

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Небилет плюс 5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Nebilet Plus 5 mg/12,5 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение I	
Към Рег. №	20090096
Разрешение №	B6/MK/Mb-18778
18-04-2022	
Одобряване №	

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 12,5 mg хидрохлоротиазид).

Помощни вещества с известно действие: всяка таблетка съдържа 129,25 mg лактоза (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Небилет плюс 5 mg/12,5 mg: бледо розови, овални, леко биконвексни филмирани таблетки с надпис "5/12,5" от едната страна и делителна черта от другата 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/12,5 mg е комбинация от фиксирани дози и е показан при пациенти, чието артериално налягане се контролира при лечение с небиволол 5 mg и хидрохлоротиазид 12,5 mg, приложени едновременно.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Небилет плюс 5 mg/12,5 mg е показан при пациенти, при които е постигнат адекватен контрол на артериалното налягане при лечение с небиволол 5 mg и хидрохлоротиазид 12,5 mg, приложени едновременно.

Дозата е една таблетка (5 mg/12,5 mg) дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Небилет плюс не трябва да се прилага при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (вж. също точка 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 старческа възраст



Поради ограничения опит при пациенти на възраст над 75 години е необходимо повишено внимание и стриктно проследяване на тези пациенти.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на Небилет плюс при деца и юноши на възраст под 18 години не е установена. Няма налични данни. Поради това употребата при деца и юноши не се препоръчва.

Начин на приложение

За перорален прием.

Таблетките могат да се приемат по време на хранене.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1.
- Свръхчувствителност към други производни на сулфонамидите вещества (тъй като хидрохлоротиазид е лекарствен продукт, произведен на сулфонамидите)
- Чернодробна недостатъчност или нарушение на чернодробната функция
- Анурия, тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 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 атриовентрикуларен блок (без имплантиран пейсмейкър)
- Брадикардия (сърдечна честота < 60 удара/мин преди започване на терапията)
- Хипотония (сistolно артериално налягане < 90 mmHg)
- Тежки нарушения на периферната циркулация
- Анамнеза за бронхоспазм и бронхиална астма
- Нелекуван феохромоцитом
- Метаболитна ацидоза
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Небиволол

Следните предупреждения и предпазни мерки се отнасят за 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, в това време трябва да се започне заместителна терапия, за да се предотврати екзаксация на миокарда и 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, клаудикация интермитенс), тъй като може да настъпи влошаване на тези нарушения; при пациенти с първа степен атриовентрикуларен 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.

По принцип не се препоръчва комбинация на небиволол с антагонисти на калциевите канали от верапамил и дилтиазем тип, с Клас I антиаритмици и централно действащи антихипертензивни лекарствени продукти, за подробности, моля, вижте към точка 4.5.

- **Метаболитни/Ендокринни:** Небиволол не повлиява стойностите на кръвната захар при пациенти с диабет. Въпреки това, е необходимо повишено внимание при пациентите с диабет, тъй като небиволол може да маскира определени симптоми на хипогликемията (тахикардия, палпитации).

Бета-адренергичните блокери могат да маскират симптомите на тахикардия при хипертиреозидизъм. Внезапното 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 спазъм 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 увреждане:** Пълната полза от тиазидните диуретици може да се получи, само ако 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, показател за което са покачващите се стойности на небелтъчния азот, с необходима внимателна преоценка на терапията, като се обмисли преустановяване на лечението с диуретици.

- **Метаболитни и ендокринни ефекти:** Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния 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 подагра.

- **Електролитни нарушения:** Както при всеки пациент, провеждащ лечение с диуретици, периодично трябва да се определят нивата на серумните електролити през подходящи интервали.

Тиазидите, включително, хидрохлоротиазид, могат да доведат до нарушено водно-електролитно равновесие (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни симптоми за нарушено водно-електролитно равновесие са сухота, жажда, слабост, летаргия, замаяност, раздразнителност, мускулни болки или крампове, умора, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения като гаден и повръщане.



