

## **Состав**

*действующее вещество:* небиволол, гидрохлортиазид;

1 таблетка содержит: небиволола (в форме небиволола гидрохлорида) — 5 мг; гидрохлортиазида — 12,5 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, моногидрат; крахмал кукурузный; кислота лимонная, моногидрат; гипромеллоза (Е 15); полисорбат 80; целлюлоза микрокристаллическая (РН 102); кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат;

смесь для покрытия: Opadry® White 03A580004 (содержит гипромеллозу (Е 464), титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоля (макрогола) стеарат; целлюлозу микрокристаллическую [Е 460(i)]).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, с логотипом «515» с одной стороны и насечкой — с другой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Селективные блокаторы бета-адренорецепторов с тиазидными диуретиками.

Код АТХ С07В В12.

## **Фармакодинамика**

Небиар Плюс 5/12,5 представляет собой комбинацию небиволола, селективного антагониста бета-рецепторов, и гидрохлортиазида, тиазидного диуретика.

Комбинация этих ингредиентов имеет аддитивный антигипертензивный эффект и снижает кровяное давление в большей степени, чем отдельные компоненты.

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

- благодаря D-энантиомеру небиволол является конкурентным и селективным блокатором  $\beta_1$ -адренорецепторов;

- благодаря L-энантиомеру он имеет мягкие вазодилатирующие свойства вследствие метаболического взаимодействия с L-аргинином/ оксидом азота (NO).

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

В терапевтических дозах  $\alpha$ -адренергический антагонизм не наблюдается. В течение кратковременного и длительного лечения небивололом у больных с артериальной гипертензией снижается системное сосудистое сопротивление. Несмотря на снижение частоты сердечных сокращений, уменьшение сердечного выброса в состоянии покоя и при нагрузке ограничено из-за увеличения ударного объема. Клиническое значение этой гемодинамической разницы по сравнению с другими блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов еще недостаточно изучено.

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

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

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

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

Доступные доклинические и клинические данные относительно больных гипертонией не свидетельствует об отрицательном влиянии небиволола на эректильную функцию.

Гидрохлортиазид является тиазидным диуретиком. Тиазиды влияют на почечные тубулярные механизмы реабсорбции электролитов, непосредственно повышая выведение натрия и хлорида в приблизительно равных количествах.

Диуретическое действие гидрохлортиазида уменьшает объем плазмы, повышает активность ренина плазмы и секрецию альдостерона с последующим ростом

потерь калия и бикарбоната с мочой и снижением уровня калия в сыворотке крови. При применении гидрохлортиазида диурез наступает примерно через 2 часа, а пик эффекта достигается примерно через 4 часа после приема препарата, тогда как действие продолжается в течение 6–12 часов.

## **Фармакокинетика**

Совместное введение небиволола и гидрохлортиазида не влияет на биодоступность каждой из активных субстанций. Комбинированная таблетка биоэквивалентна совместному применению отдельных компонентов.

### Небиволол

*Всасывание.* После перорального приема происходит быстрое всасывание обоих энантиомеров небиволола. Наличие еды в желудочно-кишечном тракте не влияет на всасывание небиволола при пероральном применении.

Биодоступность перорально введенного небиволола составляет в среднем 12 % у пациентов с быстрым метаболизмом и является почти полной у пациентов с медленным метаболизмом. В равновесном состоянии и при одинаковом уровне доз максимальная концентрация в плазме неизмененного небиволола примерно в 23 раза выше у пациентов с медленным метаболизмом, чем у пациентов с быстрым метаболизмом. Исходя из разницы скорости метаболизации, дозировку препарата нужно назначать в зависимости от индивидуальных потребностей пациента; для пациентов с медленной метаболизацией требуются более низкие дозы.

Концентрация в плазме, которая составляет от 1 до 30 мг небиволола, пропорциональна дозе. Возраст человека на фармакокинетику небиволола не влияет.

