

Состав

действующие вещества: небиволол, гидрохлоротиазид;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит небиволола (в виде гидрохлорида небиволола) 5 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг;

другие составляющие: полисорбат 80, гипромелоза, лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, натрия кроскармеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

Оболочка: гипромелоза, целлюлоза микрокристаллическая, макрогол стеарат, титана диоксид (Е 171), карминовая кислота (Е 120).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: почти розовые, круглые, немного двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «5/12,5» с одной стороны и риской с другой. Риск для разделения предназначен только для разламывания таблетки с целью облегчить глотание, а не для разделения таблетки на уровне дозы.

Фармакотерапевтическая группа

Селективные блокаторы бета-адренорецепторов с тиазидными диуретиками.

Код АТХ C07B B12.

Фармакодинамика

Небилет® Плюс 5/12,5 является комбинацией небиволола, селективного антагониста бета-рецепторов и гидрохлоротиазида, тиазидного диуретика. Комбинация этих ингредиентов оказывает аддитивный антигипертензивный эффект и снижает артериальное давление в большей степени, чем отдельные компоненты.

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

- небиволол является конкурентным и селективным блокатором β_1 -адренорецепторов: этот эффект оказывает SRRR-энантиомер (D-энантиомер);
- он обладает мягкими вазодилатирующими свойствами вследствие взаимодействия с L-аргинином/оксидом азота.

При однократном и повторном применении небиволола снижается частота сердечных сокращений и артериального давления в покое и при нагрузке как у пациентов с нормальным артериальным давлением, так и у пациентов с артериальной гипертензией. Антигипертензивный эффект сохраняется при длительном лечении.

В терапевтических дозах небиволол лишен α -адренергического антагонизма.

В течение кратковременного и длительного лечения небивололом у больных с артериальной гипертензией снижается системное сосудистое сопротивление. Несмотря на снижение частоты сердечных сокращений, уменьшение сердечного выброса в покое и при нагрузке может быть ограничено из-за увеличения ударного объема. Клиническое значение этой гемодинамической разницы по сравнению с таковой при применении других блокаторов β_1 -адренорецепторов еще недостаточно изучено.

У больных с артериальной гипертензией небиволол повышает реакцию сосудов на ацетилхолин, опосредованную монооксидом азота; у пациентов с дисфункцией эндотелия эта реакция снижена.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* на животных показано, что небиволола не присуща собственная симпатомиметическая активность.

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

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

Гидрохлоротиазид является тиазидным диуретиком. Тиазиды влияют на почечные тубулярные механизмы реабсорбции электролитов, непосредственно повышая выведение натрия и хлорида в примерно равных количествах. Диуретическое действие гидрохлоротиазида уменьшает объем плазмы, повышает активность ренина плазмы и увеличивает секрецию альдостерона с последующим ростом потерь калия и бикарбоната с мочой и снижением уровня калия в сыворотке. При применении гидрохлоротиазида диурез наступает через 2 часа, а пик эффекта достигается через 4 часа после приема препарата, тогда

как действие длится в течение примерно 6-12 часов.

Немеланомный рак кожи (НМРЖ). Имеющиеся данные эпидемиологических исследований показали связь между совокупной дозой гидрохлоротиазида и развитием НМРЖ. Одно исследование охватывало 71533 пациентов с базальноклеточной карциномой (БКК) и 8629 пациентов с плоскоклеточной карциномой (ПКК), которые сравнивались с 1430833 и 172462 участниками групп контроля соответственно. Применение высоких доз гидрохлоротиазида (совместно ≥ 50000 мг) связывалось со скорректированным соотношением шансов (СШ) 1,29 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,23–1,35) для БКК и 3,98 (95% ДИ : 3,68–4,31) для ПКК. Четкая взаимосвязь между совокупной дозой и ответом организма наблюдалась как для БКК, так и для ПКК. Другое исследование показало возможную связь между раком губы (ПКК) и действием гидрохлоротиазида: 633 пациента с раком губы сравнивались с 63067 участниками контрольной группы с использованием стратегии выборки с учетом риска. Была продемонстрирована взаимосвязь между совокупной дозой и реакцией: скорректированная СШ составила 2,1 (95 % ДИ: 1,7–2,6), что увеличивалось до СШ 3,9 (3,0–4,9) при применении высоких доз (~ 25000 мг) и СШ 7,7 (5,7–10,5) при самой высокой совокупной дозе (~ 100000 мг) (см. также раздел «Особенности применения»).

Фармакокинетика

Совместное применение небиволола и гидрохлоротиазида не влияет на биодоступность каждого из действующих веществ. Комбинированная таблетка биоэквивалентна совместному применению отдельных компонентов.