Рискът от хипокалиемия е най-висок при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти с форсирана диуреза, при пациенти с 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.

- *Антидопинг изследвания:* Хидрохлоротиазид, който се съдържа в този лекарствен продукт, може да доведе до позитивиране на резултатите при антидопинг изследванията.

- *Други:* Реакции на свръхчувствителност могат да настъпят при пациенти с 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 изкуствени UVA-лъчи зони.

- *Белтъчно-свързан йод:* Тиазидите могат да понижат нивата на серумния белтъчно-свързан йод, без да са налице белези на нарушение на тиреоидната функция.

- *Немеланомен рак на кожата:* В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

- *Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома:*

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителната миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно намаляване на зрителната острота или болка в очите и обикновено се проявяват в рамките на часове



седмици след прилагане на медикамента. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първа терапевтична стъпка е прекъсване на терапията с лекарството в най-кратък възможен срок. Може да се наложи незабавно медикаментозно или хирургично лечение, ако вътреочното налягане не може да бъде контролирано. Рискови фактори за развитието на остра закритоъгълна глаукома могат да бъдат анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ARDS трябва да бъде спряна приемът на Небилет плюс и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Комбинация небиволол/хидрохлоротиазид

В допълнение на предупрежденията, свързани с отделните компоненти, следните се отнасят специфично за Небилет плюс:

- *Галактозна непоносимост, Ларп-лактазен дефицит, глюкозо-галактозна малабсорбция:* Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки вродени проблеми като галактозна непоносимост, Ларп-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.
- Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. на практика не съдържа натрий.

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

Фармакодинамични взаимодействия:

Небиволол

Следните взаимодействия са приложими по принцип за бета-адренергичните антагонисти.

- Комбиниции, които не се препоръчват

Клас I антиаритмици (хинидин, хидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон): 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 централно-действащи 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). Внезапното спиране, особено ако стане преди преустановяването на лечението с бета-блокери, може да увеличи риска от "рибаунд хипертония".

- Комбиниции, 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 рефлекторната 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, ако 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).

Баклофен (антиспастично средство), амифостин (антинеопластична добавъчна терапия): едновременната употреба с антихипертензивни лекарствени продукти е вероятно да увеличи понижението на кръвното налягане, поради това дозировката на антихипертензивните лекарствени продукти трябва да се коригира своевременно.

- 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 данни за взаимодействие. Небиволол не повлиява кинетиката на дигоксин.

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (амлодитин, фелодитин, лацидитин, нифедитин, никардитин, нимодитин, нитрендитин): 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 хипотензивният ефект на бета-блокерите (адитивен ефект).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): нямат влияние върху понижаващия 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

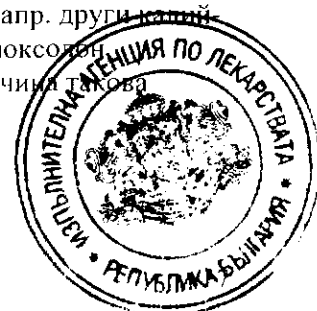
Потенциални взаимодействия свързани с хидрохлоротиазид:

- 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: Ефектът на хидрохлоротиазид да намалява калия (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, карбенексолол, пеницилин G натрий или производни на салициловата киселина). По тази причина такова 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 следните лекарствени продукти (включително някои антиаритмици), предизвикващи *torsades de pointes* (камерна тахикардия), тъй като 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, циамамазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин i.v.).

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

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални лекарства и инсулин): Лечението с тиазиди може да повлияе глюкозния 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 хидрохлортиазид.

Бета-блокери и диазоксид: Повишаващият кръвната захар ефект на бета-блокерите, различни от небиволол и диазоксид, 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 хидрохлортиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се повиши дозата на пробенецид или сулфинпиразон. 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, хидрохлортиазид може да увеличи 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 материи: 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 продукти

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

Антипсихотици, трициклически антидепресанти, барбитурати, наркотични лекарствени продукти 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 метаболизмът 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 тежка брадикардия и нежелани 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. Невиволол 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 агенти (напр. *циклофосфамид, флуороурацил, метотрексат*) трябва да се очаква повишена костно-мозъчна токсичност (и по-специално гранулоцитопения).