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

*Биотрансформация.* Небиволол метаболизируется в значительной мере, частично – до активных гидроксиметаболитов. Небиволол метаболизируется путем алициклического и ароматического гидроксирования, N-деалкилирования и глюкуронизации; кроме того, образуются глюкурониды гидроксиметаболитов. Метаболизм небиволола путем ароматического гидроксирования зависит от генетического окислительного полиморфизма CYP2D6.

*Выведение.* У пациентов с быстрым метаболизмом период полувыведения энантиомеров небиволола составляет примерно 10 часов. У пациентов с медленным метаболизмом он в 3–5 раз более длительный. У пациентов с быстрым метаболизмом уровни в плазме RSSS-энантиомера несколько выше, чем для SRRR-энантиомера. У пациентов с медленным метаболизмом эта разница увеличивается. У пациентов с быстрым метаболизмом период полувыведения гидроксиметаболитов обоих энантиомеров составляет в среднем 24 часа, а у пациентов с медленным метаболизмом — пролонгируется почти вдвое.

Равновесные уровни в плазме небиволола у пациентов с быстрым метаболизмом достигаются через 24 часа, гидроксиметаболитов — через несколько дней.

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

### Гидрохлортиазид

#### *Всасывание.*

Гидрохлортиазид хорошо всасывается после приема внутрь (от 65 до 75%). Концентрации в плазме линейно зависят от введенной дозы. Всасывания гидрохлортиазида зависит от времени прохождения через кишечник: растет, когда время кишечного транзита медленный, например при применении с пищей. При отслеживании уровня в плазме в течение не менее 24 часов период полувыведения варьировал от 5,6 до 14,8 часа, а максимальные концентрации в плазме достигались в течение 1–5 часов после приема препарата.

#### *Распределение.*

Гидрохлортиазид связывается с белком в плазме на 68 %, объем распределения составляет 0,83–1,14 л/кг. Гидрохлортиазид проходит через плаценту, но не через гематоэнцефалический барьер.

#### *Биотрансформация.*

Метаболизм гидрохлортиазида очень низкий. Практически весь гидрохлортиазид выводится с мочой в неизмененном виде.

#### *Выведение.*

Гидрохлортиазид выводится преимущественно почками. Через 3–6 часов после приема внутрь более 95 % гидрохлортиазида обнаруживается в моче в неизмененном виде. У пациентов с почечной недостаточностью концентрация гидрохлортиазида повышена, а период полувыведения удлиняется.

## **Показания**

Лечение эссенциальной гипертензии.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или другим компонентам лекарственного средства;
- повышенная чувствительность к другим субстанциям — производным сульфонамида (поскольку гидрохлортиазид является производным сульфонамида);
- печеночная недостаточность или нарушение функции печени;
- анурия, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок или эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности, требующие внутривенного введения действующих веществ с положительным инотропным эффектом;
- синдром слабости синусового узла, в том числе синоатриальная блокада;
- атриовентрикулярная блокада второй и третьей степени (без имплантированного водителя ритма);
- брадикардия (до начала лечения частота сердечных сокращений менее 60 уд/мин);
- артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст.);
- тяжелые нарушения периферического кровообращения;
- бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе;
- нелеченая феохромоцитома;
- метаболический ацидоз;
- резистентная гипокалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия и симптоматическая гиперурикемия.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### Фармакодинамические взаимодействия

#### Небиволол

Нижеприведенные взаимодействия касаются в целом антагонистов бета-адренорецепторов.

#### Комбинации, которые не рекомендуются

*Антиаритмические препараты I класса (гуинидин, гидрогуинидин, сибензолин, флекаинидин, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон).* Может усиливаться влияние на время атриовентрикулярной проводимости и расти отрицательный инотропный эффект.

*Блокаторы кальциевых каналов типа верапамила/дилтиазема.* Негативное влияние на сократимость и атриовентрикулярную проводимость. Внутривенное введение верапамила пациентам, которые лечатся  $\beta$ -блокаторами, может приводить к тяжелой гипотензии и атриовентрикулярной блокаде.

