

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Небилет® плюс 5 mg / 25 mg филмирани таблетки
Nebilet® Plus 5 mg / 25 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Небилет® плюс съдържа 5 mg небиволол (като небиволол хидрохлорид: 2.5 mg SRRR-небиволол или d-небиволол и 2.5 mg RSSS-небиволол или l-небиволол) и 25 mg хидрохлоротиазид).

Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 116.75 mg лактоза (виж точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Небилет® плюс 5 mg / 25 mg: бледо виолетови, овални, леко биконвексни филмирани таблетки с надпис "5/25" от едната страна

Делителната черта е само за улесняване на счупването, за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Небилет® плюс 5 mg/25 mg комбинация от фиксирани дози е показана при пациенти, чието артериално налягане се контролира адекватно при лечение с небиволол 5 mg и хидрохлоротиазид 25 mg, приложени едновременно.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Небилет® плюс 5 mg/25 mg е показан при пациенти, чието артериално налягане е показало, че подлежи на адекватен контрол при лечение с небиволол 5 mg и хидрохлоротиазид 25 mg, приложени едновременно.

Дозата е една таблетка (5 mg/25 mg) дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден. Таблетките могат да се приемат по време на хранене.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Небилет® плюс не трябва да се прилага при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (виж също 4.3 и 4.4).

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Данните при пациенти с чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция са ограничени. Поради това приложението на Небилет® плюс при тези пациенти е противопоказано.

Пациенти в напреднала възраст

От гледна точка на ограничения опит при пациенти на възраст над 75 години е необходимо повишено внимание и тези пациенти трябва стриктно да се проследяват.

Деца и юноши



Не са провеждани проучвания при деца и юноши. Поради това употребата при деца и юноши не се препоръчва.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Свръхчувствителност към други производни на сулфонамидите вещества (тъй като хидрохлоротиазид е произведен на сулфонамидите лекарствен продукт).
- Чернодробна недостатъчност или нарушение на чернодробната функция.
- Анурия, тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min.}$).
- Остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок или епизоди на декомпенсация на сърдечната недостатъчност, които налагат i.v. инотропна терапия.
- Синдром на болния синусов възел, включително сино-атриален блок.
- Втора и трета степен сърдечен блок (без имплантиран пейсмейкър).
- Брадикардия (сърдечна честота < 60 удара/мин преди започване на терапията).
- Хипотония (сistolно артериално налягане $< 90 \text{ mmHg}$).
- Тежки нарушения на периферната циркулация.
- Анамнеза за бронхоспазм и бронхиална астма.
- Нелекуван феохромоцитом.
- Метаболитна ацидоза.
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия
- През втория и третия триместър от бременността и по време на кърмене

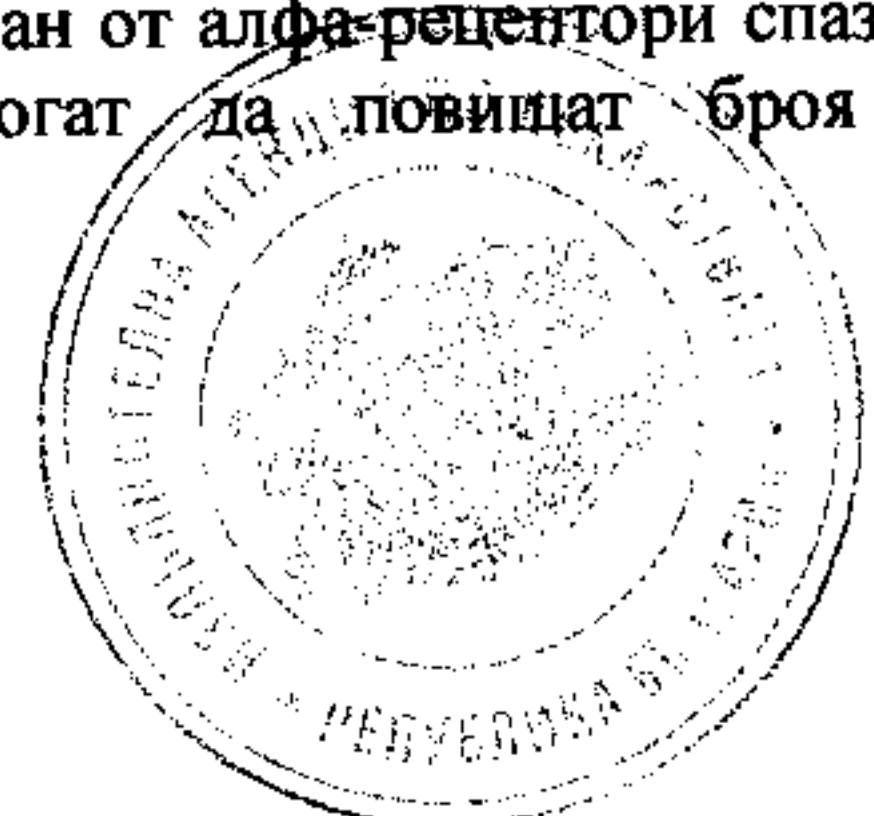
4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички предупреждения свързани с всеки от отделните компоненти, както са изброени по-долу, трябва също така да се отнасят към фиксираната комбинация Небилет® плюс. Виж също точка 4.8.

Небиволол

Следващите предупреждения и предпазни мерки са приложими към бета-адренергичните антагонисти като цяло.