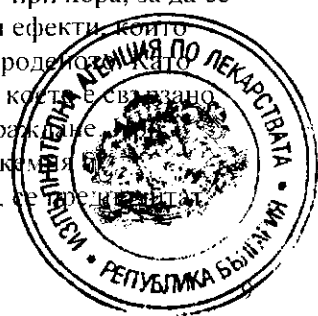
4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за 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

Няма достатъчно данни за употребата на небиволол по време на бременност при хора, за да се определи възможността да навреди. Невиволол, 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. Фетуса и новороденото могат да настъпят нежелани реакции (напр. хипогликемия, брадикардия). Ако е необходимо лечение с бета-адренорецепторни блокери, се предпочитат бета₁-селективните адренорецепторни блокери.



Небиволол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е наложително. Ако лечението с небиволол се счита за необходимо, трябва да се проследяват утероплацентарния кръвоток и феталното развитие. В случай на вредни ефекти върху бременността или плода трябва да се има предвид друго лечение. Новороденото трябва да стриктно да се проследява. Появата на симптоми на хипогликемия и брадикардия обикновено трябва да се очаква до първите 3 дни.

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията с животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Като се има предвид механизма на действие на хидрохлоротиазид, неговата употреба по време на втори и трети триместър може да повлияе фето-плацентарната перфузия, а при фетуса и новороденото може да доведе до ефекти като иктер, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при гестационни отоци, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от намаляване на обема на плазмата и плацентарна хипоперфузия, без това да окаже благоприятен ефект върху протичането на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се прилага друго лечение.

Кърмене

Не е известно дали небиволол се екскретира в кърмата на човека. Проучвания при животни са показали, че небиволол се екскретира в кърмата. Повечето бета-блокери, особено липофилни вещества като небиволол и неговите активни метаболити, преминават в кърмата, макар и в различна степен. Хидрохлоротиазид се екскретира в човешката кърма в малки количества. Високи дози от тиазидни диуретици, които водят до интензивно образуване на урина, може да подтиснат образуването на кърма. Употребата на Небилет плюс по време на кърмене не се препоръчва. Ако се налага употребата на Небилет плюс по време на кърмене, трябва да се прилага възможно по-ниска доза.

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 управляват превозни средства или се работи с машини трябва да се има предвид, че понякога може да има замаяност и умора когато се приема антихипертензивна терапия.

4.8. Нежелани лекарствени 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 системо-органи класове и са подредени според тяхната честота.

СИСТЕМО-ОРГАНИ 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				ангионевротичен оток
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	бронхоспазъм		
Стомашно-чревни нарушения	запек, гадене, диария	диспепсия, флатуленция, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		сърбеж, еритемен обрив	влошаване на псориазис	уртикария
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		импотентност		
Общи изследвания и ефекти на мястото на приложение	умора, отоци			

Следните 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 следните:

Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи):

С неизвестна честота: немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином).

Немеланомен рак на кожата: въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1)

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

Нарушения на имунната система: анафилактична реакция.

Нарушения на метаболизма и храненето: анорексия, дехидратация, подагра, 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:

С неизвестна честота: хороидален излив, остра миопия, остра закритоъгълна глаукома.

Ксантопсия, замъглено зрение, миопия (влошаване), намаляване на образуването на сълзи.

Нарушения на ухото и вътрешното ухо: вертиго.

Сърдечни нарушения: сърдечни аритмии, палпитации.

Съдови нарушения: ортостатична хипотония, тромбози, емболизъм, шок.

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

Много рядки: Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)

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

Хепато-билиарни нарушения: холестатична жълтеница, холецистит.

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

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

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 триглицеридите в кръвта.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 28903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

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

Предозиране с хидрохлоротиазид се свързва със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат на обилна 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 антиаритмични лекарствени продукти.

