

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Небилонг Н

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП 001276 - 291116

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Небилонг Н

Международное непатентованное или группировочное наименование:

гидрохлоротиазид + небиволол

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Каждая таблетка содержит:

Активные вещества: небиволола гидрохлорид в пересчете на небиволол - 5,000 мг, гидрохлоротиазид - 12,500 мг;

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 60,440 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 43,868 мг, бетадекс - 30,000 мг, кроскармеллоза натрия - 24,000 мг, докузат натрия - 2,000 мг, повидон - 5,000 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 2,000 мг, тальк - 2,000 мг, магния стеарат - 2,000 мг.

Описание

Круглые плоские таблетки белого или почти белого цвета с фаской, с риской с одной стороны

Фармакотерапевтическая группа

гипотензивное средство комбинированное

Код АТХ: C07BB12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Небилонг Н является комбинированным препаратом, в состав которого входят небиволол и гидрохлоротиазид.

Небиволол

Небиволол является липофильным, кардиоселективным бета₁-адреноблокатором с вазодилатирующими свойствами. Оказывает антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Снижает повышенное артериальное давление (АД) в покое, при физическом напряжении и стрессе. Конкурентно и избирательно блокирует синаптические и постсинаптические бета₁-адренорецепторы, делая их недоступными для

катехоламинов, модулирует высвобождение эндотелиального вазодилатирующего фактора оксида азота.

Небиволол представляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров: SRRR-небиволола (D-небиволола) и RSSS-небиволола (L-небиволола), сочетающий два фармакологических действия:

- D-небиволол является конкурентным и высокоселективным блокатором бета₁-адренорецепторов (сродство к бета₁-адренорецепторам в 293 раза выше, чем к бета₂-адренорецепторам).
- L-небиволол оказывает мягкое сосудорасширяющее действие за счет модуляции высвобождения релаксирующего фактора из эндотелия сосудов.

Антигипертензивный эффект развивается на 2-5 день лечения, стабильное действие отмечается через 1 месяц. Данный эффект сохраняется при длительном лечении.

Антигипертензивное действие обусловлено также уменьшением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (прямо не коррелирует с изменением активности ренина в плазме крови).

Применение небиволола улучшает показатели системной и внутрисердечной гемодинамики. Невиволол урежает частоту сердечных сокращений (ЧСС) и АД в покое и при физической нагрузке, уменьшает конечное диастолическое давление левого желудочка, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, улучшает диастолическую функцию сердца (снижает давление наполнения), увеличивает фракцию выброса. Снижая потребность миокарда в кислороде (урежение ЧСС, снижение преднагрузки и постнагрузки), уменьшает количество и тяжесть приступов стенокардии и улучшает переносимость физической нагрузки.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид является тиазидным диуретиком, нарушает реабсорбцию ионов натрия, хлора, калия, магния в дистальном отделе нефрона, задерживает выведение кальция, мочевой кислоты. Увеличение почечной экскреции этих ионов сопровождается увеличением количества мочи (за счет осмотического связывания воды).

Гидрохлоротиазид уменьшает объем плазмы крови, увеличивает активность ренина в плазме крови и секрецию альдостерона. При приеме в высоких дозах гидрохлоротиазид увеличивает экскрецию бикарбонатов, при длительном приеме уменьшает экскрецию кальция.

Антигипертензивное действие развивается за счет уменьшения объема циркулирующей крови (ОЦК), изменения реактивности сосудистой стенки, снижения прессорного влияния сосудосуживающих аминов (адреналин, норадреналин) и усиления депрессорного влияния на ганглии. Не оказывает влияния на нормальное АД.

Диуретический эффект наступает через 1-2 ч, достигает максимума через 4 ч и продолжается 6-12 ч. Антигипертензивное действие наступает через 3-4 дня, но для достижения оптимального терапевтического эффекта необходимо 3-4 недели.

Фармакокинетика

Небиволол

Всасывание

После приема внутрь оба энантиомера небиволола быстро абсорбируются из желудочно-кишечного тракта. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию. Биодоступность составляет в среднем 12% у пациентов с «быстрым» метаболизмом (эффект «первичного прохождения») и является почти полной у пациентов с «медленным» метаболизмом.