Небиволол

Всасывание

После перорального приема происходит быстрое всасывание обоих энантиомеров небиволола. На всасывание небиволола пища не влияет; Небиволол можно принимать независимо от еды.

Биодоступность перорально введенного небиволола составляет в среднем 12% у пациентов с быстрым метаболизмом и почти полной у пациентов с медленным метаболизмом. В равновесном состоянии и при одинаковом уровне доз пиковая концентрация неизмененного небиволола в плазме крови примерно в 23 раза выше у пациентов с медленным метаболизмом, чем у пациентов с быстрым метаболизмом. Если учитывать неизмененный препарат и активные метаболиты, разница пиковых концентраций в плазме составляет 1,3–1,4 раза. Учитывая разницу скорости метаболизации, дозировку небиволола всегда нужно

устанавливать в соответствии с индивидуальными потребностями пациента: в таком случае пациенты с медленной метаболизацией могут требовать более низких доз.

Концентрация в плазме крови составляет от 1 до 30 мг, пропорциональная дозе. Возраст пациента на фармакокинетику небиволола не влияет.

Распределение

В плазме оба энантиомера небиволола связываются преимущественно с альбумином. Связывание с белком плазмы составляет 98,1% для SRRR-небиволола и 97,9% для RSSS-небиволола.

Биотрансформация

Небиволол метаболизируется в значительной степени, частично – к активным гидроксиметаболитам. Небиволол метаболизируется путем алициклического и ароматического гидроксирования, N-деалкилирования и глюкуронидаций; кроме того, образуются глюкурониды гидроксиметаболитов. Метаболизм небиволола путем ароматического гидроксирования зависит от генетического окислительного полиморфизма CYP2D6

Вывод

У пациентов с быстрым метаболизмом период полувыведения энантиомеров небиволола составляет около 10 часов. У пациентов с медленным метаболизмом он в 3–5 раз длительнее. У пациентов с быстрым метаболизмом уровни RSSS-энантиомера в плазме крови выше, чем для SRRR-энантиомера. У пациентов с медленным метаболизмом это различие увеличивается. У пациентов с быстрым метаболизмом период полувыведения гидроксиметаболитов обоих энантиомеров составляет в среднем 24 часа, а у пациентов с медленным метаболизмом пролонгируется почти вдвое.

Равновесные уровни в плазме крови у большинства пациентов (с быстрым метаболизмом) достигаются в течение 24 часов для небиволола и через несколько дней – для гидроксиметаболитов.

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

Гидрохлоротиазид

Всасывание

Гидрохлоротиазид хорошо всасывается (от 65 до 75%) после перорального применения. Концентрации в плазме крови линейно зависят от принятой дозы. Всасывание гидрохлоротиазида зависит от времени прохождения через кишечник: растет, когда время кишечного транзита медленное, например, при применении с пищей. При отслеживании уровня в плазме в течение по крайней мере 24 часов период полувыведения из плазмы крови варьировал от 5,6 до 14,8 часов, а пиковые концентрации в плазме крови достигались в течение 1–5 часов после приема препарата.

Распределение

Гидрохлоротиазид связывается с белком плазмы крови на 68%, и его действительный объем распределения составляет 0,83-1,14 л/кг.

Гидрохлоротиазид проходит через плаценту, но не через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Метаболизм гидрохлоротиазида очень низок. Почти весь гидрохлоротиазид выводится с мочой в неизмененном состоянии.

Вывод

Гидрохлоротиазид выводится преимущественно почками. Через 3–6 ч после перорального применения более 95% гидрохлоротиазида обнаруживается в моче в неизмененном виде. У пациентов с заболеванием почек концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови повышена, а период полувыведения удлиняется.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные по безопасности комбинации небиволола и гидрохлоротиазида не выявили особой опасности для человека. Это установлено на основании традиционных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном приеме, генотоксичности и канцерогенного потенциала отдельных компонентов.

Показания

Лечение эссенциальной гипертензии.

Лекарственное средство с фиксированной комбинацией Небилет Плюс 5/12,5 показано пациентам, у которых артериальное давление должным образом контролируется совместным применением 5 мг небиволола и 12,5 мг

гидрохлоротиазида.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав»;
- повышенная чувствительность к другим веществам – производным сульфонамида (поскольку гидрохлоротиазид является производным сульфонамида);
- печеночная недостаточность или нарушение функции печени;
- анурия, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок или эпизоды декомпенсированной сердечной недостаточности, требующие введения препаратов с положительным инотропным эффектом;
- синдром слабости синусового узла, в том числе синоатриальная блокада;
- атриовентрикулярная блокада второй и третьей степени (без имплантированного водителя ритма);
- брадикардия (до начала лечения частота сердечных сокращений менее 60 ударов/мин);
- артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.);
- тяжелые нарушения периферического кровообращения;
- бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе;
- нелеченая феохромоцитома;
- метаболический ацидоз;
- резистентная гипокалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия и симптоматическая гиперурикемия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Фармакодинамические взаимодействия

Небиволол

Нижеследующие взаимодействия касаются антагонистов бета-адренергических рецепторов в целом.

