

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Невотенс Плюс 5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Nevotens Plus 5 mg/12,5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg небиволол (nebivolol), като небиволол хидрохлорид (nebivolol hydrochloride) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 148,79 mg лактоза (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до почти бели, с диаметър 9,2 mm, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с релефно изображение "515" от едната страна и делителна черта от другата.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Невотенс Плюс 5 mg/12,5 mg е комбинация от фиксирани дози и е показан при пациенти, чието артериално налягане е адекватно контролирано от небиволол 5 mg и хидрохлоротиазид 12,5 mg, приложени едновременно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Невотенс 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 на деня. Таблетките могат да се приемат по време на хранене.

Специални популации

Бъбречна недостатъчност

Невотенс Плюс е противопоказан за употреба при пациенти с тежка форма на бъбречна недостатъчност (вж. също точки 4.3 и 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20160398
Разрешение №	66882
BG/MA/MP -	23-10-2024
Особение №	



Чернодробна недостатъчност

Данните за пациенти с чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция са ограничени. Поради това лечението с Невотенс Плюс е противопоказано при тази група пациенти (вж. точка 4.3).

Пациенти в старческа възраст

Поради ограничен опит при пациенти над 75 години, се изисква повишено внимание и стриктно проследяване при тези пациенти.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт не са установени при деца и юноши под 18-годишна възраст. Няма налични данни. Поради това употребата при деца и юноши не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Свръхчувствителност към други вещества, производни на сулфонамидите (хидрохлоротиазид е производен на сулфонамидите);
- Чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция;
- Анурия, тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$);
- Остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок или епизоди на декомпенсирана сърдечна недостатъчност, налагащи интравенозно приложение на инотропна терапия;
- Синдром на болния синусов възел, включително синоатриален блок;
- AV-блок II-ра и III-та степен (без имплантиран пейсмейкър);
- Брадикардия (сърдечна честота < 60 удара/минута преди началото на лечението);
- Хипотония (систолично артериално налягане $< 90 \text{ mmHg}$);
- Тежки нарушения на периферното кръвообращение;
- 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 отделните компоненти, както е изброено по-долу, се отнасят също и за фиксираната комбинация Невотенс Плюс (вж. също точка 4.8).

Небиволол

Следните предупреждения и предпазни мерки при употреба се отнасят за бета-блокери като цяло.

Анестезия

Продължаването на бета-блокадата намалява риска от появата на аритмии при въвеждане в анестезия и интубиране. Ако в подготовката за оперативна намеса бета-блокадата се прекъсне, приложението на бета-блокери трябва да се преустанови поне 24 часа преди това.

Необходимо е внимание при приложението на определени анестетици, които потискат миокардната функция. За да се предотврати появата на вагусови реакции при тези пациенти, може да се приложи интравенозно атропин.



Сърдечно-съдова система

По принцип бета-блокери не трябва да се използват при пациенти с нелекувана застойна сърдечна недостатъчност (CHF), с изключение на случаите, когато състоянието им е стабилизирано.

При пациенти с исхемична болест на сърцето, приложението на бета-блокери трябва да се преустановява постепенно, напр. за 1-2 седмици. При необходимост през това време може да се започне заместителна терапия, за да се избегне обостряне на стенокардната симптоматика.

Бета-блокери могат да предизвикат брадикардия: при понижаване на сърдечната честота под 50-55 удара/минута в покой и/или при симптоми, насочващи за брадикардия, дозата трябва да се понижи.

Бета-блокери трябва да се използват с повишено внимание:

- при пациенти с периферни циркулаторни нарушения (болест или синдром на Рейно, клаудикацио интермитенс), тъй като може да настъпи влошаване на тези заболявания;
- при пациенти с AV блок I-ва степен, поради негативния ефект на бета-блокери върху проводимостта;
- при пациенти със стенокардия на Принцметал, тъй като при тях се наблюдава коронарен вазоспазм, медиран от алфа-рецепторите, които не са блокирани: бета-блокери могат да увеличат честотата и продължителността на стенокардните пристъпи.