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

#### Комбинации, которые следует применять с осторожностью

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

*Анестетики — летучие галогены.* Одновременное применение бета-блокаторов и анестетиков может ослаблять рефлекторную тахикардию и повышать риск артериальной гипотензии. Следует избегать внезапной отмены лечения бета-блокаторами. Необходимо проинформировать анестезиолога, если пациент получает Небиар Плюс.

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

#### Взаимодействия, которые следует учитывать

*Гликозиды дигиталиса.* Одновременное применение может увеличивать время атриовентрикулярной проводимости. В клинических испытаниях небиволола не установлено каких-либо проявлений взаимодействия. Небиволол не влияет на кинетику дигоксина.

*Антагонисты кальция дигидропиридинового типа (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин).* Одновременное применение повышает риск артериальной гипотензии; нельзя исключить дальнейшего ухудшения насосной функции желудочков у пациентов с сердечной

недостаточностью.

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

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).* Не влияют на антигипертензивное действие небиволола.

*Симпатомиметические средства.* Одновременное применение может противодействовать эффекту бета-блокаторов. Бета-адренергические агенты могут приводить к нерезистентной альфа-адренергической активности симпатомиметических агентов как с альфа-, так и с бета-адренорецепторами эффектами (риск артериальной гипертензии, серьезной брадикардия и сердечной блокады).

### Гидрохлортиазид

#### Одновременное применение не рекомендуется

*Литий.* Тиазиды уменьшают ренальный клиренс, соответственно, при одновременном применении с гидрохлортиазидом риск токсичности лития может возрасти. Поэтому применение лекарственного средства Небиар Плюс в комбинации с литием не рекомендуется. Если же применение такой комбинации признано необходимым, рекомендуется тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке.

*Медицинские препараты, влияющие на уровень калия.* Свойственный гидрохлортиазиду эффект снижения содержания калия может усилиться при одновременном применении других медицинских лекарственных средств, с которыми связана потеря калия и гипокалиемия (например другие калийуретические диуретики, слабительные средства, кортикостероиды, адренокортикотропный гормон (АКТГ), амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G натрия или производные салициловой кислоты). Поэтому такое совместное применение не рекомендуется.

#### Совместное применение требует осторожности

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).* НПВП (например, ацетилсалициловая кислота (> 3 г/сут), ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП) могут снижать антигипертензивный эффект тиазидных диуретиков.

*Соли кальция.* Тиазидные диуретики могут повышать уровень кальция в сыворотке из-за снижения экскреции. При необходимости назначения

кальциевых добавок следует контролировать уровень кальция в сыворотке и корректировать его соответствующим образом.

*Гликозиды дигиталиса.* Гипокалиемия или гипوماгниемиа, обусловленные тиазидами, могут способствовать появлению сердечной аритмии, вызванной дигиталисом.

*Медицинские препараты, на которые влияют изменения содержания калия в сыворотке крови.* Рекомендуется мониторинг сывороточного калия и ЭКГ, когда Небиар Плюс 5/12,5 применяют с медицинскими препаратами, на которые влияют изменения содержания калия в сыворотке крови (например гликозиды дигиталиса и антиаритмические препараты), и с медицинскими препаратами, вызывающими *torsades de pointes* (желудочковая тахикардия) (включая некоторые антиаритмические препараты), поскольку гипокалиемия является фактором риска развития *torsades de pointes* (желудочковая тахикардия):

- антиаритмические препараты Ia класса (например гуинидин, гидрогуинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты III класса (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- некоторые антипсихотические агенты (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, циамемазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимойд, галоперидол, дроперидол);
- другие, например: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин внутривенно, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин внутривенно.

*Недеполяризирующие релаксанты скелетных мышц (например, тубокурарин).* Гидрохлортиазид может усиливать эффект недеполяризирующих релаксантов скелетных мышц.

