

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НЕБІАР® ПЛЮС
(NEBIAR PLUS)

Склад:

діюча речовина: 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.

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 кров'яний тиск більшою мірою, ніж окремі компоненти.

Небіволлол являє собою рацемат, який складається з двох енантіомерів: SRRR-небіволлолу (D-небіволлол) та RSSS-небіволлолу (L-небіволлол). 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 пацієнтів з нормальним артеріальним тиском, так і в пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Антигіпертензивний ефект при довготривалому лікуванні зберігається.

У терапевтичних дозах α -адренергічний антагонізм не спостерігається. Протягом короточасного 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 обмежене через збільшення ударного об'єму. Клінічне значення цієї гемодинамічної різниці порівняно з іншими блокаторами β -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 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.

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, підвищує активність реніну плазми і секрецію альдостерону з подальшим зростанням втрат калію та бікарбонату з сечею і зниженням рівня калію у сироватці. 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 6-12 годин.

Фармакокінетика.

Сумісне введення небівололу та гідрохлортіазиду не впливає на біодоступність кожної з активних субстанцій. Комбінована таблетка біоеквівалентна сумісному застосуванню окремих компонентів.

Небіволол

Всмоктування. Після перорального прийому відбувається швидке всмоктування обох енантіомерів небівололу. Наявність їжі у шлунково-кишковому тракті не впливає на

всмоктування небівололу при пероральному застосуванні.

Біодоступність перорально введеного небівололу становить у середньому 12 % у пацієнтів зі швидким метаболізмом та є майже повною у пацієнтів з повільним метаболізмом. У рівноважному стані та при однаковому рівні доз пікова концентрація у плазмі незміненого небівололу приблизно у 23 рази вища у пацієнтів із повільним метаболізмом, ніж у пацієнтів зі швидким метаболізмом. Виходячи з різниці швидкості метаболізації, дозування препарату потрібно призначати залежно від індивідуальних потреб пацієнта; пацієнти з повільною метаболізацією потребують нижчих доз.

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

Розподіл. У плазмі обидва енантіомери небівололу зв'язуються переважно з альбуміном. Зв'язування з білком 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-деалкілювання 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 у плазмі RSSS-енантіомера 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 небівололу у плазмі у пацієнтів зі швидким метаболізмом досягаються через 24 години, гідроксиметаболітів — через декілька днів.

Через тиждень після введення 38 % дози виводиться із сечею, 48 % — з калом. Виведення незміненого небівололу із сечею становить менше 0,5 % від дози.

Гідрохлортіазид

Всмоктування.

Гідрохлортіазид добре всмоктується після перорального введення (від 65 до 75 %). Концентрації у плазмі лінійно залежать від введеної дози. Всмоктування гідрохлортіазиду залежить від часу проходження через кишечник: зростає, коли час кишкового транзиту повільний, наприклад при застосуванні з їжею. При відстеженні рівня в плазмі протягом не менше ніж 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.

Гідрохлортіазид зв'язується з білком у плазмі на 68 %, та 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. Практично весь гідрохлортіазид виводиться із сечею у незміненому стані.

Виведення.

Гідрохлортіазид виводиться переважно нирками. Через 3-6 годин після перорального застосування більше 95 % гідрохлортіазиду виявляється у сечі у незміненому стані. У пацієнтів із нирковою недостатністю концентрація гідрохлортіазиду підвищена, а період напіввиведення продовжується.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів лікарського засобу;
- підвищена чутливість до інших субстанцій – похідних сульфонамідів (оскільки гідрохлортіазид є похідною речовиною сульфонамідів);
- 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;
- 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 уд/хв);
- артеріальна гіпотензія (сistolічний 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

Небіволол

Нижчезазначені взаємодії стосуються у цілому антагоністів бета-адренергічних рецепторів.

Комбінації, що не рекомендуються

Антиаритмічні препарати I класу (гуїнідин, гідрогуїнідин, сибензолін, флекаїнідин, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропафенон). Може підсилюватись вплив на час атріовентрикулярної провідності та зростати негативний інотропний ефект.

Блокатори кальцієвих каналів типу верапамілу/дилтіазему. Негативний вплив на скоротність та атріовентрикулярну провідність. Внутрішньовенне введення верапамілу пацієнтам, що лікуються β-блокаторами, може призводити до тяжкої гіпотензії та атріовентрикулярної блокади.

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). Раптова відміна, особливо перед припиненням застосування бета-блокаторів, підвищує ризик «рикошетної» гіпертензії.

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю

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

Анестетики — летючі галогени. Одночасне застосування бета-блокаторів та анестетиків може послабляти рефлекторну тахікардію та підвищувати ризик артеріальної гіпотензії. Слід уникати раптової відміни лікування бета-блокаторами. Необхідно поінформувати анестезіолога, якщо пацієнт отримує Небіар® Плюс.

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

Взаємодії, які слід враховувати

Глікозиди дигіталісу. Одночасне застосування може збільшувати час атріовентрикулярної провідності. В клінічних випробуваннях небіволлу 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 із 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, серйозної брадикардії та серцевої блокади).

Гідрохлортіазид

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.

Медичні препарати, що впливають на рівень калію. Властивий гідрохлортіазиду ефект зниження вмісту калію може посилитись при сумісному застосуванні інших медичних лікарських засобів, з якими пов'язана втрата калію та гіпокаліємія (наприклад інші калійуретичні діуретики, проносні засоби, кортикостероїди, адренокортикотропний гормон (АКТГ), амфотерицин, карбенексон, 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 та коригувати його відповідним чином.