По принцип не се препоръчва комбинирането на небиволол с калциеви антагонисти от верапамил или дилтиаземов тип, с антиаритмици от клас I и с централно действащи антихипертензивни лекарствени продукти (за по-подробна информация вж. точка 4.5).

Метаболитни/Ендокринни

Небиволол не повлиява стойностите на кръвната глюкоза при пациенти с диабет. По принцип е необходимо повишено внимание при пациенти с диабет, тъй като небиволол може да замаскира определени симптоми на хипогликемия (тахикардия, палпитации). Бета-блокери могат допълнително да увеличат риска от тежка хипогликемия, когато се използват едновременно със сулфонилурейни производни. Пациентите с диабет трябва да бъдат съветвани да следят внимателно нивата на кръвната захар. (вж. точка 4.5).

Приложението на бета-блокери може да замаскира симптоматичната тахикардия при пациенти с хипертиреозидизъм. Внезапното прекъсване на лечението може да засили тази симптоматика.

Респираторни

Бета-блокери трябва да се прилагат с внимание при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест, тъй като бронхоспазмът може да се засили.

Други

Приложението на бета-блокери при пациенти с анамнеза за псориазис трябва да става само след внимателна преценка.

Бета-блокери могат да засилят чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции.

Хидрохлоротиазид

Бъбречно увреждане

Максимална полза от тиазидните диуретици може да се постигне само ако бъбречната функция не е нарушена. При пациенти с бъбречно заболяване, тиазидите могат да утеснят азотния азот. При пациенти с увредена бъбречна функция могат да настъпят кумулативни ефекти на това активно вещество. Ако се наблюдава прогресивно бъбречно увреждане, показател за което са покачващите се стойности на небелтъчния азот, е необходима внимателна преценка на терапията, с оглед да се преустанови лечението с диуретици.



Метаболитни и ендокринни ефекти

Терапията с тиазидни диуретици може да наруши глюкозния толеранс. Може да се наложи корекция на дозата на инсулина или на пероралните хипогликемични средства (вж. точка 4.5). В хода на лечението с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет.

Приложението на тиазидни диуретици може да бъде свързано с повишаване на стойностите на холестерола и триглицеридите. При определени пациенти лечението с тиазидни диуретици може да доведе до развитие на хиперурикемия и/или подагра.

Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти, провеждащи диуретична терапия е необходимо периодично проследяване на серумните електролити на подходящи интервали.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид могат да предизвикат дисбаланс на течности или електролити (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци за нарушен баланс на течности или електролити са ксеростомия, жажда, слабост, летаргия, сомнолентност, безпокойство, мускулни болки или крампи, мускулна слабост, 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 с недостатъчен перорален прием на електролити или които получават съпътстващо лечение с кортикостероиди или АСТН (вж. точка 4.5). Пациенти със синдром на удължен QT интервал (вроден или ятрогенен) са изложени на особено висок риск при наличие на хипокалиемия. Хипокалиемията повишава кардиотоксичността на дигиталисовите гликозиди и риска от сърдечна аритмия. При пациенти, изложени на риск от хипокалиемия е показано по-често проследяване на плазмения калий, като се започне в седмицата след началото на лечението.

Дилуционна хипонатриемия може да настъпи при пациенти с отоци в горещо време. Хлорният дефицит обикновено е лек и най-често не изисква лечение.

Тиазидните диуретици могат да понижат екскрецията на калций в урината и да предизвикат леко, преходно покачване на серумния калций при липса на установено нарушение в калциевия метаболизъм. Значителна хиперкалциемия може да бъде признак за скрит хиперпаратиреоидизъм. Лечението с тиазиди трябва да бъде прекратено преди провеждане на диагностични изследвания на функцията на паращитовидните жлези.