- **Анестезия:** Продължаването на бета-блокадата понижава риска от аритмии по време на увода и интубацията. Ако при подготовката за операцията бета-блокадата бъде преустановена, лечението с бета-адренергичен антагонист трябва да се спре поне 24 часа предварително. Необходимо е повишено внимание при определени анестетици, които имат депресивен ефект върху миокарда. Пациентът може да бъде предпазен от вагусови реакции посредством интравенозно приложение на атропин.
- **Сърдечно-съдови:** Като цяло, бета-адренергичните антагонисти не трябва да се прилагат при пациенти с нелекувана застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), освен ако състоянието им не е стабилизирано. При пациенти с исхемична болест на сърцето, лечението с бета-адренергични антагонисти трябва да се преустановява постепенно, напр. за 1-2 седмици. Ако е необходимо, по същото време трябва да се започне заместителна терапия, за да се предотврати екзацербация на ангина пекторис. Бета-адренергичните антагонисти могат да индуцират брадикардия: ако пулсовата честота спадне под 50-55 удара/мин в покой и/или пациентът има симптоми, които насочват към брадикардия, дозата трябва да се намали. Бета-адренергичните антагонисти трябва да се прилагат с повишено внимание: при пациенти с нарушения на периферното кръвообращение (болест или синдром на Raynaud, клаудикацио интермитенс), тъй като може да настъпи влошаване на тези нарушения; при пациенти с първа степен сърдечен блок, поради негативния ефект на бета-блокери върху проводното време; при пациенти с ангина на Prinzmetal, поради неконтролиран медиран от алфа-рецептори спазъм на коронарните артерии: бета-адренергичните антагонисти могат да повишат броя и продължителността на ангинозните пристъпи.



Като цяло не се препоръчва комбинация на небиволол с антагонисти на калциевите канали от верапамилов и дилтиаземов тип, с Клас I антиаритмици и централно действащи антихипертензивни лекарствени продукти, за подробности, моля, отнесете се към точка 4.5.

- **Метаболитни/Ендокринологични:** Небиволол не повлиява стойностите на кръвната захар при пациенти с диабет. При пациентите с диабет, обаче, е необходимо повишено внимание, тъй като небиволол може да маскира определени симптоми на хипогликемията (тахикардия, палпитации). Бета-адренергичните блокери могат да максират симптомите на тахикардия при хипертиреоидизъм. Рязкото преустановяване на лечението може да усили симптомите.
- **Респираторни:** При пациенти с хронична обструктивна белодробна болест, бета-адренергичните антагонисти трябва да се прилагат с повишено внимание, тъй като спазъма на дихателните пътища може да се усили.
- **Други:** Пациенти с анамнеза за псориазис трябва да приемат бета-адренергични антагонисти само след внимателно обсъждане.
Бета-адренергичните антагонисти могат да повишат чувствителността спрямо алергени и тежестта на анафилактичните реакции.

Хидрохлоротиазид

- **Бъбречни нарушения:** Пълната полза от тиазидните диуретици може да се получи само, в случай че бъбречната функция не е нарушена. При пациенти с бъбречни заболявания, тиазидите могат да утежнят азотемията. При пациенти с нарушена бъбречна функция могат да настъпят кумулативни ефекти на това активно вещество. В случай че е налице прогресиращо увреждане на бъбреците, което се указва от покачващите се стойности на небелтъчния азот, е необходима внимателна преоценка на терапията, като се обмисли преустановяване на лечението с диуретици.
- **Метаболитни и ендокринни ефекти:** Лечението с тиазиди може да наруши въглехидратния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозите на инсулина или пероралните антидиабетни средства (виж точка 4.5). В хода на лечението с тиазиди може да се манифестира латентен захарен диабет.
Лечението с тиазидни диуретици се асоциира с повишаване нивата на холестерола и триглицеридите. При определени пациенти лечението с тиазиди може да доведе до хиперурикемия и/или подаграта.
- **Електролитни нарушения:** Както при всеки пациент провеждащ лечение с диуретици, периодично, през подходящи интервали трябва да се определят нивата на серумните електролити. Тиазидите, включително, хидрохлоротиазида, могат да причинят нарушения на водната и солевата обмяна (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни симптоми за нарушения във водната и солевата обмяна са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, раздразнителност, мускулни болки или крампи, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения като гадене и повръщане.
Рискът от хипокалиемия е най-висок при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти с форсирана диуреза, при пациенти, които имат недостатъчен перорален прием на електролити, или които получават съпътстващо лечение с кортикостероиди или АКТХ (виж точка 4.5). Пациентите със синдром на удължения QT-интервал, както вроден така и ятрогенен са изложени на особено висок риск при наличие на хипокалиемия. Хипокалиемията повишава кардиотоксичността на дигиталисовите гликозиди и рискът от сърдечни аритмии. При пациентите изложени на риск от хипокалиемия е необходимо по-често мониториране на стойностите на калий в плазмата, като се започне в седмицата след началото на терапията.
Дилуционна хипонатриемия може да настъпи в горещо време при пациенти с отоци. Дефицитът на хлориди като цяло е леко изразен и обичайно не налага лечение.
Тиазидите могат да намалят екскрецията на калций в урината и могат да доведат до периодично и леко повишаване на нивата на серумния калций, при липса на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Изразена хиперкалциемия може да е показател за скрит хиперпаратиреоидизъм. Лечението с тиазиди трябва да бъде преустановено преди да се провеждат диагностични изследвания на паращитовидната функция.



Тиазидите са показали, че увеличават уринната екскреция на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия.

