необхідність.

Якщо лікування небівололом визнано необхідним, слід контролювати матково-плацентарний кровотік та зростання плода. У разі загрозливих впливів на перебіг вагітності або плід необхідно застосовувати альтернативне лікування. Слід проводити ретельний моніторинг стану новонародженого. Симптоми гіпоглікемії та брадикардії в цілому слід очікувати у перші 3 дні.

Гідрохлортіазид

Досвід застосування гідрохлортіазиду вагітним обмежений, особливо щодо застосування в першому триместрі. Дослідження на тваринах є недостатніми.

Гідрохлортіазид проходить крізь плаценту. Виходячи із механізму фармакологічної дії, його застосування у другому та третьому триместрах може погіршувати фето-плацентарну перфузію та викликати у плода та немовляти такі ефекти, як жовтяниця, порушення балансу електролітів та тромбоцитопенія.

Гідрохлортіазид не слід застосовувати при гестаційному набряку, гестаційній гіпертензії або пізньому токсикозі вагітної через ризик зменшення об'єму плазми крові та плацентарної гіпоперфузії без корисного впливу на перебіг хвороби.

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

Період годування груддю

Невідомо, чи потрапляє небіволол у грудне молоко людини. Дослідження у тварин показали, що небіволол виділяється у грудне молоко. Більшість бета-блокаторів, особливо ліпофільні сполуки типу небівололу, проникають у грудне молоко, хоча і різною мірою.

Гідрохлортіазид потрапляє у грудне молоко людини у невеликих кількостях. Великі дози тіазидів, що викликають інтенсивний діурез, можуть пригнічувати вироблення молока.

Застосовувати лікарський засіб Небіар® Плюс 5/12,5 у період годування груддю не рекомендовано.

Якщо Небіар® 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 технічними засобами не проводились. Однак при керуванні автотранспортом та роботі з технічними засобами слід взяти до уваги, що при антигіпертензивній терапії можуть іноді виникати запаморочення та втомленість.

Спосіб застосування та дози

Режим дозування

Дорослі. Лікарський засіб Небіар® Плюс 5/12,5 показаний пацієнтам, у яких артеріальний тиск адекватно контролюється сумісним застосуванням 5 мг небівололу та 12,5 мг гідрохлортіазиду.

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

Хворі з нирковою недостатністю. Лікарський засіб Небіар® 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 Небіар® 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

Застосовувати перорально.

Таблетки можна приймати під час їди.

Діти

Ефективність і безпека застосування лікарського засобу Небіар® 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 небівололу. Симптоми передозування бета-блокаторів: брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм та гостра серцева недостатність.

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

Лікування

У разі передозування або підвищеної чутливості пацієнт потребує інтенсивної терапії та уважного спостереження. Необхідно контролювати рівень глюкози. Слід проводити моніторинг сироваткових електролітів та креатиніну. Всмоктування залишків препарату, що все ще залишаються у шлунково-кишковому тракті, можна попередити шляхом промивання шлунка та застосування активованого вугілля та 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 крові/плазмозамінників, а за необхідності — катехоламінів. Необхідно коригувати порушення балансу електролітів. Впливу бета-блокаторів можна протидіяти шляхом повільного внутрішньовенного введення ізопреналіну гідрохлориду, починаючи з дози 5 мкг/хв, або добутаміну, починаючи з дози 2,5 мкг/хв, до досягнення бажаного ефекту. У тяжких випадках, що важко піддаються лікуванню, ізопреналін слід поєднувати з допаміном. Якщо і це не дає бажаного ефекту, слід розглянути доцільність внутрішньовенного введення 50–100 мкг/кг глюкагону. У разі потреби ін’єкцію слід повторити протягом 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 наведені окремо для кожної активної субстанції.

Небіволол

Побічні реакції після монотерапії небівололом, про які повідомлялося, в більшості випадків були від слабкого до середнього ступеня вираженості. Вони наведені в таблиці нижче і класифіковані за системами органів та частотою виникнення.

Система органів	**Часто (³ 1/100 до <1/10)**	**Нечасто (³ 1/1000 до <1/100)**	**Дуже рідко (³ 1/10000)**	**Частота невідома**
З боку імунної системи				Ангіоневротичний набряк, гіперчутливість
З боку психіки		Нічні жахіття, депресія		
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення, парестезії		Синкопе	
З боку органів зору		Порушення зору		

З боку серця		Брадикардія, серцева недостатність, уповільнення АВ-провідності/АВ-блокада		
З боку судин		Артеріальна гіпотензія, посилення переміжної кульгавості		
З боку дихальних шляхів	Задишка	Бронхоспазм		
З боку травного тракту	Запор, нудота, діарея	Диспепсія, метеоризм, блювання		
З боку шкіри		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, похолодніння/ціаноз кінцівок, синдром Рейно, сухість очей та токсичність за типом пропранололу.

Гідрохлортіазид

При застосуванні гідрохлортіазиду як монотерапії повідомляли про нижчезазначені побічні реакції.

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

Порушення імунної системи: анафілактична реакція.

Порушення метаболізму та травлення: анорексія, дегідратація, подагра, цукровий діабет, метаболічний алкалоз, гіперурикемія, порушення балансу електролітів (включно із гіпокаліємією, гіпонатріємією, гіпомагніємією, гіпохлоремією, гіперкальціємією), гіперглікемія, гіперамілаземія.

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

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

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

Порушення з боку органів слуху та лабіринту: вертиго.

Серцеві порушення: серцева аритмія, часте серцебиття.

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

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення: респіраторний дистрес-синдром, пневмонія, інтерстиціальна легенева хвороба, набряк легень; дуже рідко: гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Гепатобіліарні порушення: холестатична жовтяниця, холецистит.

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

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

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

Порушення з боку репродуктивної системи і молочних залоз: порушення еректильної функції.

Загальні порушення: астенія, пірексія, втомлюваність, спрага.

Лабораторні показники: зміни у кардіограмі, підвищення рівня холестерину у крові, підвищення рівня тригліцеридів у крові.

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

Немеланомний рак шкіри: за даними епідеміологічних досліджень спостерігається залежність виникнення немеланомного раку шкіри від сукупної дози гідрохлортіазиду (сукупний доза-ефект) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

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

Умови зберігання

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, 3 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат» (виробництво (фасування) з продукції *in bulk* фірми-виробника Файн Фудс енд Фармасьютікалс Н.Т.М. С.П.А., Італія).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

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

Заявник. ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД».

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