Установено е, че тиазидите повишават екскрецията на магнезий в урината, което може да предизвика хипомагнезиемия.

Лупус еритематодес

При употреба на тиазидни диуретици се съобщава за обостряне или активиране на системен лупус еритематодес.

Анти-допинг тест

Съдържащият се в този лекарствен продукт хидрохлоротиазид може да доведе до положителен резултат от анализите при провеждане на анти-допинг тест.

Други

Реакции на свръхчувствителност могат да се наблюдават при пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма.

В редки случаи се съобщава за реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако в хода на лечението възникне реакция на фоточувствителност, се препоръчва спиране на лечението. Ако се прецени, че е необходимо възобновяване на лечението, се препоръчва откритите участъци да се предпазват от слънце или изкуствено светлина.



Свързан с протеините йод

Тиазидите могат да понижат серумните нива на свързания с протеините йод без да са налице признаци за нарушена функция на щитовидната жлеза.

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 зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно начало на намалена зрителна острота или очна болка, които обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лекарствената терапия. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първоначалното лечение е да се прекрати приемът на лекарството възможно най-бързо. Може да се наложи да се обмисли незабавно медикаментозно или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рискови фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да бъдат анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

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).

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 ОРДС трябва да бъде спряен приемът на Невотенс 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 към предупрежденията, свързани с отделните компоненти, следващите се отнасят конкретно за Невотенс Плюс.

Непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит, глюкозо-галактозна малабсорбция

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия:

Небиволол

По принцип за бета-блокери са характерни следните взаимодействия:

Комбинации, които не се препоръчват

Антиаритмични лекарства от клас I (хинидин, хидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон): може да се потенцира ефекта им върху атриовентрикуларната проводимост и да се засили отрицателния инотропен ефект (вж. точка 4.4).

Калциеви антагонисти от верапамил/дилтиаземов тип: негативно влияние върху контрактилитета и атриовентрикуларната проводимост. Интравенозното приложение на верапамил при пациенти, провеждащи лечение с бета-блокери, може да доведе до тежка хипотония и атриовентрикуларен блок (вж. точка 4.4).

Антихипертензивни продукти с централно действие (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин): едновременно им приложение може да влоши сърдечната недостатъчност чрез потискане на централния симпатиков тонус (понижаване на сърдечната честота и сърдечния дебит, вазодилатация) (вж. точка 4.4). При внезапно прекъсване на продължително лечение с тези продукти, особено ако това става преди спиране на бета-блокери, съществува риск от развитие на "ребаунд хипертония".

Комбинации, които трябва да се използват с повишено внимание

Клас III антиаритмични лекарствени продукти (амиодарон): може да се потенцира ефектът върху предсърдно-камерната проводимост.

Анестетици – летливи халогенирани: едновременно им приложение на бета-блокери и анестетици може да намали рефлексната тахикардия и да повиши риска от хипотония (вж. точка 4.4). Основно правило е да се избягва внезапно прекъсване на лечението с бета-блокери. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът приема Невотенс Плюс.

Инсулин и перорални антидиабетни средства: въпреки, че небиволол не повлиява стойностите на глюкозата в кръвта, едновременната употреба може да замаскира определени симптоми на хипогликемия (палпитации, тахикардия). Съпътстващата употреба на бета-блокери със сулфонилурейни производни може да повиши риска от тежка хипогликемия. (вж. точка 4.4).

Комбинации, които трябва да се имат предвид

Дигиталисови гликозиди: едновременно им приложение може да увеличи атриовентрикуларното време на провеждане. При клинични изпитвания с небиволол не са наблюдавани клинични данни за взаимодействие. Невотенс Плюс не повлиява кинетиката на дигоксин.

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин): едновременно им приложение може да повиши риска от хипотония, като не може да се изключи и риск от допълнително влошаване на помпената функция на сърцето при пациенти със сърдечна недостатъчност.