- *Лупус еритематодес*: При приложение на тиазиди се съобщава за екзацербация или активиране на системен лупус еритематодес.
- *Анти-допинг изследвания*: Хидрохлоротиазида, който се съдържа в този лекарствен продукт би могъл да доведе до позитивиране на резултатите при анти-допинг изследванията.
- *Други*: Реакции на свръхчувствителност могат да настъпят при пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма.
В редки случаи при употреба на тиазидни диуретици се съобщава за реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.8). Препоръчва се лечението да се преустанови, ако в хода му настъпят реакции на фоточувствителност. Ако се прецени, че е необходимо лечението да се провежда отново, препоръчва се да се предпазват изложените на слънце или изкуствено UVA-лъчение зони.
- *Белтъчно-свързан йод*: Тиазидите могат да понижат нивата на серумния белтъчно-свързан йод, без да са налице белези на нарушение на тироидната функция.

Комбинация небиволол/хидрохлоротиазид

В допълнение на предупрежденията свързани с отделните компоненти, следващото специфично се отнася за NebiletPlus:

- *Галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит, глюкозо-галактозна малабсорбция*: Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки вродени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия:

Небиволол

Следващите взаимодействия са приложими към бета-адренергичните антагонисти като цяло.

- Комбинации, които не се препоръчват

Клас I антиаритмици (хинидин, хидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропafenон): може да се потенцира ефекта върху атрио-вентрикуларното проводно време и да се усили негативния инотропен ефект (вж. точка 4.4).

Антагонисти на калциевите канали от верапамил/дилтиаземов тип: негативно влияние върху контрактилитета и атрио-вентрикуларното провеждане. Интравенозното приложение на верапамил при пациенти, които провеждат лечение с β-блокери може да доведе до тежка хипотония и атрио-вентрикуларен блок (вж. точка 4.4).

Централно действащи антихипертензивни лекарствени продукти (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин): съпътстващо приложение на действащи на централно ниво антихипертензивни медикаменти може да влоши сърдечната недостатъчност посредством понижаване на централния симпатиков тонус (понижаване на сърдечната честота и минутния обем, вазодилатация) (вж. точка 4.4). Рязкото преустановяване, особено ако стане преди преустановяването на лечението с бета-блокери, може да увеличи риска от “рибаунд хипертония”.

- Комбинации, които трябва да се прилагат с повишено внимание

Клас III антиаритмици (Амиодарон): може да се потенцира ефекта върху атрио-вентрикуларното проводно време.



Анестетици – летливи халогенирани: съпътстващото приложение на бета-адренергични антагонисти и анестетици може да намали рефлексната тахикардия и да повиши рискът от хипотония (виж точка 4.4). Като общо правило, избягвайте внезапното преустановяване на лечението с бета-блокери. Анестезиологът трябва да бъде информиран, когато пациентът получава Небилет® плюс.

Инсулин и перорални антидиабетни средства: въпреки че небиволол не повлиява нивата на кръвната захар, съпътстващото приложение може да маскира определени симптоми на хипогликемия (палпитации, тахикардия).

- Комбинации, които трябва да бъдат взети под внимание

Дигиталисови гликозиди: едновременното приложение може да удължи атрио-вентрикуларното проводно време. Клиничните проучвания с небиволол не са показали клинични за взаимодействие. Небиволол не повлиява кинетиката на дигоксин.

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин): едновременното приложение може да повиши риска от хипотония и не може да се изключи повишаване на риска от последващо влошаване на помпената функция на камерите при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Антипсихотици, антидепресанти (трициклични, барбитурати и фенотиазини): едновременното приложение може да усилва хипотензивния ефект на бета-блокери (адитивен ефект).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): нямат влияние върху понижавания артериалното налягане ефект на небиволол.

Симпатомиметични препарати: едновременното приложение може да противодейства на ефекта на бета-адренергичните антагонисти. Бета-адренергичните средства могат да доведат до невъзпрепятствана алфа-адренергична активност на симпатомиметичните средства, както с алфа-така и с бета-адренергични ефекти (риск от хипертония, тежка брадикардия и сърдечен блок).

Хидрохлоротиазид

Потенциални взаимодействия свързани с хидрохлоротиазид:

- Едновременно приложение, което не се препоръчва

Литий: Бъбречният клирънс на лития се намалява от тиазидите и следователно рискът от литиева токсичност може да бъде повишен, когато се прилага едновременно с хидрохлоротиазид. Поради това приложението на Небилет® плюс в комбинация с литий не се препоръчва. Ако приложението на такава комбинация е наложително се препоръчва внимателно мониториране на нивата на серумния литий.

Лекарствени продукти повлияващи нивата на калия: Ефект на хидрохлоротиазид за намаляване на калий (вж. точка 4.4) може да бъде потенциран от едновременното приложение на други лекарствени продукти свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калий губещи диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АКТХ, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий или производни на салициловата киселина). По тази причина такава съпътстващо приложение не се препоръчва.

- Едновременно приложение изискващо повишено внимание

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): НСПВС (напр. ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно), COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да понижат антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици.

Калциеви соли: Тиазидните диуретици могат да повишат нивата на серумния калций поради намаляване на екскрецията. В случай, че е необходимо да се предписват калций-съдържащи добавки трябва да се мониторира серумните нива на калция и неговата доза съответно да се коригира.



Дигиталисови гликозиди: Индуцираната от тиазидите хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да благоприятстват изявата на провокирани от дигиталиса сърдечни аритмии.

Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в нивата на серумния калий: Препоръчва се периодично мониториране на нивата на серумния калий и ЕКГ, когато Небилет® плюс се прилага с лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в нивата на серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди и антиаритмици) и със следващите *torsades de pointes* (камерна тахикардия)-индуциращи лекарствени продукти (включително някои антиаритмици), хипокалиемията е предразполагащ фактор за *torsades de pointes* (камерна тахикардия):

- Клас Ia антиаритмици (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид).
- Клас III антиаритмици (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемеазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, IV еритромицин, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, IV винкамин).