Нерекомендуемые комбинации

Антиаритмические препараты I класса (хинидин, гидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон). Может усиливаться влияние на время атриовентрикулярной проводимости и возрастать

отрицательный инотропный эффект (см. «Особенности применения»).

Блокаторы кальциевых каналов типа верапамила/дилтиазема. Негативное влияние на сократимость и атриовентрикулярную проводимость. Введение верапамила пациентам, лечащимся бета-блокаторами, может приводить к тяжелой гипотензии и атриовентрикулярной блокаде (см. раздел «Особенности применения»).

Антигипертензивные средства центрального действия (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдоп, рилменидин). Одновременное применение антигипертензивных средств центрального действия может усугубить сердечную недостаточность из-за снижения центрального симпатического тонуса (уменьшение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, вазодилатация) (см. раздел «Особенности применения»). Внезапная отмена, особенно перед прекращением бета-блокаторов, может повышать риск «рикошетной» гипертензии.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

Антиаритмические препараты III класса (Амиодарон). Может потенцироваться влияние на время атриовентрикулярной проводимости.

Анестетики – летучие галогены. Одновременное применение блокаторов бета-адренергических рецепторов и анестетиков может ослаблять рефлекторную тахикардию и повышать риск артериальной гипотензии (см. «Особенности применения»). Как общее правило, следует избегать внезапной отмены лечения бета-блокаторами. Необходимо проинформировать анестезиолога, если пациент получает Небилет Плюс 5/12,5.

Инсулин и пероральные антидиабетические препараты. Хотя небиволол не влияет на уровень глюкозы, одновременное применение может маскировать определенные симптомы гипогликемии (частое сердцебиение, тахикардию).

Баклофен (антиспастическое средство), амифостин (дополнительное средство при лечении противоопухолевыми лекарственными средствами). Одновременное применение с антигипертензивными средствами может значительно снижать АД, поэтому дозу антигипертензивного средства нужно соответственно откорректировать.

Комбинации, которые следует учитывать

Гликозиды дигиталиса. Одновременное применение может повышать время атриовентрикулярной проводимости. Клинические испытания небиволола не показали никаких клинических проявлений взаимодействия. Небиволол не

влияет на кинетику дигоксина.

Антагонисты кальция дигидропиридинового типа (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин). Одновременное применение может повышать риск гипотензии; нельзя исключить увеличение риска дальнейшего ухудшения насосной функции желудочков у пациентов с сердечной недостаточностью.

Антипсихотические средства, антидепрессанты (трициклические средства, барбитураты и фенотиазины). Одновременное применение может повышать гипотензивный эффект блокаторов бета (аддитивный эффект).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Не влияют на эффект снижения небивололом давления крови.

Симпатомиметические средства. Одновременное применение может противодействовать эффекту блокаторов бета-адренорецепторов. Бета-адренергические средства могут приводить к нерезистентной альфа-адренергической активности симпатомиметических средств как с альфа-, так и с бета-адренергическими эффектами (риск артериальной гипертензии, тяжелой брадикардии и сердечной блокады).

Гидрохлоротиазид

Потенциальные взаимодействия, касающиеся гидрохлоротиазида.

Одновременное применение не рекомендуется

Литий. Тиазиды уменьшают ренальный клиренс лития, соответственно при одновременном применении с гидрохлоротиазидом риск токсичности лития может возрасть. Поэтому применение препарата Небилет Плюс 5/12,5 в комбинации с литием не рекомендуется. Если применение такой комбинации признано необходимым, рекомендуется тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке.

Лекарственные средства, влияющие на уровень калия. Свой гидрохлоротиазида эффект снижения содержания калия может усилиться при совместном применении других лекарственных средств, с которыми связана потеря калия и гипокалиемия (например, другие калийуретические диуретики, слабительные средства, кортикостероиды, АКТГ, амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин. . Потому такое совместное применение не рекомендуется.

Совместимое применение, требующее осторожности

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). НПВС (например ацетилсалициловая кислота (> 3 г/день), ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) могут снижать антигипертензивный эффект тиазидных диуретиков.

Соли кальция. Тиазидные диуретики могут повышать уровни кальция сыворотки вследствие снижения экскреции. Если необходимо назначить кальциевые добавки, следует контролировать уровни кальция в сыворотке и корректировать их соответствующим образом.

Гликозиды дигиталиса. Гипокалиемия или гипوماгнемия, обусловленные тиазидами, могут вызвать появление сердечных аритмий, вызванных дигиталисом.