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



Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): не оказват влияние върху хипотензивния ефект на небиволол.

Симпатикомиметични средства: при едновременна употреба могат да противодействат на ефектите на бета-адренергичните антагонисти. Бета-блокери могат да доведат до невъзпрепятствана алфа-адренергична активност на симпатикомиметиците, които притежават алфа- и бета-адренергична активност (риск от хипертония, тежка брадикардия и сърдечен блок).

Хидрохлоротиазид

Потенциални взаимодействия, които са свързани с хидрохлоротиазид:

Едновременно приложение не се препоръчва

Литий: Бъбречният клирънс на литий се понижава от тиазидите и следователно рискът от литиева токсичност може да се засили, когато се прилага едновременно с хидрохлоротиазид. Ето защо употребата на Невотенс Плюс в комбинация с литий не се препоръчва. Ако използването на такава комбинация е необходимо, се препоръчва внимателно проследяване на стойностите на литий в серума.

Лекарствени продукти, повлияващи стойностите на калий: Калий-изчерпващият ефект на хидрохлоротиазид (вж. точка 4.4) може да се потенцира при едновременно приложение с други лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АКТХ, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий или производни на салициловата киселина). Поради тази причина такава едновременна употреба не се препоръчва.

Едновременна употреба, изискваща повишено внимание

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

Калциеви соли: Тиазидните диуретици могат да повишат стойностите на серумния калций поради намаляване на екскрецията. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки, стойностите на серумния калций трябва да се проследяват и дозата на калций съответно да се коригира.

Дигиталисови гликозиди: Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да благоприятстват изявата на провокирани от дигиталис сърдечни аритмии.

Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в стойностите на серумния калий: Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий и на ЕКГ, когато Невотенс Плюс се прилага с лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в стойностите на серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди и антиаритмични лекарства) и със следните лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes (вид камерна тахикардия) (включително някои антиаритмични лекарства), тъй като хипокалиемията е предразполагащ фактор за torsades de pointes (вид камерна тахикардия):

- Клас Ia антиаритмични лекарства (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид);
- Клас III антиаритмични лекарства (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутирил);
- Някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, халоперидол, дроперидол);
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин i.v.).



Недеполяризиращи мускулни релаксанти (например тубокурарин): Ефектът на недеполяризиращите миорелаксанти може да се потенцира от хидрохлоротиазид.

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулин): Лечението с тиазиди може да окаже влияние върху глюкозния толеранс. Може да се наложи корекция на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4).

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

Бета-блокери и диазоксид: Хипергликемичният ефект на бета-блокерите, различни от небиволол и диазоксид може да се засили от тиазидите.

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

Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол): Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните средства, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи стойностите на пикочната киселина в серума. Може да е необходимо да се повиши дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното приложение на тиазидни диуретици, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Амантадин: Тиазидните диуретици могат да повишат риска от нежелани реакции, предизвикани от амантадин.

Салицилати: При използване на високи дози салицилати хидрохлоротиазид може да засили токсичния ефект на салицилатите върху централната нервна система.

Циклоспорин: Едновременното лечение с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложненията от подагрозен вид.

Йод-контрастни вещества: При диуретик-индуцирана дехидратация е налице повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при употреба на високи дози от йодните продукти. Пациентите трябва да се рехидратират преди прилагането на такива вещества.

Възможни взаимодействия, свързани както с небиволол, така и с хидрохлоротиазид

Едновременната употреба трябва да се има предвид

Други антихипертензивни лекарствени продукти: при едновременно лечение с други антихипертензивни продукти може да възникнат адитивни или потенцирани хипотензивни ефекти.

Антипсихотици, трициклически антидепресанти, барбитурати, наркотични вещества и алкохол: едновременното приложение на Невотенс Плюс с тези лекарствени продукти може да засили хипотензивния ефект и/или да доведе до ортостатична хипотония.