Распределение

Клиренс в плазме крови у большинства пациентов (с «быстрым» метаболизмом) достигается в течение 24 ч, а для гидроксиметаболитов - через несколько суток. Концентрации в плазме крови 1-30 мкг/л пропорциональны дозе.

Связь с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) для D-небиволола составляет 98,1%, для L-небиволола - 97,9 %.

Метаболизм

Небиволол активно метаболизируется, частично с образованием активных гидроксиметаболитов. Метаболизм небиволола происходит путем алициклического и ароматического гидроксирования, частичного N-дезалкилирования и глюкуронирования, кроме того, образуются глюкурониды гидроксиметаболитов. Скорость метаболизма небиволола путем ароматического гидроксирования генетически определена окислительным полиморфизмом и зависит от изофермента CYP2D6. Скорость метаболизма не влияет на эффективность небиволола.

Выведение

Через неделю после приема внутрь 38% (количество неизмененного активного вещества составляет менее 0,5 %) дозы выводится почками и 48 % - через кишечник. У пациентов с «быстрым» метаболизмом значения периода полувыведения ($T_{1/2}$) энантиомеров небиволола из плазмы крови составляют в среднем 10 ч. У пациентов с «медленным» метаболизмом эти значения в 3-5 раз увеличиваются.

У пациентов с «быстрым» метаболизмом значения $T_{1/2}$ гидроксиметаболитов обоих энантиомеров из плазмы крови составляют в среднем 24 ч, у пациентов с «медленным» метаболизмом эти значения приблизительно в 2 раза увеличиваются.

Учитывая различия в скорости метаболизма, доза препарата должна всегда подбираться индивидуально: пациентам с «медленным» метаболизмом требуется меньшая доза.

Фармакокинетические параметры не имеют возрастных и половых различий.

Гидрохлоротиазид

Всасывание

После приёма внутрь абсорбция и биодоступность гидрохлоротиазида составляет около 70%.

Распределение

При приеме внутрь 12,5 мг гидрохлоротиазида максимальная плазменная концентрация достигается через 1,5-4 ч и составляет 70 нг/мл, а при приеме внутрь 25 мг гидрохлоротиазида максимальная плазменная концентрация достигается через 2- 5 ч и составляет 142 нг/мл. Связь с белками плазмы крови - 60-80%.

В терапевтическом диапазоне доз средняя величина AUC (площадь под кривой «концентрация-время») возрастает прямо пропорционально увеличению дозы, при применении 1 раз в сутки кумуляция незначительна.

Метаболизм

Гидрохлоротиазид незначительно метаболизируется в печени.

Выведение

Гидрохлоротиазид выводится практически полностью (более 95%) почками в неизменённом виде. 50-70% принятой внутрь дозы выводится в течение 24 часов. T_{1/2} - 5-6 ч.

Выводится почками: 95% в неизменённом виде и около 4% в виде гидролизата-2-амино-4-хлоро-*m*-бензолдисульфонамида (уменьшается при щелочной рН моче) - путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции в проксимальном отделе нефрона.

Проникает через гематоплацентарный барьер и в грудное молоко.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия и у которых достигнут адекватный контроль артериального давления на фоне применения монопрепаратов гидрохлоротиазида и небиволола).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к небивололу, другим бета-адреноблокаторам, гидрохлоротиазиду, другим тиазидным диуретикам, производным сульфонамидов или к любому из вспомогательных веществ препарата (см. раздел «Состав»);
- нарушения функции печени;
- острая сердечная недостаточность;
- кардиогенный шок;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая проведения инотропной терапии);

- синдром слабости синусового узла, включая синоатриальную блокаду;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени (без искусственного водителя ритма);
- феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;
- брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин.);
- артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.)
- тяжелые нарушения периферического кровообращения (перемежающаяся хромота, синдром Рейно);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальсорбция (препарат содержит лактозу);
- одновременный прием с флоктафенином, сультопридом (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами);
- гиповолемия;
- анурия (в связи с наличием в составе препарата гидрохлортиазида);
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин.);
- рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия;
- беременность, период грудного вскармливания.
- бронхоспазм или бронхиальная астма (в анамнезе).