Лекарственные средства, влияющие на изменения содержания калия сыворотки. Рекомендуется периодический мониторинг сывороточного калия и ЭКГ, когда Небилет® Плюс 5/12,5 применяют с лекарственными средствами, влияющими на изменения содержания калия сыворотки (например, гликозиды дигиталиса и антиаритмические препараты), и с нижеследующими препаратами, вызывающими torsades de pointes (желудочковую тахикардию (включая некоторые антиаритмические средства), поскольку гипокалиемия является благоприятным фактором для torsades de pointes (желудочковой тахикардии):

- антиаритмические препараты Ia класса (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- некоторые антипсихотические средства (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, циамамазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- другие (например бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин внутривенно, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин внутривенно).

Недеполяризирующие релаксанты скелетных мышц (например, тубокурарин). Гидрохлоротиазид может потенцировать эффект недеполяризирующих релаксантов скелетных мышц.

Антидиабетические лекарственные средства (пероральные препараты и инсулин). Лечение тиазидом может влиять на толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозировки антидиабетического препарата (см. раздел «Особенности применения»).

Метформин. Метформин следует применять с осторожностью в связи с риском лактоацидоза, вызванного возможным поражением функции почек, что связано с применением гидрохлоротиазида.

Бета-блокаторы и диазоксиды. Тиазиды могут усиливать гипергликемический эффект бета-блокаторов, отличных от небиволола и диазоксида.

Пресорные амины (например, норадреналин). Эффект пресорных аминов может снижаться.

Лекарственные средства, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол). Может потребоваться коррекция дозировок лекарственных средств, уменьшающих уровень мочевой кислоты, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке. Может потребоваться повышение дозы пробенецида или сульфинпиразона. Совместимое применение тиазида может увеличивать частоту реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

Амантадин. Тиазиды могут повышать риск побочных эффектов, вызванных амантадином.

Салицилат. При применении высоких доз салицилатов гидрохлоротиазид может усиливать их токсическое воздействие на ЦНС.

Циклоспорин. Совместное лечение с циклоспорином может повышать риск гиперурикемии и осложнений подагры.

Йодосодержащие контрастные вещества. При дегидратации, вызванной диуретиком, существует повышенный риск ОПН, особенно при высоких дозах препаратов йода. Перед применением следует провести регидратацию пациента.

Потенциальные взаимодействия, обусловленные как небивололом, так и гидрохлоротиазидом.

Совместимое применение, которое необходимо учитывать.

Прочие антигипертензивные препараты. При совместном лечении с другими антигипертензивными препаратами могут возникать гипотензивные эффекты или потенцирование их действия.

Антипсихотические средства, трициклические антидепрессанты, барбитураты, наркотические препараты и алкоголь. Совместное применение препарата Небилет Плюс 5/12,5 с этими лекарственными средствами может усиливать гипотензивный эффект и/или приводить к постуральной гипотензии.

Фармакокинетические взаимодействия

Небиволол

Поскольку к метаболизму небиволола вовлечен изофермент CYP2D6, совместное применение с субстанциями, ингибирующими этот фермент, в частности с пароксетином, флуоксетином, тиоридазином и хинидином, может приводить к повышению уровней небиволола в плазме крови при повышенном риске чрезмерного бкарда.

Одновременное применение циметидина повышает уровни небиволола в плазме крови без изменения клинического эффекта. Совместное применение ранитидина не влияет на фармакокинетику небиволола. Если Небилет Плюс 5/12,5 принимают с пищей, а антацид – между приемами пищи, можно назначать оба препарата.

Комбинирование небиволола с никардипином несколько повышает уровни обоих препаратов в плазме крови без изменения клинического эффекта. Совместное применение алкоголя, фуросемида или гидрохлоротиазида не влияет на фармакокинетику небиволола. Небиволол не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина.

Гидрохлоротиазид

Всасывание гидрохлоротиазида нарушается в присутствии анионообменных смол (например, смолы холестирамина и холестипола).

Цитотоксические средства. При совместном применении гидрохлоротиазида и цитотоксических средств (например, циклофосфамида, фторурацила, метотрексата) следует ожидать повышения токсичности в отношении костного мозга (в том числе развития гранулоцитопении).

Особенности применения

Все предостережения по каждому компоненту отдельно, как указано ниже, должны также применяться к лекарственному средству с фиксированной комбинацией Небилет® Плюс 5/12,5. См. раздел См. также раздел «Побочные реакции».

Небиволол

Следующие оговорки и меры предосторожности касаются блокаторов бета-адренорецепторов в целом.

Анестезия. Продолжение бета-блокады снижает риск аритмий при вводимом наркозе и интубации. Если при подготовке к операции бета-блокаду прекращают, применение блокатора бета-адренорецепторов следует отменить не менее 24 часов до этого.