Фармакокинетични взаимодействия

Небиволол

Тъй като в метаболизма на небиволол участва изоензима CYP2D6, едновременното приложение на субстанции, инхибиращи този ензим, особено на пароксетин, флуоксетин, тиоридазин и хинидин може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на небиволол, което е свързано с повишен риск от развитие на ексцесивна брадикардия и с поява на нежелани реакции.



Едновременно приложение на циметидин повишава плазмените концентрации на небиволол, без да променя клиничния ефект. Съвместното приложение с ранитидин не променя фармакокинетиката на небиволол. Те могат да се употребяват заедно, като небиволол се приема по време на хранене, а антиацидът между две хранения. При условие, че Невотенс Плюс се приема по време на хранене, а антиацидът между храненията, двете лечения могат да бъдат предписани заедно.

Едновременно приложение на небиволол и никардипин води до слабо повишаване на плазмените концентрации и на двата лекарствени продукта, без да се повлиява клиничния им ефект. Едновременно приложение на алкохол, фуросемид или хидрохлоротиазид не променя фармакокинетиката на небиволол. Небиволол не повлиява фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

Хидрохлоротиазид

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава в присъствието на анионообменни смоли (*напр. смолите колестирамин и колестипол*).

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Невотенс Плюс при бременни жени. Проучванията върху животни на двата отделни компонента са недостатъчни по отношение на ефектите на комбинацията от небиволол и хидрохлоротиазид върху репродукцията (вж. точка 5.3).

Небиволол

Няма достатъчно данни за употребата на небиволол по време на бременност, за да се определят потенциалните вредни ефекти. Все пак, небиволол притежава фармакологични ефекти, които могат да окажат вредни ефекти върху бременността и/или върху плода/новороденото. По принцип бета-блокери намаляват перфузията през плацентата, което може да доведе до забавено развитие, интраутеринна смърт на плода, аборт или преждевременно раждане. При плода и новороденото е възможно да настъпят нежелани реакции (напр. хипогликемия и брадикардия). Ако приложението на бета-блокери е наложително, за предпочитане е приложението на бета₁-селективни блокери.

Небиволол не трябва да се използва по време на бременност, освен при категорична необходимост. Ако приложението на небиволол е наистина необходимо, трябва да се проследяват маточно-плацентарното кръвоснабдяване и феталното развитие. При наличие на вредни ефекти върху бременността или плода, трябва да се приложи алтернативно лечение. Новороденото трябва внимателно да се проследява. Симптоми на хипогликемия и брадикардия по принцип се очакват в рамките на първите 3 дни.

Хидрохлоротиазид

Опитът с прилагане на хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено по време на първия триместър. Проучванията върху животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Като се има предвид фармакологичният механизъм на действие на хидрохлоротиазид употребата му по време на втория и третия триместър може да компрометира фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушен електролитен баланс и тромбоцитопения.



Хидрохлоротиазид не трябва да се употребява за терапия на гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия поради риск от понижаване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки ситуации, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

Не е известно дали небиволол се екскретира в кърмата при хора. Проучванията върху животни показват, че небиволол се екскретира в кърмата. По-голямата част от бета-блокери, най-вече липофилните, като небиволол и неговите активни метаболити, преминават в майчиното мляко в различна степен.

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата при хора в малки количества. Тиазидите във високи дози водят до интензивна диуреза и могат да потиснат лактацията. Употребата на Невотенс Плюс по време на кърмене не се препоръчва. Ако по време на кърмене се налага лечение с Невотенс Плюс трябва да се прилага възможно най-ниската доза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за влиянието върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че по време на антихипертензивно лечение могат да се наблюдават световъртеж и отпадналост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени поотделно за всяко отделно активно вещество.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е класифицирана както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Небиволол