С осторожностью:

Небиволол

Нарушения функции почек, легкие и умеренные нарушения функции печени, сахарный диабет, гипертиреоз, отягощенный аллергологический анамнез (возможно увеличение чувствительности к аллергенам, утяжеление аллергических реакций и снижение ответа на адреналин), псориаз, атриовентрикулярная блокада I степени, стенокардии Принцметала, ХОБЛ, пожилой возраст (старше 65 лет), нарушения периферического кровообращения.

Гидрохлортиазид

С осторожностью: гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, у пациентов с ишемической болезнью сердца, цирроз печени (риск развития гипонатриемии), у пациентов пожилого возраста, при одновременном приеме сердечных гликозидов, прогрессирующие заболевания печени (риск развития печеночной комы), острая миопия, вторичная острая закрытоугольная глаукома, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, системная красная волчанка, нарушения функции почек.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Небилонг Н не рекомендуется применять во время беременности и в период грудного вскармливания.

Поэтому перед началом приема препарата у женщин детородного возраста следует исключить беременность, а во время лечения они должны использовать надежные методы контрацепции. В случае подтверждения факта беременности во время лечения препаратом, следует как можно скорее прекратить его прием и перевести пациентку на прием других гипотензивных препаратов, при применении которых риск для ребенка будет наименьшим.

Из-за риска неблагоприятного воздействия небиволола и гидрохлоротиазида на плод рекомендуется избегать зачатия женщинам, которых невозможно перевести на другое лечение артериальной гипертензии.

Беременность

Небиволол

При беременности препарат применяют только по строгим показаниям в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода (в связи с возможностью задержки роста плода, внутриутробной гибели плода, преждевременных родов, а также развитием у новорожденного брадикардии, артериальной гипотензии, гипогликемии и паралича дыхания).

Если применение бета-адреноблокаторов во время беременности необходимо, то более предпочтительно применять селективные бета₁-адреноблокаторы. Лечение необходимо прерывать за 48-72 часа до родов. В тех случаях, когда это невозможно, необходимо контролировать маточно-плацентарный кровоток и рост плода, а также обеспечивать строгое наблюдение за новорожденным в течение первых 3 суток после родоразрешения.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. Противопоказано применение препарата в первом триместре беременности. Во втором и третьем триместрах беременности препарат может применяться только в случае острой необходимости, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или ребенка. Существует опасность развития желтухи плода или новорожденных, тромбоцитопении и других последствий.

Период грудного вскармливания

Небиволол

Исследования на животных показали, что небиволол выделяется с молоком лактирующих животных. Нет данных о выделении небиволола в грудное молоко. Однако большинство

бета-адреноблокаторов, в особенности липофильные соединения (например, небиволол и его метаболиты), в той или иной степени проникают в грудное молоко. Поэтому применение препарата не рекомендуется женщинам в период кормления грудью. Если прием препарата в период лактации необходим, то грудное вскармливание следует прекратить.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко; поэтому, если применение препарата является абсолютно необходимым в период лактации, то кормление грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутри, желательно принимать в одно и то же время, 1 раз в сутки, независимо от времени приема пищи, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. В начале терапии следует принимать по 1 таблетке в сутки.

При недостаточной выраженности терапевтического эффекта через 2 недели дозу можно увеличить до 2-х таблеток.

Максимальная суточная доза – 2 таблетки в сутки.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: *очень часто* ($\geq 10\%$ назначений); *часто* ($\geq 1\%$ и $< 10\%$); *нечасто* ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$); *редко* ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$); *очень редко* ($< 0,01\%$); *частота неизвестна* (недостаточно данных для оценки частоты развития).

Небиволол

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – ангионевротический отек, гиперчувствительность.

Нарушения со стороны центральной нервной системы: часто - головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, слабость, парестезия; нечасто - «кошмарные» сновидения, депрессия, снижение способности к концентрации внимания, сонливость, бессонница; очень редко - синкопе.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нарушение зрения (сухость глаз).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – периферические отеки; нечасто – брадикардия, сердечная недостаточность, усугубление течения хронической сердечной недостаточности, замедление атриовентрикулярной проводимости/AV блокада, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, нарушения ритма сердца, кардиалгия, обострение перемежающейся хромоты.