Лечение

В случай на предозиране или свръхчувствителност, пациентът трябва да бъде сериозно наблюдаван и лекуван в интензивно отделение. Трябва да се проверяват стойностите на кръвната захар. Серумните електролити и креатининът трябва да бъдат често мониториранни.



Резорбцията на каквито и да било остатъци от лекарството, 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 шокът трябва да се лекуват с плазма/плазмени 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 желания ефект. В рефрактерни случаи изопреналин може да се комбинира с допамин. Ако и това не доведе до желания 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: C07BB12

Небилет плюс е комбинация от небиволол, селективен бета-рецепторен антагонист и хидрохлортиазид, тиазиден диуретик. Комбинацията на тези вещества има адитивен антихипертензивен ефект, намаляващ артериалното налягане в по-голяма степен от всяка една 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 вазодилатативни свойства вследствие 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.

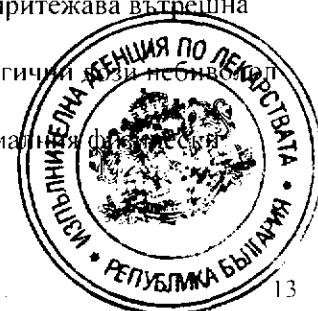
По време на остро и хронично лечение с небиволол при пациенти с хипертония системното съдово съпротивление е понижено. Въпреки понижаването на сърдечната честота, намаляването на сърдечния ударен обем в покой и при физическо натоварване може да бъде ограничено поради повишаването на ударния обем. Клиничното приложение на тези хемодинамични различия, в сравнение с други бета-1 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 мембранно-стабилизиращо действие.

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



Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Тиазидите повлияват бъбречните тубулни механизми на електролитна реабсорбция, като директно увеличават екскрецията на натрий и хлор в приблизително равни количества. Диуретичният ефект на хидрохлоротиазид редуцира плазмения обем, повишава плазмената ренинова активност и повишава секрецията на алдостерон, с последващо повишаване на загубите на калий и бикарбонат с урината и понижаване на серумния калий. При прием на хидрохлоротиазид, диурезата започва след около 2 часа, а максимален ефект настъпва след около 4 часа. Действието продължава приблизително 6-12 часа.

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000\text{ mg}$) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000\text{ mg}$) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000\text{ mg}$) (вж. също точка 4.4).

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 метаболитизатори и е почти пълна при бавните метаболитизатори. В равновесно състояние и при същото ниво на дозата, максималната плазмена концентрация на непроменения небиволол е около 23 пъти по-висока при бавните метаболитизатори, отколкото при бързите метаболитизатори. Когато се обсъждат непромененото лекарство плюс активните метаболити, разликата в максималните плазмени концентрации е 1,3 до 1,4 пъти. Поради разликите в степента на метаболизъм, дозата на небиволол винаги трябва да се коригира спрямо индивидуалните изисквания на пациента: по тази причина лошите метаболитизатори 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, X-ацелиране, глюкурониране; в допълнение се образуват глюкурониди на хидроксидни метаболити. Метаболизмът на небиволол посредством ароматно хидроксилиране е предимно свързан с зависим генетичен оксидативен полиморфизъм.



Елиминиране

При бързи метаболизатори, полуживотът на елиминиране на енантиомерите на небиволол достига 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 хидроксиметаболитите 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 хидрокси-метаболитите.

Една седмица след приложението 38% от дозата се екскретира в урината и 48% във фецеса. 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 полуживотът 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 канцерогенен 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(i))



Силициев диоксид, колоидален, безводен (E551)
Магнезиев стеарат (E470b)

Обвивка

Хипромелоза (E464)
Микрокристална целулоза (E460(i))
Макрогол 40 стеарат Тип I (E431)
Титанов диоксид (E171)
Кармини (Карминова киселина алуминиев лак, E120)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия на съхранение.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Таблетките се предлагат в блистери (PP/COC/PP/Алуминий).
Опаковки с 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

Per. № 20090096

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

Дата на първо разрешаване: 11.03. 2009 г.
Дата на последно подновяване: 27.12.2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2021