Нежеланите реакции, съобщени след самостоятелно приложение на небиволол, които в голяма част от случаите са слабо до умерено изразени по интензитет, са изброени в таблицата по-долу и са класифицирани по системо-органи класове и подредени по честота:

Системо-органи класове	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Много редки ($\leq 1/10\,000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната система				Ангioneвротичен оток, свръхчувствителност
Психични нарушения		Кошмари, депресия		
Нарушения на нервната система	Главоболие, световъртеж, парестезии		Синкоп	
Нарушения на очите		Нарушено зрение		
Сърдечни нарушения		Брадикардия, сърдечна недостатъчност,		



		забавена AV проводимост/AV блок		
Съдови нарушения		Хипотония, (влошаване на) клаудикацио интермитенс		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Бронхоспазъм		
Стомашно-чревни нарушения	Констипация, гадене, диария	Диспепсия, флатуленция, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, еритематозен обрив	Утежняване на псориазис	Уртикария
Нарушения на репродуктивната система и гърдата		Импотентност		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Отпадналост, оток			

Освен това при приложението на някои бета-блокери се съобщават и следните нежелани лекарствени реакции: халюцинации, психози, обърканост, студени/цианотични крайници, феномен на Рейно, сухота в очите, окуло-мукокутанна токсичност от практололов тип.

Хидрохлоротиазид

Нежеланите реакции, които са съобщени при самостоятелната употреба на хидрохлоротиазид са следните:

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

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: левкопения, неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, хемолитична анемия, костномозъчна недостатъчност.

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: анафилактична реакция

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота: анорексия, дехидратация, подагра, захарен диабет, метаболитна алкалоза, хиперурикемия, електролитен дисбаланс (включително хипонатриемия, хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипохлоремия, хиперкалциемия), хипергликемия, хиперамилаземия.

Психични нарушения

С неизвестна честота: апатия, състояние на обърканост, депресия, нервност, безпокойство, нарушения на съня.

Нарушения на нервната система



С неизвестна честота: конвулсии, замъглено съзнание, кома, главоболие, замаяност, парестезия, пареза.

Нарушения на очите

С неизвестна честота: ксантопсия, замъглено зрение, миопия (влошаване), намалена лакримация, хороидален излив.

Нарушения на ухото и лабиринта

С неизвестна честота: вертиго.

Сърдечни нарушения

С неизвестна честота: сърдечни аритмии, палпитации.

Съдови нарушения

С неизвестна честота: ортостатична хипотония, тромбоза, емболия, шок.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: сухота в устата, гадене, повръщане, стомашен дискомфорт, диария, запек, болки в областта на корема, паралитичен илеус, метеоризъм, сиалоаденит, панкреатит.

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота: холестатична жълтеница, холецистит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: пруритус, пурпура, уртикария, реакции на фоточувствителност, обрив, кожен лупус еритематодес, некротизиращ васкулит, токсична епидермална некролиза и еритема мултиформе.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан и костите

С неизвестна честота: мускулни спазми, миалгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: бъбречна недостатъчност и бъбречно увреждане, остра бъбречна недостатъчност (нечесто), интерстициален нефрит, глюкозурия.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: еректилна дисфункция.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота: астения, пирексия, умора, жажда.

Изследвания

С неизвестна честота: промени в електрокардиограмата, повишен холестерол в кръвта, повишени триглицериди в кръвта.

Описание на избрани нежелани реакции

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).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството-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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Липсват данни за предозиране с небиволол. Симптомите на предозиране с бета-блокери са брадикардия, хипотония, бронхоспазм и остра сърдечна недостатъчност.