Нарушения со стороны дыхательной системы: часто – одышка; нечасто – бронхоспазм (в том числе, при отсутствии обструктивных заболеваний легких в анамнезе), ринит.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, запор, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта; нечасто – диспепсия, метеоризм, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто – кожный зуд, эритематозная сыпь; очень редко – обострение течения псориаза, фотодерматоз, повышенное потоотделение; частота неизвестна – крапивница.

Нарушения со стороны репродуктивной системы: нечасто – эректильная дисфункция.

Прочие: частота неизвестна – алопеция.

При применении некоторых антагонистов бета-адренергических рецепторов также описаны следующие нежелательные реакции: галлюцинации, психоз, спутанность сознания, похолодание/цианоз конечностей, синдром Рейно.

Гидрохлоротиазид

Нарушения водно-электролитного баланса:

Часто: гипокалиемия, гипомagneмия, гиперкальциемия и гипохлоремический алкалоз: сухость слизистой оболочки полости рта, чувство жажды, аритмия, изменения в настроении или психике, судороги и боли в мышцах, тошнота, рвота, необычная утомляемость или слабость; гипохлоремический алкалоз может вызывать печеночную энцефалопатию или печеночную кому; гипонатриемия (спутанность сознания, судороги, летаргия, замедление процесса мышления, повышенная утомляемость, возбудимость, раздражительность, мышечные судороги).

Метаболические нарушения:

Часто: гипергликемия, глюкозурия, гиперурикемия с развитием приступа подагры, декомпенсация сахарного диабета, снижение толерантности к глюкозе, увеличение концентрации холестерина и триглицеридов в крови.

Со стороны пищеварительной системы:

Редко: холецистит, панкреатит, холестатическая желтуха, диарея, сиалоаденит, запор, анорексия, тошнота, рвота; нечасто: гингивит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Редко: брадикардия, ортостатическая гипотензия, васкулит.

Со стороны нервной системы и органов чувств:

Редко: головокружение, обморок, преходящая нечеткость зрения, острая миопия, острый приступ закрытоугольной глаукомы, головная боль, парестезия, ксантопсия, уменьшение выделения слезной жидкости.

Со стороны органов кроветворения:

Очень редко: лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия.

Реакции повышенной чувствительности:

Редко: крапивница, кожная сыпь и кожный зуд, пурпура, некротизирующий васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и некардиогенный отек легкого), фотосенсибилизация, анафилактические реакции вплоть до шока.

Со стороны костно-мышечной системы:

Редко: мышечная слабость.

Частота неизвестна: артралгия, спастические мышечные сокращения, мышечная ригидность, тетания.

Прочие: снижение потенции, нарушение почечной функции, интерстициальный нефрит, обострение течения системной красной волчанки.

Передозировка

Небиволол

Симптомы: выраженное снижение АД, брадикардия, тяжелые нарушения внутрисердечной проводимости, шок, асистолия, остановка дыхания, бронхоспазм, потеря сознания, судороги, кома, тошнота, рвота, цианоз, гипогликемия, гиперкалиемия.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля. В случае выраженного снижения АД необходимо придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами, при необходимости внутривенное введение (в/в) введении жидкости и вазопрессоров. Может понадобиться искусственная вентиляция легких.

При брадикардии вводят в/в 0,5-2 мг атропина, при отсутствии положительного эффекта возможна постановка трансвенозного или внутрисердечного искусственного водителя ритма. При АВ блокаде (II-III ст.) рекомендуется в/в бета-адреномиметиков.

Эффект бета-адреноблокаторов может быть нейтрализован медленным в/в введением изопреналина, начиная с дозы 5 мкг/мин, или добутамина, начиная с дозы 2,5 мкг/мин, до достижения желаемого эффекта. В тяжелых случаях изопреналин можно комбинировать с допамином. Если эти дозы не дают желаемого эффекта, следует рассмотреть вопрос о в/в

введении 50-100 мкг/кг глюкагона. При необходимости инъекцию следует повторить через 1 ч с последующим в/в введением 70 мкг/кг/ч глюкагона. При их неэффективности следует рассмотреть вопрос о постановке искусственного водителя ритма.

При сердечной недостаточности лечение начинают с введения сердечных гликозидов и диуретиков, при отсутствии эффекта целесообразно введение допамина, добутамина или вазодилататоров. При бронхоспазме вводят внутривенно бета₂-адреномиметики. При судорогах – внутривенное введение диазепама.