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

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

- антиаритмічні препарати Іа класу (наприклад гуїнідин, гідрогуїнідин, дизопірамід);

- антиаритмічні препарати III класу (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі антипсихотичні агенти (наприклад тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пімоїд, галоперидол, дроперидол);
- інші, наприклад: бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін внутрішньовенно.

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

Антидіабетичні медичні препарати (пероральні препарати та інсулін). Лікування тіазидом може впливати на толерантність до глюкози. Може бути потрібна корекція дозування антидіабетичного препарату.

Метформін. Метформін слід застосовувати із обережністю через ризик 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 доз медичних препаратів, 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 ефектів, 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, викликаній 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

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, тіоридaziном та хінідиним, 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 Небіар® 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, фуросеміду або гідрохлортіазиду не впливає на фармакокінетику небівололу. Небіволол не впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку варфарину.

Гідрохлортіазид

Всмоктування гідрохлортіазиду порушується у присутності аніонних іонообмінних смол (наприклад смоли холестираміну та колестиполу).

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.

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

Пацієнтам із 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 присутні симптоми, що вказують на

брадикардію, доз 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 активізацією 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 із антиаритмічними препаратами І класу та з антигіпертензивними засобами центральної дії.

Метаболічні/ендокринні порушення. Небіволлол не впливає на рівні глюкози у діабетиків. Однак під час лікування необхідна обережність, оскільки небіволлол може маскувати симптоми гіпоглікемії (тахікардія, часте серцебиття).

Бета-адренергічні блокатори можуть маскувати симптоми тахікардії при гіпертиреозі. Раптова відміна препарату може підсилювати симптоми.

Респіраторні порушення. Пацієнтам із хронічними обструктивними легеневиими 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 розвинути кумулятивні ефекти активної субстанції. За очевидного прогресування порушень функції нирок, що проявляється 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. Протягом терапії тіазидом може проявитись латентний цукровий діабет.

Із застосуванням терапії тіазидними діуретиками пов'язане підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів. Терапія тіазидами у деяких пацієнтів може посилювати гіперурикемію та/або подагру.

Порушення балансу електролітів. У будь-якого пацієнта, що 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, що отримують одночасну терапію кортикостероїдами або АКТГ. 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 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 слабе 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 із сечею, що може призвести до гіпомагніємії.

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.

Гостра закритокутова глаукома. Гідрохлортіазид, що є сульфонамідом, пов'язували з реакцією ідіосинкразії, що призводила до гострої перехідної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають у себе гостре зниження гостроти зору або появу болю в очах. Вони виникають зазвичай протягом проміжку часу від декількох годин до одного тижня після початку лікування. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до стійкої втрати зору.

Насамперед потрібно якомога швидше відмінити гідрохлортіазид. Якщо внутрішньоочний тиск не контролюється, може бути необхідним негайне терапевтичне або хірургічне лікування. Фактором ризику розвитку закритокутової глаукоми також є наявність в анамнезі алергії до сульфаніламідів або пеніцилінів.

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»).

Допоміжні речовини. Небіар® Плюс містить лактози моногідрат. Цей лікарський засіб не слід приймати пацієнтам, які мають досить рідкісну спадкову непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення абсорбції глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування при вагітності

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.

Небіволол

Для виявлення потенційної небезпеки небівололу даних про його застосування вагітними жінками недостатньо. Однак передбачається, що небіволол може негативно впливати на вагітність та плід/новонародженого. В цілому бета-блокатори 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 бета-блокаторами необхідне, бажано застосовувати β_1 -селективні блокатори адренорецепторів.

Небіволол не слід застосовувати вагітним без нагальної потреби. 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 та плацентарної гіперперфузії 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.

Застосування при лактації

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 в період годування груддю не рекомендовано.

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.

Небіар® Плюс 5/12,5 призначений для пацієнтів, у яких артеріальний тиск адекватно контролюється сумісним застосуванням 5 мг небівололу та 12,5 мг гідрохлортіазиду.

Слід приймати 1 таблетку (5 мг/ 12,5 мг) на добу, бажано — в один і той самий час. Препарат можна приймати під час їди.

Хворі з нирковою недостатністю. Небіар® Плюс 5/12,5 не повинні застосовувати пацієнти із тяжкою нирковою недостатністю.

Хворі з печінковою недостатністю. Досвід застосування препарату таким пацієнтам обмежений, тому застосування для таких пацієнтів протипоказане.

Хворі літнього віку. Через недостатній досвід застосування препарату хворим віком від

75 років його застосування вимагає обережності та ретельного контролю.

Діти. Дослідження щодо застосування препарату дітям та підліткам не проводилися, тому для цієї вікової групи препарат 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/плазмозамінників, а за необхідності — катехоламінів. Необхідно коригувати порушення балансу електролітів. Впливу бета-блокаторів можна протидіяти шляхом повільного внутрішньовенного введення ізопреналіну гідрохлориду, починаючи із дози 5 мкг/хв, або добутаміну, починаючи із дози 2,5 мкг/хв, до досягнення бажаного ефекту. У тяжких випадках, що важко піддаються лікуванню, ізопреналін слід поєднувати із 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)	Рідко (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: ксантопсія, нечіткість зору, міопія (загострення), зменшення слъзовиділення.

Порушення з боку органів слуху та лабіринту: шум у вухах, вертиго.

Серцеві порушення: серцева аритмія, часте серцебиття.

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

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

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

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

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.