*Противодиабетические медицинские препараты (пероральные препараты и инсулин).* Лечение тиазидами может влиять на толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозы противодиабетических препаратов.

*Метформин.* Метформин следует применять с осторожностью из-за риска лактатацидоза в связи с возможным поражением почек, связанным с применением гидрохлортиазида.

*Бета-блокаторы и diaзoксид.* Тиазиды могут усиливать гипергликемический эффект бета-блокаторов, отличных от небиволола, и diaзoксидa.

*Прессорные амины (например, норадреналин).* Эффект прессорных аминов может снижаться.



*Лекарственные средства, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол).* Может потребоваться коррекция доз медицинских препаратов, уменьшающих уровень мочевой кислоты, поскольку гидрохлортиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться повышение дозы пробенецида или сульфинпиразона. Совместное применение тиазида может усиливать реакции повышенной чувствительности к аллопуринолу.

*Амантадин.* Тиазиды повышают риск побочных эффектов, вызванных амантадином.

*Салицилаты.* В случае применения высоких доз салицилатов гидрохлортиазид может усиливать их токсическое воздействие на центральную нервную систему.

*Циклоспорин.* Совместное лечение с циклоспорином повышает риск гиперурикемии и осложнений типа подагры.

*Йодсодержащие контрастные вещества.* В случае дегидратации, вызванной диуретиком, существует повышенный риск острой почечной недостаточности, особенно при высоких дозах препаратов йода. Перед применением необходимо провести регидратацию пациента.

Потенциальные взаимодействия, обусловленные как небивололом, так и гидрохлортиазидом

*Другие антигипертензивные препараты.* При совместном применении с другими антигипертензивными препаратами могут возникать аддитивные гипотензивные эффекты или потенцирование их действия.

*Антипсихотические средства, трициклические антидепрессанты, барбитураты, наркотические препараты и алкоголь.* Совместное применение препарата Небиар Плюс 5/12,5 с этими лекарственными средствами может усиливать гипотензивное действие и/или привести к постуральной гипотензии.

Фармакокинетические взаимодействия.

Небиволол

Поскольку в метаболизм небиволола вовлечен изофермент CYP2D6, совместное применение с препаратами, которые ингибируют этот фермент, в частности с пароксетином, флуоксетином, тиоридазином и хинидином, может приводить к повышению уровней небиволола в плазме при повышенном риске чрезмерной брадикардии и побочных эффектов.

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

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

### Гидрохлортиазид

Всасывания гидрохлортиазидом нарушается в присутствии анионных ионообменных смол (например, смолы колестирамина и колестипола).

*Цитотоксические агенты.* При совместном применении гидрохлортиазидом и цитотоксических агентов (например, циклофосфамида, фторурацила, метотрексата) следует ожидать повышения токсичности относительно костного мозга (в частности развития нейтропении).

## **Особенности применения**

### Небиволол

Нижеприведенные предостережения касаются в целом бета-адреноблокаторов.

*Анестезия.* Продолжение бета-блокады снижает риск аритмии при вводимом наркозе и интубации. Если при подготовке к операции бета-блокаду прекращают, применение бета-адреноблокатора следует отменить не менее чем за 24 часа до этого.

Следует соблюдать осторожность при применении некоторых анестетиков, вызывающих депрессию миокарда.

Пациента можно защитить от вагусных реакций путем внутривенного введения атропина.

*Сердечно-сосудистые нарушения.* В целом бета-адреноблокаторы не следует применять пациентам с нелеченой застойной сердечной недостаточностью, если только их состояние не было стабилизировано.

Пациентам с сердечной ишемией лечение бета-адреноблокаторами следует прекращать постепенно, то есть в течение 1–2 недель. При необходимости одновременно нужно начать заместительную терапию для предупреждения

обострения стенокардии.

Антагонисты бета-адренорецепторов могут вызвать брадикардию — если частота пульса падает ниже 50–55 уд/мин в покое и/или у пациента присутствуют симптомы, указывающие на брадикардию, дозу следует уменьшить.