Недеполяризиращи мускулни релаксанти (напр. тубокурарин): Ефектът на недеполяризиращите мускулни релаксанти може да бъде потенцират от хидрохлоротиазид.

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални лекарствени средства и инсулин): Лечението с тиазиди може да повлияе въглехидратния толеранс. Може да е необходимо коригиране на дозите на антидиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Метформин: Метформин трябва да се прилага с повишено внимание поради риск от лактатна ацидоза индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Бета-блокери и диаксозид: Повишаващият кръвната захар ефект на бета-блокерите, различни от небиволол и диаксозид може да бъде усилен от тиазидите.

Пресорни амини (напр. норадреналин): Ефектът на пресорните амини може да бъде понижен.

Лекарствени продукти прилагани при лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол): Може да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се повиши дозата на пробенецид или сулфинпиразона. Едновременното приложение на тиазиди може да повиши честотата на реакции на свръхчувствителност към алопуринол.

Амантадин: Тиазидите могат да повишат риска от нежелани реакции предизвикани от амантадин.

Салицилати: В случай на прием на високи дози салицилати хидрохлоротиазид може да усили токсичния ефект на салицилатите върху централната нервна система.

Циклоспорин: Едновременното лечение с циклоспорин може да увеличи риска от хиперурикемия и усложнения от типа на подаграта.

Йод-контрастни материали: В случай на диуретик-индуцирана дехидратация, съществува повишен риск остра бъбречна недостатъчност, особено при използването на високи дози йодни продукти. Преди прилагането им пациентите трябва да бъдат рехидратирани.

Потенциални взаимодействия свързани, както с небиволол, така и хидрохлоротиазид:

- Съобразяване на едновременната употреба с други лекарствени средства

Други антихипертензивни лекарствени средства: по време на едновременната употреба с други антихипертензивни лекарства може да има адитивни хипотензивни ефекти или потенциране.



Антипсихотици, трициклични антидепресанти, барбитурати, наркотични лекарствени средства и алкохол: едновременната употреба на Небилет® плюс с тези лекарства може да засили хипотензивния ефект и/или да доведе до постурална хипотония.

Фармакокинетични взаимодействия:

Небиволол

Тъй като метаболизма на небиволол включва изоензима CYP2D6, едновременната употреба с вещества, които инхибират този ензим, особено пароксетин, флуоксетин, тиоридазин и хинидин, може да повиши плазмените нива на небиволол, което е свързано с повишен риск от прекалена брадикардия и нежелани лекарствени реакции.

Едновременната употреба с циметидин повишава плазмените нива на небиволол, без да променя клиничния ефект. Съвместното приложение на ранитидин не повлиява фармакокинетиката на небиволол. В случай че Небилет® плюс се приема по време на хранене, а антиацидното средство между храненията, двата медикамента могат да бъдат предписани едновременно.

Комбинирането на небиволол с никардипин леко повишава плазмените нива на двете лекарства, без да променя клиничния ефект. Едновременната употреба на алкохол, фуросемид или хидрохлоротиазид не засяга фармакокинетиката на небиволол. Небиволол не повлиява фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

Хидрохлоротиазид

Абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена при наличието на анионни обменни смоли (напр. смоли холестирамин и холестипол).

Цитотоксични агенти: При едновременната употреба на хидрохлоротиазид и цитотоксични средства (напр. циклофосфамид, флуороурацил, метотрексат) трябва да се очаква повишена костно-мозъчна токсичност (и по-специално гранулоцитопения).

4.6. Бременност и кърмене

Употреба при бременност

Небилет® плюс съдържа тиазиден диуретик. По тази причина употребата през втория и третия триместър на бременността е противопоказана.

Няма адекватни данни от употребата на Небилет® плюс при бременни жени. Проучванията при животни на двете отделни съставки са недостатъчни по отношение на ефекта на комбинацията от небиволол и хидрохлоротиазид върху репродукцията (вж. точка 5.3).

Небиволол

Съществуват недостатъчни данни за употребата на небиволол по време на бременност при човек, за да се определи неговата потенциална вредност. Небиволол, обаче има фармакологични ефекти, които могат да предизвикат вредни ефекти върху бременността и/или фетуса/новороденото. Като цяло бета-адренорецепторните блокери намаляват плацентарната перфузия, което е свързано със забавяне на растежа, интраутеринна смърт, аборт или преждевременно раждане. При фетуса и новороденото могат да настъпят нежелани реакции (напр. хипогликемия и брадикардия).