При желудочковой экстрасистолии – лидокаин (нельзя вводить антиаритмические средства IA класса).

При судорогах - внутривенное введение диазепама. При гипогликемии может быть показано в/в декстрозы (глюкозы).

Гидрохлоротиазид

Наиболее заметным проявлением передозировки гидрохлоротиазидом является острая потеря жидкости и электролитов, выражающаяся в следующих признаках и симптомах: тахикардия, выраженное снижение АД, шок, слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезии, нарушения сознания, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, чувство жажды, полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации), гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышение азота мочевины в крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

Лечение: специфического антидота нет. Индукция рвоты, промывание желудка, прием активированного угля. В случае выраженного снижения АД или шока следует возместить ОЦК и электролиты (калий, натрий).

Необходим контроль водно-электролитного баланса (особенно содержания калия в сыворотке крови) и функции почек.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Небиволол

Фармакодинамическое взаимодействие

Противопоказано одновременное применение небиволола с *флоктафенином*, так как существует угроза развития тяжелой артериальной гипотензии или шока.

Противопоказано одновременное применение небиволола и *сультоприда*, так как повышается риск возникновения желудочковой аритмии, особенно желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Нерекомендуемые комбинации

При одновременном применении с антиаритмическими препаратами I класса (хинидин, гидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропafenон) возможно усиление отрицательного инотропного действия и удлинение времени

проведения через атриовентрикулярный узел.

При одновременном применении бета-адреноблокаторов с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК) (верапамил и дилтиазем) усиливается отрицательное действие на сократимость миокарда и AV проводимость. Противопоказано в/в введение верапамила на фоне приема небиволола.

При одновременном применении с гипотензивными средствами центрального действия (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин) возможно ухудшение течения сердечной недостаточности за счет снижения симпатического тонуса (снижение ЧСС и сердечного выброса, симптомы вазодилатации). В случае резкой отмены данных препаратов, особенно до отмены небиволола, возможно развитие «рикошетной» артериальной гипертензии.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

При одновременном применении с антиаритмическими средствами III класса (амиодарон) может усиливаться влияние на время проведения через атриовентрикулярный узел.

Одновременное применение небиволола и средств для общей анестезии может вызывать подавление рефлекторной тахикардии и увеличивать риск развития артериальной гипотензии.

Одновременное применение небиволола и средств для общей анестезии может вызывать подавление рефлекторной тахикардии и увеличивать риск развития артериальной гипотензии.

При одновременном применении небиволола с инсулином и гипогликемическими средствами для приема внутрь могут маскироваться симптомы гипогликемии (ощущение сердцебиения, тахикардия).

Одновременный прием небиволола с баклофеном, амифостином приводит к усилению артериальной гипотензии.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

При одновременном применении небиволола с сердечными гликозидами возможно замедление атриовентрикулярной проводимости. Небиволол не влияет на фармакокинетические параметры дигоксина.

Одновременное применение небиволола и БМКК дигидропиридинового ряда (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин) может повышать риск развития артериальной гипотензии. Нельзя исключать возрастание риска дальнейшего снижения сократительной способности миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью.

При сочетании с гипотензивными средствами, нитроглицерином может развиваться выраженная артериальная гипотензия (особая осторожность необходима при сочетании с

празозином).

Одновременное применение трициклических антидепрессантов, барбитуратов и производных фенотиазина может усиливать антигипертензивное действие небиволола.

Клинически значимого взаимодействия небиволола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) не установлено. Ацетилсалициловая кислота в качестве антиагрегантного средства может применяться одновременно с небивололом.

При одновременном применении симпатомиметические средства подавляют фармакологическую активность небиволола.

Фармакокинетическое взаимодействие

При одновременном применении с препаратами, ингибирующими обратный захват серотонина, или другими средствами, биотрансформирующимися с участием изофермента CYP2D6 (например, пароксетин, флуоксетин, тиоридазин, хинидин), метаболизм небиволола замедляется, повышается его концентрация в плазме крови, что может приводить к повышению риска появления выраженной брадикардии и нежелательных явлений.