Антагонисты бета-адренорецепторов необходимо применять с осторожностью:

- пациентам с нарушениями периферического кровообращения (болезнь Рейно или синдром перемежающейся хромоты), поскольку может возникать обострение этих нарушений;
- пациентам с атриовентрикулярной блокадой первой степени из-за негативного влияния бета-блокаторов на время АВ-проводимости;
- пациентам со стенокардией Принцметала, из-за спазма коронарных артерий, который обусловлен активизацией альфа-рецепторов на фоне блокады бета-рецепторов: бета-адреноблокаторы могут повышать количество и продолжительность приступов стенокардии.

В целом не рекомендуется комбинация небиволола с блокаторами кальциевых каналов типа верапамила и дилтиазема с антиаритмическими препаратами I класса и с антигипертензивными средствами центрального действия.

*Метаболические/эндокринные нарушения.* Небиволол не влияет на уровень глюкозы у диабетиков. Однако во время лечения необходима осторожность, поскольку небиволол может маскировать симптомы гипогликемии (тахикардия, учащенное сердцебиение).

Бета-адренергические блокаторы могут маскировать симптомы тахикардии при гипертиреозе. Внезапная отмена препарата может усиливать симптомы.

*Респираторные нарушения.* Пациентам с хроническими обструктивными легочными нарушениями антагонисты бета-адренорецепторов следует назначать с осторожностью, поскольку обструкция дыхательных путей может обостриться.

*Другие.* Пациенты с псориазом в анамнезе должны применять антагонисты бета-адренорецепторов только после тщательной оценки целесообразности.

Антагонисты бета-адренорецепторов могут усиливать чувствительность к аллергенам и серьезность анафилактических реакций.

### Гидрохлортиазид

*Почечные нарушения.* Максимального эффекта от применения тиазидных диуретиков можно ожидать только при отсутствии нарушений функции почек. У пациентов с почечной дисфункцией тиазиды могут усиливать азотемию. У

пациентов с нарушениями функции почек могут развиваться кумулятивные эффекты активной субстанции. При очевидном прогрессировании нарушений функции почек, которые проявляются в росте небелкового азота, необходима тщательная переоценка терапии касательно отмены диуретика.

*Метаболические и эндокринные эффекты.* Терапия тиазидами может нарушать толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозы инсулина или пероральных противодиабетических препаратов. В течение терапии тиазидами может проявиться латентный сахарный диабет.

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

*Нарушение баланса электролитов.* У любого пациента, который получает терапию диуретиками, следует с соответствующей периодичностью определять уровень электролитов в сыворотке крови.

Тиазиды, включая гидрохлортиазид, могут вызвать нарушение баланса жидкости или электролитов (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Признаками нарушения баланса жидкости или электролитов является сухость во рту, жажда, слабость, летаргия, головокружение, возбуждение, боль или судороги мышц, мышечная усталость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия и желудочно-кишечные нарушения, такие как тошнота или рвота.

Риск гипокалиемии наивысший у пациентов с циррозом печени, у пациентов с быстрым диурезом, в случае неадекватного перорального поступления электролитов и у пациентов, получающих одновременную терапию кортикостероидами или АКТГ. Особенно высокий риск гипокалиемии существует у пациентов с синдромом пролонгации QT, врожденным или ятрогенным. Гипокалиемию повышает кардиотоксичность гликозидов дигиталиса и риск сердечной аритмии. Для пациентов с риском гипокалиемии показан более частый контроль уровня калия в плазме крови, начиная через неделю после начала терапии.

При жаркой погоде у пациентов, склонных к отекам, может возникать слабая гипонатриемию. Дефицит хлора обычно является слабым и не требует лечения.