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат на ексцесивна диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране с хидрохлоротиазид са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или изразена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на сърдечни гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Лечение

При предозиране или свръхчувствителност, пациентът трябва да бъде под непрекъснато наблюдение и да се лекува в отделение за интензивна терапия. Необходимо е да се контролират стойностите на кръвната захар. Серумните електролити и креатинина трябва да бъдат често проследявани. Абсорбцията на евентуалното останало количество от лекарствения продукт в гастроинтестиналния тракт може да се предотврати чрез стомашна промивка и приложение на активен въглен и лаксативи. Възможно е да се наложи прилагане на изкуствена белодробна вентилация. Брадикардията или силно изразените вагусови реакции се лекуват чрез приложение на атропин или метилатропин. При хипотония и шок се вливат плазма или плазмени заместители и при необходимост катехоламини. На бета-блокиращия ефект може да се противодейства чрез бавно интравенозно проложение на изопреналин хидрохлорид с начална доза около 5 µg/min или добутамин с начална доза 2,5 µg/min до достигане на желания ефект. При рефрактерни случаи изопреналин може да се комбинира с допамин. Ако отново не се постигне желаният ефект, може да се обмисли интравенозно приложение на 50-100 µg/kg глюкагон и при необходимост да се повтори в рамките на един час, последвано от интравенозна инфузия на глюкагон 70 µg/kg/h. В екстремни случаи при резистентна към лечението брадикардия може да се постави пейсмейкър.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни бета-блокери и тиазиди, АТС код: C07BB12

Невотенс Плюс е комбинация от селективния бета-блокери небиволол и тиазидния диуретик хидрохлоротиазид. Комбинацията на тези съставки притежава адитивен антихипертензивен ефект, който понижава артериалното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки компонент поотделно.

Небиволол

Фармакодинамични ефекти

Небиволол е рацемична смес от два енантиомера, SRRR-небиволол (или d-небиволол) и RRRR-небиволол (или L-небиволол). Той съчетава две фармакологични действия:

- конкурентен и селективен бета-рецепторен антагонизъм. Това действие се дължи на SRRR-енантиомера (d-енантиомера);



- слаби съдоразширяващи свойства, поради взаимодействие с метаболитния път L-аргинин/азотен окис.

При индивиди с нормално кръвно налягане и при пациенти с хипертония еднократното и многократно приложение на небиволол понижава сърдечната честота и артериалното налягане в покой и при усилие. Антихипертензивният ефект се поддържа и при продължително лечение.

В терапевтични дози небиволол не проявява ефекти на алфа-блокада.

При остро и продължително лечение с небиволол при пациенти с хипертония се намалява системното съдово съпротивление. Въпреки понижаването на сърдечната честота, намаляването на сърдечния дебит по време на покой и при усилие може да бъде ограничено поради повишаване на ударния обем. Все още не е напълно установено клиничното значение на тези хемодинамични различия в сравнение с други селективни бета₁-блокери.

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

In vitro и *in vivo* изследвания върху животни показват, че небиволол не притежава съществено симпатикомиметично действие.

In vitro и *in vivo* изследвания върху животни показват, че във фармакологични дози небиволол не притежава мембраностабилизиращо действие.

При здрави доброволци небиволол не оказва съществен ефект върху максималния физически капацитет и издръжливост.

Хидрохлоротиазид

Фармакодинамични ефекти

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Тиазидите оказват влияние върху бъбречните тубулни механизми на електролитна реабсорбция, като директно увеличават екскрецията на натрий и хлор в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на плазмения ренин и засилва секрецията на алдостерон с последващо повишаване на загубите на калия и бикарбонат в урината и намаляване на серумния калий. След приложение на хидрохлоротиазид диурезата започва след около 2 часа, максимален ефект настъпва около 4 часа след приема на дозата, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

Клинична ефикасност и безопасност

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависимост 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 $\geq 50\,000$ 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. Демонстрирано е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастваща до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).



5.2 Фармакокинетични свойства

При едновременно приложение на небиволол и хидрохлоротиазид не се наблюдава ефект върху бионаличността на двете активни вещества. Комбинираната таблетка е биеквивалентна на отделните компоненти, приложени едновременно.