Хидрохлоротиазид

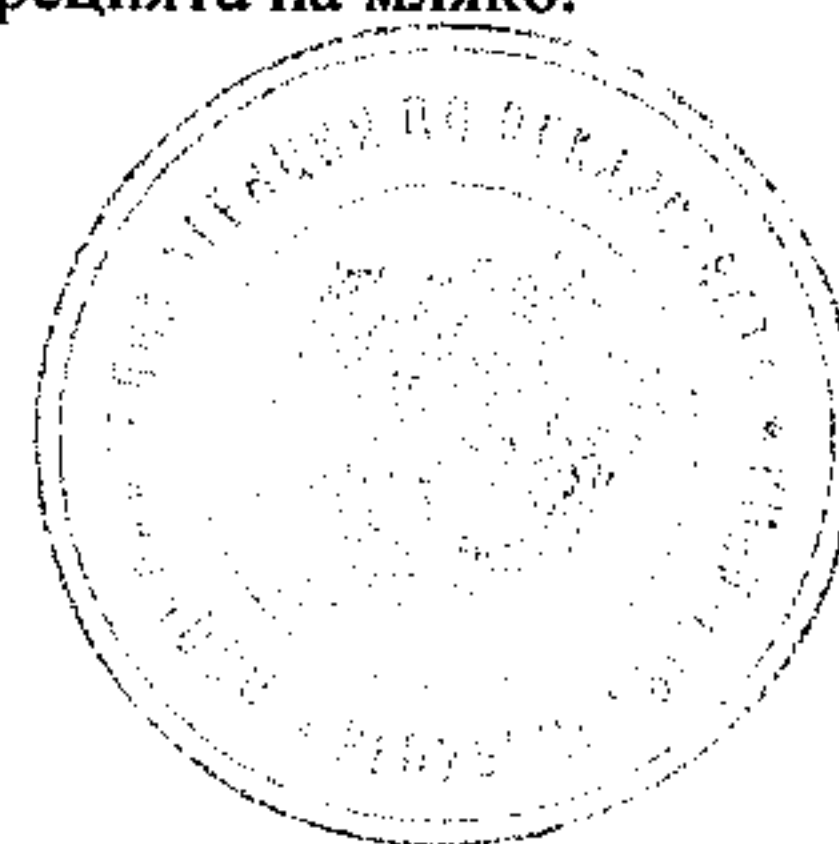
Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на механизма на действие, той може да предизвика иктер, електролитни нарушения и тромбоцитопения при фетуса/новороденото. Хидрохлоротиазид може да понижи плазмения обем, както и утероплацентарния кръвоток.

Употреба при кърмене

Небилет® плюс е противопоказан в периода на кърменето.

Не е известно дали небиволол се екскретира в кърмата на човека. Проучвания при животни са показали, че небиволол се екскретира в кърмата. Хидрохлоротиазид преминава в човешката кърма. Хидрохлоротиазид може също така да понижи или дори да потисне секрецията на мляко.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Не са провеждани проучвания за ефекта върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак когато се шофират моторни превозни средства или се работи с машини трябва да се има в предвид, че понякога може да има замаяност и умора когато се приема антихипертензивна терапия.

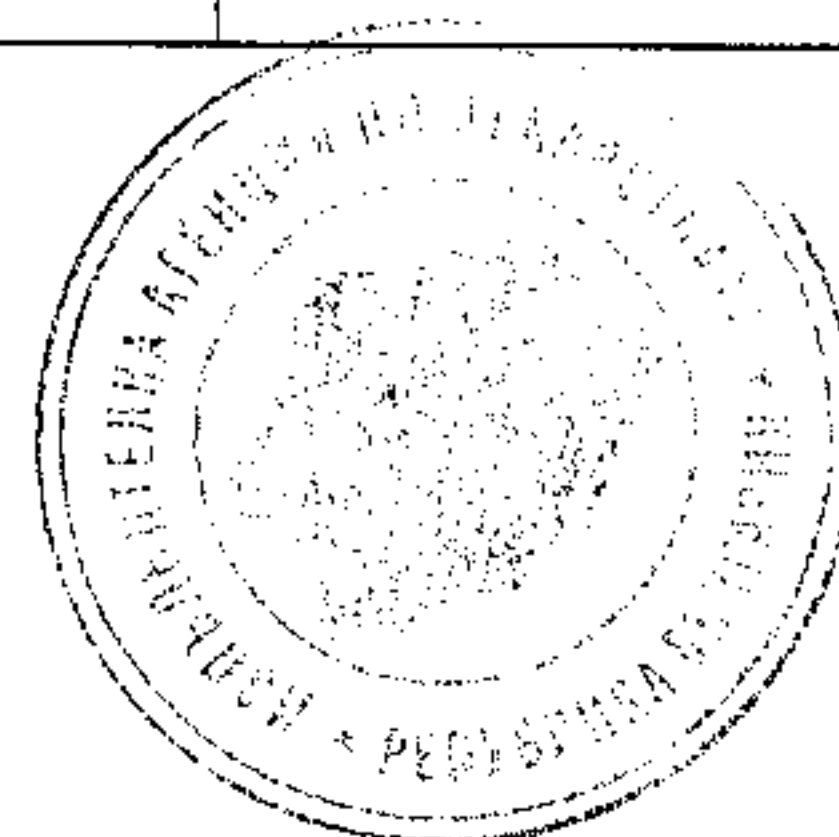
4.8. Нежелани реакции

Нежеланите реакции са изброени отделно за всяко от активните вещества.

Небиволол

Нежеланите реакции съобщени след самостоятелно приложение на небиволол, които в повечето случаи са леки до умерени по тежест, са изброени в таблицата по-долу, класифицирани по системно-органични класове и са подредени според тяхната честота.

СИСТЕМО-ОРГАНИЧНИ КЛАСОВЕ	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$)	Много редки ($\leq 1/10\,000$)	Неизвестна честота
Нарушения на имунната система				Ангioneвротичен едем, свръхчувствителност
Психични нарушения		кошмари; депресия		
Нарушения на нервната система	главоболие, замаяност, парестезии		Синкоп	
Нарушения на окото		нарушено зрение		
Сърдечни нарушения		брадикардия, сърдечна недостатъчност, забавено AV провеждане/AV-блок		
Съдови нарушения		хипотония, (влошаване на) клаудикацио интермитенс		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея	Бронхоспазм		
Стомашно-чревни нарушения	запек, гадене, диария	диспепсия, флатуленция, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		сърбеж, еритемен обрив	Влошаване на псориазис	



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Импотентност		
Общи изследвания и ефекти на мястото на приложение	умора, отоци			

Следващите нежелани реакции също така са съобщавани при някои бета-адренергични антагонисти: халюцинации, психози, обърканост, студени/цианотични крайници, феномен на Raynaud, сухота в очите и очна-кожнолигавична токсичност от практололов тип.