Тиазиды могут уменьшать выведение кальция с мочой и могут вызвать периодическое слабое повышение уровня кальция в сыворотке крови при отсутствии установленных нарушений метаболизма кальция. Значительная гиперкальциемия может быть проявлением скрытого гиперпаратиреоза. Перед проведением анализа паратиреоидной функции применение тиазидов

следует прекратить.

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

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

*Антидопинговый тест.* Гидрохлортиазид, содержащийся в этом лекарственном средстве, может приводить к положительному результату допинг-теста.

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

Изредка при применении тиазидных диуретиков сообщали о фотосенсибилизации. Если при лечении возникают фотосенсибилизация, рекомендуется прекратить терапию. Если признано необходимым возобновить лечение, рекомендуется защищать соответствующие поверхности от солнечного или искусственного УФ-излучения.

*Острая закрытоугольная глаукома.* Гидрохлортиазид, который является сульфаниламидом, связывали с реакцией идиосинкразии, что приводило к острой переходной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают в себя острое снижение остроты зрения или появление боли в глазах. Они возникают обычно в течение промежутка времени от нескольких часов до одной недели после начала лечения. Нелеченая острая глаукома может привести к стойкой потере зрения.

Предже всего нужно как можно быстрее отменить гидрохлортиазид. В случае, если внутриглазное давление не контролируется, может возникнуть необходимость немедленного терапевтического или хирургического лечения. Фактором риска развития закрытоугольной глаукомы также является наличие в анамнезе аллергии к сульфаниламидам или пенициллинам.

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

*Немеланомный рак кожи.*

Результаты фармакоэпидемиологического исследований показали сопутствующую дозозависимую связь между применением гидрохлортиазида и возникновением базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида может быть причиной развития таких патологий. Пациентов, принимающих гидрохлортиазид

отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами, следует проинформировать о риске возникновения немеланомного рака кожи и рекомендовать им регулярно проверять кожу на предмет новых очагов поражения, а также изменений в уже имеющихся, и сообщать о любых подозрительных поражениях кожи.

Подозрительные поражения кожи подлежат гистологическому исследованию с помощью биопсии.

Пациентам следует рекомендовать ограничить пребывание под солнечными лучами и УФ-лучами и использовать надлежащую защиту в случае пребывания под солнечными лучами и УФ-лучами с целью минимизации риска рака кожи.

Целесообразность применения гидрохлоротиазида также следует тщательно пересмотреть для пациентов с раком кожи в анамнезе (см. раздел «Побочные реакции»).

Вспомогательные вещества. Небиар Плюс содержит лактозы моногидрат. Это лекарственное средство не следует принимать пациентам, которые имеют достаточно редкую наследственную непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение абсорбции глюкозы-галактозы.

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

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

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### Применение при беременности

Отсутствуют достаточные данные о применении препарата Небиар Плюс 5/12,5 беременными женщинами. Исследования на животных двух отдельных компонентов недостаточны для установления влияния комбинации небиволола и гидрохлоротиазида на репродуктивную функцию.

#### *Небиволол*

Для выявления потенциальной опасности небиволола данных о его применении беременными женщинами недостаточно. Однако ожидается, что небиволол

может влиять на беременность и плод/новорожденного. В целом бета-блокаторы уменьшают плацентарную перфузию, с чем связаны задержка роста, внутриутробная смерть, выкидыш или преждевременные роды. У плода/новорожденного могут возникать побочные эффекты (например гипогликемия и брадикардия). Если лечение бета-блокаторами необходимо, желательно применять  $\beta$ 1-селективные блокаторы адренорецепторов.

Небиволол не следует применять беременным без необходимости. Если лечение небивололом признано необходимым, следует контролировать маточно-плацентарный кровоток и рост плода. В случае угрожающих воздействий на течение беременности или плод необходимо применять альтернативное лечение. Следует проводить тщательный мониторинг новорожденного. Симптомы гипогликемии и брадикардии в целом следует ожидать в первые 3 дня.

### *Гидрохлортиазид*

Опыт применения гидрохлортиазида беременными ограничен, особенно по применению в первом триместре. Исследования на животных недостаточны.