Следует соблюдать осторожность для некоторых анестетиков, вызывающих депрессию миокарда.

Пациента можно защитить от вагусных реакций путем внутривенного введения атропина.

Сердечно-сосудистые нарушения. В общем, блокаторы бета-адренорецепторов не следует применять пациентам с нелеченной застойной сердечной недостаточностью (ЗСН), если только их состояние не было стабилизировано.

Пациентам с ишемической болезнью сердца лечение блокаторами бета-адренорецепторов следует прекращать постепенно, то есть в течение 1–2 нед. При необходимости одновременно следует начать заместительную терапию для предупреждения обострения стенокардии.

Антагонисты бета-адренергических рецепторов могут вызвать брадикардию: если частота пульса падает ниже 50–55 уд/мин в покое и/или у пациента присутствуют симптомы, указывающие на брадикардию, дозировку следует снизить.

Антагонисты бета-адренергических рецепторов следует применять с осторожностью:

- пациентам с нарушениями периферического кровообращения (болезнь Рейно или синдром перемежающейся хромоты), поскольку может возникать обострение этих нарушений;
- пациентам с атриовентрикулярной блокадой первой ступени в связи с отрицательным влиянием бета-блокаторов на время проводимости;
- пациентам со стенокардией Принцметала в связи со спазмом коронарных артерий, что обусловлено активизацией альфа-рецепторов на фоне блокады бета-рецепторов: блокаторы бета-адренорецепторов могут повышать количество и длительность приступов стенокардии.

В целом не рекомендуется комбинация небиволола с блокаторами кальциевых каналов типа верапамила и дилтиазема с антиаритмическими препаратами I класса и антигипертензивными средствами центрального действия, для подробной информации см. См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Метаболические/эндокринные нарушения. Небиволол не влияет на уровень глюкозы у диабетиков. Однако для пациентов с сахарным диабетом необходима осторожность, поскольку небиволол может маскировать определенные симптомы гипогликемии (тахикардию, частое сердцебиение).

Блокаторы бета-адренорецепторов могут маскировать симптомы тахикардии при гипертиреозе. Внезапная отмена может усугублять симптомы.

Респираторные нарушения. Пациентам с хроническими легочными нарушениями антагонисты бета-адренергических рецепторов следует применять с осторожностью, поскольку обструкция дыхательных путей может обостриться.

Остальные. Пациентам с псориазом в анамнезе следует применять антагонисты бета-адренергических рецепторов только после тщательной оценки целесообразности.

Антагонисты бета-адренергических рецепторов могут повышать чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций.

Гидрохлоротиазид

Почечные нарушения. Максимальную пользу от применения тиазидных диуретиков можно ожидать только при отсутствии нарушений функции почек. У пациентов с болезнью почек тиазиды могут усиливать азотемию. У пациентов с нарушенной функцией почек могут развиваться кумулятивные эффекты этого действующего вещества. При очевидном прогрессировании нарушения функции почек, что проявляется ростом небелкового азота, необходима тщательная переоценка терапии по вопросу отмены диуретика.

Метаболические и эндокринные эффекты. Терапия тиазидами может нарушать толерантность к глюкозе. Может потребоваться регулирование дозы инсулина или пероральных гипогликемических препаратов (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий). Во время терапии тиазидом может проявиться латентный сахарный диабет.

С терапией тиазидными диуретиками связано повышение уровня холестерина и триглицеридов. Терапия тиазидами у некоторых пациентов может ускорять гиперурикемию и/или подагру.

Нарушение баланса электролитов. Как и для любого пациента, получающего терапию диуретиками, следует с соответствующей периодичностью проводить определение электролитов сыворотки.

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут вызвать нарушения баланса жидкости или электролитов (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Предупреждающими признаками нарушения баланса жидкости или электролитов являются сухость во рту, жажда, слабость, летаргия, сонливость, возбуждение, боли или судороги мышц, мышечная усталость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия и желудочно-кишечные нарушения, такие как рвота.

Риск гипокалиемии самый высокий у пациентов с циррозом печени, у пациентов с быстрым диурезом, у пациентов с недостаточным пероральным поступлением электролитов и у пациентов, получающих одновременную терапию кортикостероидами или АКТГ (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами) и другие виды взаимодействий. Особенно высок риск гипокалиемии существует у пациентов с синдромом пролонгации QT, врожденным или ятрогенным. Гипокалиемию повышает кардиотоксичность гликозидов дигиталиса и риск сердечной аритмии. Для пациентов с риском гипокалиемии показан более частый мониторинг калия плазмы, начиная с первой недели начала терапии.

В жаркую погоду у пациентов, склонных к отекам, может возникать гипонатриемия разведения. Дефицит хлора, как правило, слаб и обычно не требует лечения.