Хидрохлоротиазид

Нежеланите лекарствени реакции, които са съобщавани при самостоятелно приложение на хидрохлоротиазид включват следващите:

Нарушения на кръвоносната и лимфната система: левкопения, неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, хемолитична анемия, костно-мозъчна недостатъчност.

Нарушения на имунната система: анафилактични реакции.

Нарушения на метаболизма и храненето: анорексия, дехидратация, подагра, захарен диабет, метаболитна алкалоза, хиперурикемия, електролитен дисбаланс (включително хипонатриемия, хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипохлоремия, хиперкалциемия), хипергликемия, хиперамилаземия.

Психични нарушения: апатия, състояние на обърканост, депресия, нервност, безпокойство, нарушение на съня.

Нарушения на нервната система: конвулсии, потиснато съзнание, кома, главоболие, замаяност, парестезии, парези.

Нарушения на окото: ксантопсия, замъглено зрение, миопия (влошаване), намаляване на образуването на слъзи.

Нарушения на ухото и вътрешното ухо: световъртеж.

Сърдечни нарушения: сърдечни аритмии, палпитации.

Съдови нарушения: ортостатична хипотония, тромбози, емболии, шок

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: респираторен дистрес, пневмонит, интерстициални белодробни заболявания, белодробен оток.

Стомашно-чревни нарушения: сухота в устата, гадене, повръщане, стомашен дискомфорт, диария, запек, коремна болка, паралитичен илеус, флатуленция, сиалoadенит, панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения: холестатична жълтеница, холецистит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: сърбеж, пурпура, уртикария, реакции на свръхчувствителност, обрив, кожен лупус еритематодес, некротизиращ васкулит, токсична епидермална некролиза.

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите: мускулни спазми, миялгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: бъбречно увреждане, остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит, глюкозурия.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: еректилна дисфункция.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: астения, пирексия, умора, жажда.

Изследвания: изменения в електрокардиограмата, повишаване на холестерола в кръвта, повишаване на кръвните триглицериди.

4.9. Предозиране

Симптоми

Няма съобщения за случаи на предозиране с небиволол. Симптомите на предозиране с бета-блокери са: брадикардия, хипотония, бронхоспазм и остра сърдечна недостатъчност.

Предозиране с хидрохлоротиазид се свързва със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, които произлизат от експресивна диуреза. Най-



честите белези и симптоми на предозиране с хидрохлоротиазид са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или да подчертае сърдечни аритмии, свързани със съпътстващо приложение на дигиталисови гликозиди или някои анти-аритмични лекарствени продукти.

Лечение

В случай на предозиране или свръхчувствителност, пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван и лекуван в интензивно отделение. Трябва да се проверяват стойностите на кръвната захар. Серумните електролити и креатининът трябва да бъдат често мониториран. Резорбцията на каквито и да било остатъци, все още налични в стомашно-чревния тракт може да бъде предотвратена посредством стомашна промивка и приложение на активен въглен и лаксатив. Може да се наложи апаратна вентилация. Брадикардията или изразените вагусови реакции трябва да бъдат лекувани чрез приложение на атропин или метилатропин. Хипотонията и шока трябва да се лекуват с плазма /плазмо-заместители и при необходимост с катехоламини. Трябва да се коригира електролитния дисбаланс. На бета-блокиращия ефект може да се противодейства посредством бавно интравенозно приложение на изопреналин хидрохлорид, започвайки с доза от приблизително 5 µg/минута или добутамин, започвайки с доза от 2.5 µg/минута до достигане на желанния ефект. В рефрактерни случаи изпореналин може да се комбинира с допамин. Ако и това не доведе до желанния ефект може да се обсъди интравенозно приложение на глюкагон 50-100 µg/kg i.v.. Ако се налага, инжекцията трябва да се повтори след един час, и да се последва –ако е необходимо– от i.v. инфузия на глюкагон 70 µg/kg/h. При крайни случаи на резистентна на лечение брадикардия може да се имплантира пейсмейкър.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета-блокери, селективни и тиазиди
АТС код: C07BB

Небилет® плюс е комбинация от небиволол, селективен бета-рецепторен агонист и хидрохлоротиазид, тиазиден диуретик. Комбинацията на тези вещества има адитивен антихипертензивен ефект, намаляващ артериалното налягане в по-голяма степен от всяка от отделните съставки, приложени самостоятелно.

Небиволол представлява рацемична смес от два енантиомера, SRRR-небиволол (или d-небиволол) и RSSS-небиволол (или l-небиволол). Той комбинира две фармакологични свойства:

- Представлява конкурентен и селективен бета-рецепторен антагонист: този ефект се дължи на SRRR-енантиомера (d-енантиомер).
- Има леки по степен вазодилаторни свойства в следствие на взаимодействие с метаболитния път L-аргинин/азотен оксид.

Еднократни и повтарящи се дози от небиволол понижават сърдечната честота и артериалното налягане в покой и при на физическо натоварване, както при нормотензивни лица, така и при пациенти с хипертония. Антихипертензивният ефект се поддържа по време на продължително лечение.

В терапевтични дози небиволол е лишен от алфа-адренергичен антагонизъм.