Гидрохлортиазид проходит через плаценту. Исходя из механизма фармакологического действия, его применение во втором и третьем триместрах может ухудшать фето-плацентарную перфузию и вызвать у плода и новорожденного такие эффекты, как желтуха, нарушение баланса электролитов и тромбоцитопения.

Гидрохлортиазид не следует применять при гестационном отеке, гестационной гипертензии или позднем токсикозе беременной из-за риска уменьшения объема плазмы и плацентарной гипоперфузии без полезного влияния на течение болезни.

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

### Применение при лактации

Неизвестно, попадает ли небиволол в грудное молоко человека. Исследования у животных показали, что небиволол выделяется в грудное молоко. Большинство бета-блокаторов, особенно липофильные соединения типа небиволола, проникают в грудное молоко, хотя и в разной степени.

Гидрохлортиазид попадает в грудное молоко в небольших количествах. Большие дозы тиазидов, вызывающих интенсивный диурез, могут подавлять выработку

молока.

Применять лекарственное средство Небиар Плюс 5/12,5 при кормлении грудью не рекомендуется.

### **Способ применения и дозы**

Небиар Плюс 5/12,5 предназначен для пациентов, у которых артериальное давление адекватно контролируется совместным применением 5 мг небиволола и 12,5 мг гидрохлортиазида.

Следует принимать 1 таблетку (5 мг/ 12,5 мг) в сутки, желательно — в одно и то же время. Препарат можно принимать во время еды.

*Больные с почечной недостаточностью.* Небиар Плюс 5/12,5 не должны применять пациенты с тяжелой почечной недостаточностью.

*Больные с печеночной недостаточностью.* Опыт применения препарата таким пациентам ограничен, поэтому применение для таких пациентов противопоказано.

*Больные пожилого возраста.* Из-за недостаточного опыта применения препарата больным в возрасте от 75 лет его применение требует осторожности и тщательного контроля.

### **Дети**

Исследования по применению препарата детям и подросткам не проводились, поэтому для этой возрастной группы препарат не рекомендуется.

### **Передозировка**

*Симптомы.*

Отсутствуют данные о передозировке небиволола. Симптомы передозировки бета-блокаторов: брадикардия, артериальная гипотензия, бронхоспазм и острая сердечная недостаточность.

С передозировкой гидрохлортиазида связано электролитное истощение (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратация вследствие избыточного диуреза. Самыми распространенными симптомами передозировки гидрохлортиазида являются тошнота и сонливость. Гипокалиемия может приводить к мышечным спазмам и/или сердечной аритмии, связанной с одновременным применением гликозидов наперстянки или соответствующих



антиаритмических препаратов.

### *Лечение.*

В случае передозировки или повышенной чувствительности за пациентом следует вести тщательное наблюдение в условиях интенсивной терапии. Необходимо контролировать уровень глюкозы. Следует проводить мониторинг сывороточных электролитов и креатинина. Всасывание остатков препарата, которые все еще остаются в желудочно-кишечном тракте, можно предупредить путем промывания желудка и применения активированного угля и слабительного средства. Может потребоваться искусственное дыхание. Брадикардию или массивные вагусные реакции следует лечить введением атропина или метилатропина.

Артериальную гипотензию и шок следует лечить введением плазмы/плазмозаменителей, а при необходимости — катехоламинов. Необходимо корректировать нарушения баланса электролитов. Влияния бета-блокаторов можно противодействовать путем медленного введения изопrenalина гидрохлорида, начиная с дозы 5 мкг/мин, или добутамина, начиная с дозы 2,5 мкг/мин, до достижения желаемого эффекта. В тяжелых случаях, трудно поддающихся лечению, изопrenalин следует сочетать с допамином. Если и это не дает желаемого эффекта, следует рассмотреть целесообразность введения 50–100 мкг/кг глюкагона. В случае необходимости инъекцию следует повторить в течение часа, а затем (при необходимости) провести инфузию 70 мкг/кг/ч глюкагона. В крайне тяжелых случаях брадикардии, резистентной к лечению, можно установить искусственный водитель ритма.