Тиазиды могут уменьшать выведение кальция с мочой и могут вызвать периодическое и незначительное повышение кальция сыворотки в отсутствие установленных нарушений метаболизма кальция. Значительная гиперкальциемия может быть проявлением скрытого гиперпаратиреоза.

Перед проведением анализа на паратиреоидную функцию применение тиазидов следует прекратить.

Показано, что тиазиды повышают выведение магния с мочой, что может привести к гипомagneмии.

Красная волчанка. Сообщалось, что при применении тиазидов происходит обострение или активация системной красной волчанки.

Антидопинговый тест. Гидрохлоротиазид, содержащийся в данном препарате, может приводить к положительному результату антидопингового теста.

Другое. У пациентов с аллергией или бронхиальной астмой в анамнезе или без этого могут возникать реакции чувствительности.

Изредка в связи с тиазидными диуретиками сообщали о реакциях фоточувствительности (см. раздел «Побочные реакции»). Если при лечении

возникают реакции фоточувствительности, рекомендуется прекратить терапию. Если необходимо восстановить лечение, рекомендуется защищать соответствующие поверхности от солнечного или искусственного УФ-света.

Йод, связанный с белком. Тиазиды могут снижать уровни связанного с белком йода без признаков нарушения со стороны щитовидной железы.

Немеланомный рак кожи (НМРЖ). В двух эпидемиологических исследованиях, выполненных на основе данных датского национального реестра онкологических заболеваний, с увеличением совокупной дозы гидрохлоротиазида наблюдалось повышение риска развития НМРЖ (базальноклеточной карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПКК)). Фотосенсибилизирующие эффекты гидрохлоротиазида могут выступать как возможный механизм развития НМРЖ.

Пациентам, принимающим гидрохлоротиазид, следует сообщить о риске развития НМРЖ и рекомендовать регулярно проверять свою кожу на наличие каких-либо новых поражений и сразу уведомлять о любых подозрительных поражениях кожи. С целью минимизации риска возникновения рака кожи пациентам следует рекомендовать такие возможные профилактические меры, как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей и надлежащая защита в случае такого воздействия. Подозрительные поражения кожи следует немедленно обследовать, в том числе посредством гистологических исследований образцов, полученных путем биопсии. У пациентов, перенесших НМРЖ в прошлом, также может возникнуть необходимость пересмотра применения гидрохлоротиазида (см. также раздел «Побочные реакции»).

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома. Препараты, содержащие сульфонамид или производные сульфонамида, могут вызвать идиосинкратическую реакцию, вызывающую хориоидальный выпот с дефектом зрительного поля, транзиторную миопию и острую закрытоугольную глаукому. Симптомы включают острое начало понижения остроты зрения или боль в глазах и, как правило, возникают в течение нескольких часов или недель с начала применения препарата.

Нелеченная острая закрытоугольная глаукома может привести к постоянной потере зрения. Основное лечение – это как можно скорее прекратить применение лекарственного средства. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, возможно, необходимо в оперативном медикаментозном или хирургическом методе лечения. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы может быть аллергия на сульфонамид или пенициллин в анамнезе.

Комбинация небиволол/гидрохлоротиазид

Помимо оговорок, касающихся монокомпонентов, указанное ниже утверждение касается непосредственно препарата Небилет® Плюс 5/12,5.

Непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа, синдром пониженного всасывания глюкозы-галактозы. Это лекарственное средство содержит лактозу. Пациенты с редкими врожденными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом пониженного всасывания глюкозы-галактозы не должны применять это лекарственное средство.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг)/таблетку, покрытую плёночной оболочкой, т.е. практически свободно от натрия.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследования влияния на способность управлять автотранспортом и другими механизмами не проводились. Однако при управлении автотранспортом и работе с другими механизмами следует учесть, что при антигипертензивной терапии могут иногда возникать головокружение и усталость.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Отсутствуют достаточные данные по применению препарата Небилет Плюс 5/12,5 беременными женщинами. Исследования на животных двух отдельных компонентов недостаточны для установления влияния комбинации небиволола и гидрохлоротиазида на репродуктивную функцию (см. доклинические данные по безопасности).

Небиволол

Для выявления потенциального негативного воздействия небиволола нет данных о его применении беременными женщинами. Однако небиволол оказывает фармакологические эффекты, которые могут оказывать опасное влияние на беременность и/или плод/новорожденного. В целом блокаторы бета-адренорецепторов уменьшают плацентарную перфузию, с чем связана задержка роста, внутриутробная смерть, выкидыш или преждевременные роды. У плода/новорожденного могут возникать побочные эффекты (например, гипогликемия и брадикардия). Если лечение блокаторами бета-адренорецепторов необходимо, желательно применять селективные блокаторы бета1-адренорецепторов.