При одновременном применении с циметидином концентрация небиволола в плазме крови увеличивается (данные о влиянии на фармакологические эффекты препарата отсутствуют).

Одновременное применение ранитидина не оказывало влияния на фармакокинетические параметры небиволола.

При одновременном применении небиволола с никардипином концентрации активных веществ в плазме крови несколько увеличиваются, однако это не имеет клинического значения.

Одновременный приём этанола, фуросемида или гидрохлоротиазида не влияет на фармакокинетику небиволола.

Не установлено клинически значимого взаимодействия небиволола и варфарина.

Гидрохлоротиазид

Нерекомендуемые комбинации

- С препаратами *лития* (почечный клиренс лития снижается, увеличивается его токсичность).
- Рекомендуется периодически контролировать содержание калия в сыворотке крови и ЭКГ при одновременном применении с *сердечными гликозидами и препаратами, удлиняющими интервал QT* (риск развития желудочковой тахикардии типа «пируэт»).

- *Кортикостероиды, АКГГ (адренокортикотропный гормон) или глицерризиновая кислота (содержится в корне солодки)* – выраженное снижение содержания электролитов, в частности, риск гипокалиемии.
- *Амфотерицин В (для внутривенного введения), слабительные средства стимулирующего действия – гидрохлоротиазид может усиливать нарушения водно-электролитного баланса, особенно гипокалиемию.*

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

- *Салицилаты* – при приеме высоких доз салицилатов гидрохлоротиазид может усиливать их токсическое действие на центральную нервную систему.
- *- Другие лекарственные средства (например, цизаприд, дифеманила метилсульфат, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, кетаксерин, мизоластин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин для внутривенного введения).*
- *НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2))* – могут снижать диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффект диуретиков.
У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, пожилые пациенты или пациенты с обезвоживанием, в том числе, принимающие диуретики), получающие терапию НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) может вызывать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Данные эффекты обратимы. Одновременное применение этих средств должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек.
- *I A класс антиаритмических средств (например, хинидин, дизопирамид);*
- *III класс антиаритмических средств (например, амиодарон, дофетилид) и соталол;*
- *некоторые антипсихотические средства (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, сульпирид, амисульприд, тиаприд, галоперидол, дроперидол);*
- *сердечные гликозиды (гипокалиемия и гипомагниемия, сопряженные с действием тиазидных диуретиков), могут усиливать токсичность сердечных гликозидов*
- *недеполяризующие миорелаксанты (их эффект может усиливаться)*
- *метформин* следует применять с осторожностью в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванной гидрохлоротиазидом.

- *амантадин* (клиренс амантадина может снижаться гидрохлоротиазидом, что приводит к увеличению концентрации амантадина в плазме крови и возможной токсичности)
- *прессорные амины* (например, *эпинефрин* (адреналин), *норэпинефрин* (норадреналин)) – снижение выраженности ответа на прием прессорных аминов.
- *гипотензивные средства* (потенцируется их действие, может появиться необходимость в коррекции дозы)
- *гипогликемические средствами для приема внутрь и инсулин* (снижается их эффективность, может развиваться гипергликемия), может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств.
- *лекарственные средства, применяющиеся для лечения подагры* (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол): может потребоваться коррекция дозы урикозурических препаратов, так как гидрохлоротиазид может вызвать повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличить частоту развития реакций повышенной чувствительности на аллопуринол.
- *одновременное применение циклоспорина* увеличивает риск развития гиперурикемии и обострения течения подагры.
- *сердечные гликозиды*: гипокалиемия и гипомагниемия, вызванные применением тиазидных диуретиков, увеличивает риск развития аритмий при лечении сердечными гликозидами.
- *этанол, барбитураты и средствами для общей анестезии*, которые усиливают эффект ортостатической гипотензии.
- *соли кальция, витамин D* – риск развития гиперкальциемии. При необходимости применения препаратов кальция дозу подбирают под контролем содержания кальция в сыворотке крови.
- *антихолинэргические средства* (например, атропин, бипериден): увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики ЖКТ.
- *метилдопа*: описаны отдельные случаи гемолитической анемии при одновременном применении.
- *карбамазепин*: риск развития симптоматической гипонатриемии.
- *анксиолитики и снотворные средства* – усиление антигипертензивного действия
- *противогрибковые средства* – повышается риск гипокалиемии, если тиазиды применяют в сочетании с амфотерицином В, Стах флуконазола повышается.
- *теофиллин* - увеличение риска гипокалиемии

- *йодсодержащие контрастные вещества* – при дегидратации, вызванной приемом диуретиков, повышается риск развития острой почечной недостаточности, особенно при введении высоких доз йодсодержащих препаратов. Перед введением подобных средств пациенту должна быть проведена регидратация.