### **Побочные реакции**

Побочные реакции приведены отдельно для каждой активной субстанции.

#### Небиволол

Побочные реакции после монотерапии небивололом, о которых сообщалось, в большинстве случаев были от слабой до средней степени выраженности. Они приведены в таблице ниже и классифицированы по системам органов и частоте возникновения.

<b>Система органов</b>	<b>Часто (≥1/100 до &lt;1/10)</b>	<b>Редко (≥1/1000 до &lt;1/100)</b>	<b>Очень редко (≥1/10000 )</b>	<b>Частота неизвестна</b>
Со стороны иммунной системы				Ангioneвротический отек, гиперчувствительность
Со стороны психики		Ночные кошмары, депрессия		
Со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение, парестезии		Синкопе	
Со стороны органов зрения		Нарушение зрения		
Со стороны сердца		Брадикардия, сердечная недостаточность, замедление АВ-проводимости/АВ-блокада		
Со стороны сосудов		Артериальная гипотензия, усиление перемежающейся хромоты		
Со стороны дыхательных путей	Задыхка	Бронхоспазм		
Со стороны пищеварительного тракта	Запор, тошнота, диарея	Диспепсия, метеоризм, рвота		
Со стороны кожи		Зуд, эритематозная кожная сыпь	Усиление псориаза	Крапивница

Со стороны половых органов		Імпотенція		
Расстройства общего характера	Повышенная утомляемость, отеки			

Кроме этого, сообщалось о таких побочных реакциях, вызванных некоторыми β-адренорецепторами: галлюцинации, психозы, спутанность сознания, охлаждение/ цианоз конечностей, синдром Рейно, сухость глаз и токсичность по типу пропранолола.

### Гидрохлортиазид

При применении гидрохлортиазида в качестве монотерапии сообщали о нижеприведенных побочных реакциях.

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

*Нарушения иммунной системы:* анафилактические реакции.

*Нарушение метаболизма и пищеварения:* анорексия, дегидратация, подагра, сахарный диабет, метаболический алкалоз, гиперурикемия, нарушение баланса электролитов (включая гипокалиемию, гипонатриемию, гипомагниемию, гипохлоремию, гиперкальциемию), гипергликемия, гиперамилаземия.

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

*Нарушения нервной системы:* судороги, снижение уровня сознания, кома, головная боль, головокружение, парестезии, парез.

*Нарушения со стороны органов зрения:* ксантопсия, нечеткость зрения, миопия (обострение), уменьшение слезоотделения.

*Нарушения со стороны органов слуха и лабиринта:* шум в ушах, вертиго.

*Сердечные нарушения:* сердечная аритмия, учащенное сердцебиение.

*Сосудистые нарушения:* ортостатическая гипотензия, тромбоз, эмболизм, шок.

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

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* сухость во рту, тошнота, рвота, дискомфорт в желудке, диарея, запор, боль в животе, паралитическая непроходимость кишечника, метеоризм, сиаладенит, панкреатит.

*Нарушения со стороны гепатобилиарной системы:* холестатическая желтуха, холецистит.

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

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

*Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы:* почечные нарушения, острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, гликозурия.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* нарушение эректильной функции.

*Общие нарушения:* астения, пирексия, утомляемость, жажда.

*Лабораторные показатели:* изменения в кардиограмме, повышение уровня холестерина в крови, повышение уровня триглицеридов в крови.

*Немеланомный рак кожи:* по данным эпидемиологических исследований наблюдается зависимость возникновения немеланомного рака кожи от общей дозы гидрохлортиазида (совокупный доза-эффект) (см. раздел «Особенности применения»).

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, 3 блистера в пачке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ПАО «Киевмедпрепарат».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.

**Источник инструкции**

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