По време на остро и хронично лечение с небиволол при пациенти с хипертония системното съдово съпротивление е понижено. Въпреки понижаването на сърдечната честота, намаляването на сърдечния ударен обем в покой и при натоварване може да бъде ограничено поради повишаването на ударния обем. Клиничното приложение на тези хемодинамични разлики, в сравнение с други бета1 рецепторни антагонисти до този момент не е напълно установено.

При пациенти с хипертония, небиволол повишава NO-медиацията съдов отговор спрямо ацетилхолин (ACh), който е понижен при пациенти с ендотелна дисфункция.

Изследванията при животни *in vitro* и *in vivo* показват, че небиволол не притежава вътрешна симпатомиметична активност.



Изследванията при животни *in vitro* и *in vivo* показват, че във фармакологични дози небиволол не притежава мемрано-стабилизиращо действие.

При здрави доброволци небиволол не оказва значим ефект върху максималния физически капацитет или издръжливост.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Тиазидите повлияват бъбречните тубулни механизми на електролитна реабсорбция, като директно увеличават екскрецията на натрий и хлорид в приблизително равни количества. Диуретичния ефект на хидрохлоротиазид редуцира плазменния обем, повишава плазмената ренинова активност и повишава секрецията на алдостерон, с последващо повишаване на загубите на калий и бикарбонат с урината и понижаване на серумният калий. След прием на хидрохлоротиазид, диурезата започва около 2 часа и максимален ефект настъпва около 4 часа след дозата, а ефектът персистира приблизително 6-12 часа.

5.2. Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на небиволол и хидрохлоротиазид няма ефект върху бионаличността на всяко от активните вещества. Комбинираната таблетка е биоеквивалентна на едновременното приложение на отделните съставки.

Небиволол

Абсорбция

И двата енантиомера на небиволол се абсорбират бързо след перорално приложение. Абсорбцията на небиволол не се повлиява от храна; небиволол може да бъде прилаган със или без храна.

Пероралната бионаличност на небиволол достига средно до 12% при бързите метаболизатори и е почти пълна при бавните метаболизатори. В равновесно състояние и при същото ниво на дозата, пиковата плазмена концентрация на непроменения небиволол е около 23 пъти по-висока при лоши метаболизатори, отколкото при бързи метаболизатори. Когато се обсъждат непромененото лекарство плюс активните метаболити, разликата в пиковите плазмени концентрации е 1.3 до 1.4 пъти. Поради разликите в степента на метаболизъм, дозата на Nebilet винаги трябва да се коригира спрямо индивидуалните изисквания на пациента: по тази причина лошите метаболизатори може да се нуждаят от по-ниски дози.

Плазмените концентрации са пропорционални на дозата между 1 и 30 mg. Фармакокинетиката на небиволол не се повлиява от възрастта.

Разпределение

В плазмата и двата енантиомера на небиволол основно са свързани с албумина. Свързването с плазмените протеини е 98.1% за SRRR-небиволол и 97.9% за RSSS-небиволол.

Биотрансформация

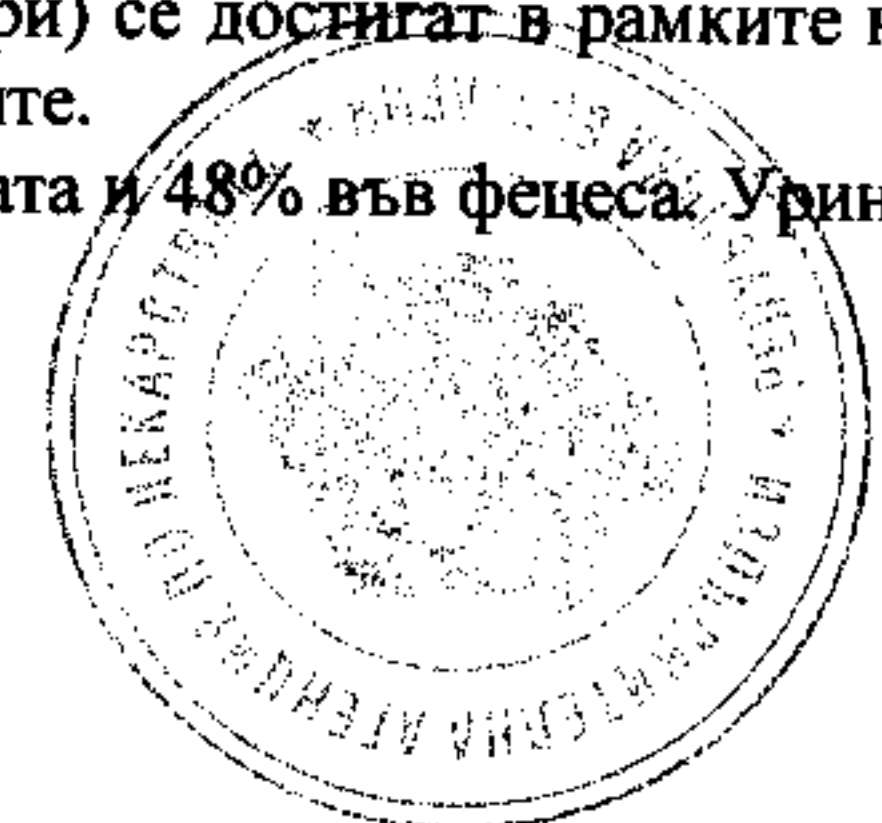
Небиволол се метаболизира екстензивно, частично до активни хидроксидни метаболити. Небиволол се метаболизира чрез алициклично и ароматно хидроксилиране, N-деалкилиране и глюкурониране; в допълнение се образуват глюкурониди на хидроксидни метаболитите. Метаболизмът на небиволол посредством ароматно хидроксилиране е предмет на CYP2D6 зависим генетичен оксидативен полиморфизъм.