Небиволол не следует применять в течение беременности без необходимости. Если лечение небивололом признано необходимым, следует контролировать маточно-плацентарный кровоток и рост плода. В случае угрожающего воздействия на течение беременности или плода следует рассмотреть альтернативное лечение.

Необходимо проводить тщательный мониторинг новорожденного. Симптомы гипогликемии и брадикардии следует ожидать в первые 3 дня.

Гидрохлоротиазид

Опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности ограничен, особенно в течение первого триместра. Исследования на животных недостаточно.

Гидрохлоротиазид проходит через плаценту. Учитывая механизм фармакологического действия гидрохлоротиазида, его применение во втором и третьем триместрах может ухудшать фетоплацентарную перфузию и вызвать у плода и младенца такие эффекты, как желтуха, нарушение баланса электролитов и тромбоцитопения.

Гидрохлоротиазид не следует применять при гестационном отеке, гестационной гипертензии или позднем токсикозе беременной в связи с риском уменьшения объема плазмы и плацентарной гипоперфузии без полезного влияния на течение заболевания.

Гидрохлоротиазид не следует применять при эссенциальной гипертензии у беременных женщин, за исключением редких ситуаций, когда нельзя применять другое лечение.

Кормление грудью

Неизвестно, выводится ли небиволол в грудное молоко. Исследования на животных показали, что небиволол выводится в грудное молоко. Большинство бета-блокаторов, особенно липофильные соединения типа небиволола и его активных метаболитов, проникают в грудное молоко, хотя и в разной степени.

Гидрохлоротиазид выводится в грудное молоко в небольших количествах. Высокие дозы тиазидов, вызывающие интенсивный диурез, могут ингибировать выработку молока.

Применение препарата Небилет Плюс 5/12,5 в течение кормления грудью не рекомендуется. Если Небилет® Плюс 5/12,5 применяют при кормлении грудью, доза должна быть наименьшей.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Взрослые. Небилет® Плюс 5/12,5 показан пациентам, у которых АД адекватно контролируется совместным применением 5 мг небиволола и 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Дозировка составляет одну таблетку (5 мг/12,5 мг) в сутки, желательно – в одно и то же время суток.

Больные с почечной недостаточностью. Небилет Плюс 5/12,5 противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. также разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Больные с печеночной недостаточностью. Опыт применения препарата пациентам с печеночной недостаточностью или нарушением функции печени ограничен, поэтому применение лекарственного средства Небилет Плюс 5/12,5 для таких пациентов противопоказано.

Больные пожилого возраста. В связи с ограниченным опытом применения препарата больным от 75 лет его применение требует осторожности и тщательного контроля.

Способ применения

Пероральное применение.

Таблетки можно принимать во время еды.

Дети

Эффективность и безопасность применения лекарственного средства Небилет® Плюс 5/12,5 детям и подросткам (до 18 лет) не исследовались. Данные недоступны. Следовательно, применение детям и подросткам не рекомендуется.

Передозировка

Симптомы

Отсутствуют данные по передозировке небивололом. Симптомы передозировки бета-адренорецепторов: брадикардия, артериальная гипотензия, бронхоспазм и острая сердечная недостаточность.

С передозировкой гидрохлоротиазидом связано электролитное истощение (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратация в результате избыточного диуреза. Наиболее распространенными признаками и симптомами передозировки гидрохлоротиазидом является тошнота и сонливость. Гипокалиемия может приводить к мышечным спазмам и/или сердечной аритмии, что связано с одновременным применением гликозидов дигиталиса или определенных антиаритмических препаратов.

Лечение

При передозировке или повышенной чувствительности за пациентом следует вести строгий надзор в условиях интенсивной терапии. Необходимо проверять уровень глюкозы в крови. Следует часто проводить мониторинг сывороточных электролитов и креатинина. Всасывание любых остатков препарата, все еще имеющих в желудочно-кишечном тракте, можно предотвратить путем промывания желудка и применения активированного угля и слабительного средства. Может потребоваться искусственное дыхание. Брадикардию или массивные весовые реакции следует лечить введением атропина или метилатропина.

Артериальную гипотензию и шок следует лечить введением плазмы/плазмозаменителей, а при необходимости – катехоламинов. Следует корректировать нарушение баланса электролитов. Воздействие бета-блокаторов можно противодействовать путем медленного введения изопrenalина гидрохлорида, начиная с дозировки 5 мкг/минуту, или добутамина, начиная с дозировки 2,5 мкг/минуту, до получения необходимого эффекта. В тяжелых случаях, трудно поддающихся лечению, изопrenalин можно сочетать с дофамином. Если это не дает желаемого эффекта, можно рассмотреть внутривенное введение 50–100 мкг/кг глюкагона. При необходимости инъекцию следует повторить в течение одного часа, а затем (при необходимости) провести внутривенную инфузию 70 мкг/кг/ч глюкагона. В крайне тяжелых случаях брадикардии, резистентной к лечению, можно установить искусственный водитель ритма.