Небиволол

Абсорбция

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

Бионаличността на небиволол при перорално приложение е средно 12% при бързите метаболитизатори и на практика е почти пълна при бавните метаболитизатори. В равновесно състояние при същото ниво на дозата максималната плазмена концентрация на непроменения небиволол е около 23 пъти по-висока при бавните метаболитизатори, отколкото при екстензивните метаболитизатори. Когато се имат предвид непромененото лекарство и активните метаболити, разликата в максималните плазмени концентрации е 1,3 до 1,4 пъти. Поради разликите в степента на метаболизиране, дозата на небиволол трябва винаги да бъде съобразена с индивидуалните изисквания на пациента; по тази причина бавните метаболитизатори се нуждаят от прилагане на по-ниски дози.

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

Разпределение

В плазмата и двата енантиомера се свързват предимно 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 хидроксиметаболити. Невиволол се метаболизира чрез алициклично и ароматно хидроксилиране, N-деалкилиране и глюкурониране; допълнително се образуват глюкурониди и хидроксиметаболити. Метаболизмът на небиволол чрез ароматно хидроксилиране е обект на CYP2D6 зависим оксидативен полиморфизъм.

Елиминиране

При бързите метаболитизатори елиминационният полуживот на енантиомерите на небиволол е средно 10 часа. При бавните метаболитизатори това време е 3-5 пъти по-дълго. При бързите метаболитизатори, плазмените концентрации на RSSS-енантиомера са малко по-високи от тези на SRRR-енантиомера. При бавните метаболитизатори тази разлика е малко по-голяма. При бързите метаболитизатори елиминационният полуживот на хидроксиметаболитите на двата енантиомера е средно 24 часа и са около 2 пъти по-дълги при бавните метаболитизатори.

При повечето пациенти (бързи метаболитизатори) плазмени концентрации в равновесно състояние на небиволол се постигат в рамките на 24 часа и в рамките на няколко дни за хидроксиметаболитите.

Една седмица след приложението 38% от дозата се екскретира в урината и 48% във фецеса. Екскретираният непроменен небиволол в урината е по-малко от 0,5% от приетата доза.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

След перорално приложение хидрохлоротиазид се абсорбира добре (65 до 75%). Плазмените концентрации са в линейна зависимост от приложената доза. Абсорбцията на хидрохлоротиазид зависи от времето за преминаване през червата и се повишава, когато то е



забавено, например когато се приема с храна. При последяване на плазмените концентрации за период не по-кратък от 24 часа, се наблюдава, че плазменият полуживот варира между 5,6 и 14,8 часа и максимални плазмени концентрации се наблюдават в рамките на 1 и 5 часа след прием на дозата.

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 преминава кръвно-мозъчната бариера

Биотрансформация

Хидрохлоротиазид се метаболизира много слабо. Почти цялото количество хидрохлоротиазид се екскретира в урината в непроменен вид.

Елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира основно чрез бъбреците. След перорално приложение над 95% от приложения хидрохлоротиазид се открива непроменен в урината в рамките на 3-6 часа. При пациенти с бъбречно заболяване, плазмените концентрации на хидрохлоротиазид се повишават и елиминационният полуживот е удължен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за комбинацията небиволол и хидрохлоротиазид не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност на отделните компоненти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Полисорбат 80 (E433)
Хипромелоза (E15)
Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Целулоза, микрокристална (PH 102)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Магнезиев стеарат (E572)
Лимонена киселина монохидрат

Обвивка

Бял Опадрай® 03A580004
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Полиоксил (Макрогол) стеарат
Целулоза, микрокристална (E460)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години



6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Aclar/Al блистери;
PVC/Aclar/PVC/Al блистери;
OPA/Aluminum/PVC/Al блистери;
Опаковки от 7, 14, 28, 30, 56, 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9
1407 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20160398

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

Дата на първо разрешаване: 30.11.2016 г.
Дата на последно подновяване: 15.11.2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02.10.2024