Елиминиране

При бързи метаболизатори, полуживотите на елиминиране на енантиомерите на небиволол достигат средно 10 часа. При бавните метаболизатори те са 3-5 пъти по-дълги. При бързите метаболизатори, плазмените нива на RSSS-енантиомера са леко по-високи от тези на SRRR-енантиомера. При бавните метаболизатори тази разлика е по-голяма. При бързите метаболизатори, полуживотът на елиминиране на хидроксидни метаболитите и на двата енантиомера достига средно 24 часа и са около два пъти по-дълги от при бавните метаболизатори.

Равновесните плазмени нива при повечето лица (бързи метаболизатори) се достигат в рамките на 24 часа за небиволол и в рамките на няколко дни за хидроксидни метаболитите.

Една седмица след приложението 38% от дозата се екскретира в урината и 48% във фекаса. Уринната екскреция на непроменен небиволол е по-малко от 0.5% от дозата.



Хидрохлоротиазид

Абсорбция

Хидрохлоротиазид се абсорбира добре (65 до 75 %) след перорално приложение. Плазмените концентрации са линейно свързани с приложената доза. Абсорбцията на хидрохлоротиазид зависи от чревното транзитно време, като се повишава, когато чревното транзитно време е забавено, например, когато се прилага с храна. Когато плазмените нива се проследят за поне 24 часа, са наблюдава, че плазменият полуживот варира между 5.6 и 14.8 часа и пикови плазмени нива се наблюдават в рамките на 1 и 5 h след приема.

Разпределение

Хидрохлоротиазид се свързва с плазмените протеини в 68 % и реалният обем на разпределение е 0.83 – 1.14 l/kg. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не и през кръвно-мозъчната бариера.

Биотрансформация

Метаболизмът на хидрохлоротиазид е много слабо изразен. Почти цялото количество хидрохлоротиазид се екскретира непроменен с урината.

Елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира основно през бъбреците. Повече от 95 % от хидрохлоротиазид се явява непроменен в урината в рамките на 3-6 часа след перорален прием. При пациенти с бъбречно заболяване плазмените концентрации на хидрохлоротиазид са по-високи и полу-животът на елиминиране е удължен.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на комбинацията небиволол и хидрохлоротиазид. Това се базира на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал на отделните съставки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Полисорбат 80 (E433)

Хипромелоза (E464)

Лактозен монохидрат

Царевично нишесте

Кроскармелоза натрий (E468)

Микрокристална целулоза (E460)

Силициев диоксид, колоидален, безводен (E551)

Магнезиев стеарат (E572)

Обвивка

Хипромелоза (E464)

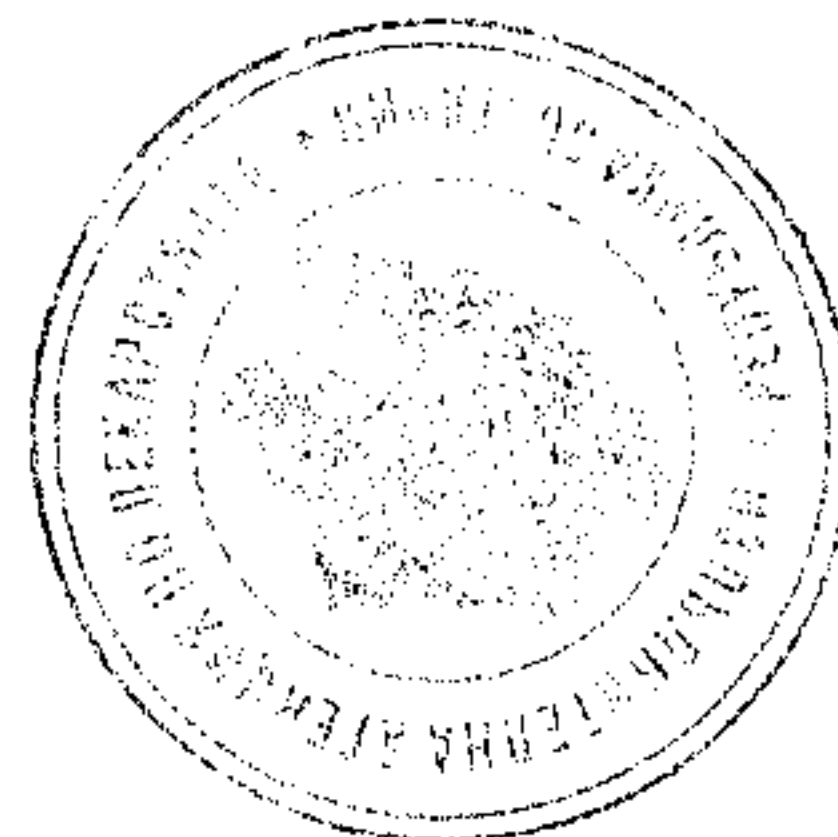
Микрокристална целулоза (E460)

Макрогол 40 стеарат Тип I

Титаниев диоксид (E171)

Кармини (Карминова киселина алуминиев лак, E120)

6.2. Несъвместимости



Неприложимо

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Таблетките се предлагат в блистери (PP/СОС/PP/Алуминий).
Опаковки с размер 7, 14, 28, 30, 56, 90 филмирани таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare L-1611 Люксембург

По лиценз на JANSSEN PHARMACEUTICA – N.V., Beerse, Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