Побочные реакции

Побочные реакции приведены отдельно для каждого действующего вещества.

Небиволол

Побочные реакции при монотерапии небивололом, о которых сообщалось и которые в большинстве случаев были от слабой до средней степени выраженности, приведены в таблице ниже систем органов и частоты

возникновения.

Система органов	Часто ($\approx 1/100 - < 1/10$)	Нечасто ($\approx 1/1000 - \approx 1/100$)	Очень редко ($\approx 1/10000$)	Неизвестно
Со стороны иммунной системы				Ангioneuroticкий отек, гиперчувствительность
Со стороны психики		Ночные кошмары, депрессия		
Со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение, парестезия		Обморок	
Со стороны органов зрения		Нарушение зрения		
Со стороны сердца		Брадикардия, сердечная недостаточность, замедление АВ-проводимости/АВ-блокада		
Со стороны сосудов		Артериальная гипотензия, усиление перемежающейся хромоты		
Со стороны дыхательных путей, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Бронхоспазм		
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор, тошнота, диарея	Диспепсия, метеоризм, рвота		

Со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд, эритематозная сыпь	Обострение псориаза	Крапивянка
Со стороны половых органов и молочных желез		Импотенция		
Расстройства общего характера и реакции в месте введения	Утомляемость, отек			

Также сообщалось о таких побочных реакциях, вызванных некоторыми бета-адреноблокаторами: галлюцинации, психозы, дезориентация, похолодание/цианоз конечностей, синдром Рейно, сухость глаз и токсичность для слизистой глаз по типу практолола.

Гидрохлоротиазид

При применении гидрохлоротиазида в качестве монотерапии сообщали о нижеперечисленных побочных реакциях.

Доброкачественные, злокачественные и неидентифицированные новообразования (в том числе кисты и полипы): частота неизвестна: нееланомный рак кожи (НМРШ) (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточный рак).

НМРЖ: на основании доступных данных эпидемиологических исследований обнаружена связь между совокупной дозой гидрохлоротиазида и НМРЖ (см. также разделы «Особенности применения» и «Фармакодинамика»).

Со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, угнетение костного мозга.

Со стороны иммунной системы: анафилактическая реакция.

Расстройства метаболизма и пищеварения: анорексия, дегидратация, подагра, сахарный диабет, метаболический алкалоз, гиперурикемия, нарушение баланса электролитов (в том числе гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипохлоремия, гиперкальциемия), гипергликемия, гиперамилаземия.

Психические нарушения: апатия, состояние дезориентации, депрессия, нервозность, возбужденность, нарушение сна.

Расстройства нервной системы: судороги, снижение уровня сознания, запятая, головная боль, головокружение, парестезия, парез.

Со стороны органов зрения: частота неизвестна: хориоидный выпот, острая миопия, острая закрытоугольная глаукома. Ксантопсия, нечеткость зрения, миопия (обострение), уменьшение слезоотделения.

Со стороны органов слуха и лабиринта: вертиго.

Сердечные расстройства: сердечные аритмии, частое сердцебиение.

Сосудистые расстройства: ортостатическая гипотензия, тромбоз, эмболия, шок.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения: респираторный дистресс-синдром, пневмония, интерстициальная болезнь легких, отек легких.

Желудочно-кишечные расстройства: сухость во рту, тошнота, рвота, дискомфорт в желудке, диарея, запор, боль в животе, паралитическая непроходимость кишечника, метеоризм, сиаладенит, панкреатит.

Гепатобилиарные расстройства: холестатическая желтуха, холецистит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, пурпура, крапивница, реакция фоточувствительности, сыпь, кожная красная волчанка, некротизированный васкулит, токсический эпидермальный некролиз.

Мышечно-скелетные расстройства, расстройства со стороны соединительной ткани и костей: мышечные спазмы, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: почечные нарушения, ОПН, интерстициальный нефрит, глюкозурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нарушение эректильной функции.

Общие расстройства и реакции в месте введения: астения, пирексия, утомляемость, жажда.

Лабораторные характеристики: конфигурации в электрокардиограмме, повышение уровня холестерина крови, повышение уровня триглицеридов крови.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства играют важную роль. Это позволяет продолжать наблюдение за соотношением пользы и риска лекарственного средства.

Работники отрасли здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Специальных условий хранения не требуется. Не применять препарат по истечении срока годности. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

Блистеры по 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой; по 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Менарини-фон Хейден ГмбХ.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Лейпциггер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Германия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).