Фармакокинетические взаимодействия

- *колестирамин и колестипол* – в присутствии анионообменных смол всасывание гидрохлоротиазида нарушается. Колестирамин и колестипол в разовой дозе связывают гидрохлоротиазид и уменьшают его всасывание в желудочно-кишечном тракте на 85% и 43%, соответственно.

- *цитостатические средства*, например, циклофосфамид, метотрексат, фторурацил: увеличивается миелоподавляющее действие за счет замедления выведения из организма.

Особые указания

Контроль АД и ЧСС в начале приема препарата должен быть ежедневным.

У пожилых пациентов необходим контроль функции почек (1 раз в 4-5 месяцев).

При стенокардии напряжения подобранная доза препарата должна обеспечить ЧСС в покое в пределах 60-80 уд./мин., при нагрузке – не более 110 уд./мин.

Бета-адреноблокаторы могут вызывать брадикардию: дозу следует снизить или отменить препарат, если ЧСС менее 50-55 уд./мин. (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне применения бета-адреноблокаторов возможно снижение продукции слезной жидкости.

Бета-адреноблокаторы необходимо применять с осторожностью у следующих групп пациентов:

- с нарушениями периферического кровообращения, так как возможно усугубление данных симптомов;
- с атриовентрикулярной блокадой I степени, так как бета-адреноблокаторы отрицательно влияют на время проведения импульса;
- со стенокардией Принцметала вследствие беспрепятственной опосредованной альфа-рецепторами вазоконстрикции коронарной артерии: бета-адренергические антагонисты могут увеличивать число и продолжительность приступов стенокардии.

Небиволол не влияет на концентрацию глюкозы в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при лечении этих пациентов, поскольку небиволол может маскировать определённые симптомы гипогликемии (например, тахикардию, ощущение сердцебиения), вызванные применением

гипогликемических средств. Резкая отмена препарата может вызвать обострение симптомов заболевания и развитие тиреотоксического криза.

Контроль концентрации глюкозы в плазме крови следует проводить 1 раз в 4-5 мес. (у пациентов с сахарным диабетом).

Бета-адреноблокаторы следует применять с осторожностью у пациентов с ХОБЛ, поскольку возможно усиление бронхоспазма.

Эффективность бета-адреноблокаторов у курильщиков ниже, чем у некурящих пациентов. На фоне терапии бета-адреноблокаторами возможно обострение течения псориаза. При решении вопроса о применении препарата Небилонг Н пациентам с псориазом следует тщательно соотнести предполагаемую пользу и возможный риск обострения течения псориаза.

Особое внимание требуется в случаях проведения хирургического вмешательства под общей анестезией у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы. Таким пациентам следует отменить Небилонг Н за 24 часа до оперативного вмешательства, предупредить врача-анестезиолога, что пациент принимает препарат Небилонг Н. В качестве средства для общей анестезии следует выбрать препарат с минимальным отрицательным инотропным действием.

Следует с осторожностью применять анестетики, которые вызывают угнетение миокарда. Вагусные реакции у пациента можно предотвратить внутривенным введением атропина.

При указаниях в анамнезе на анафилактические реакции, независимо от причины их возникновения, особенно при проведении десенсибилизирующей терапии, лечение препаратом Небилонг Н (за счет содержания в нем небиволола) может повышать риск возникновения аллергических реакций и способствовать развитию резистентности к лечению эпинефрином (адреналином) в обычных дозах.

Пациентам с феохромоцитомой не следует применять Небилонг Н до тех пор, пока не назначено лечение альфа-адреноблокаторами. При этом необходимо контролировать АД.

Рекомендуется прекратить терапию препаратом Небилонг Н при развитии депрессии, вызванной приемом бета-адреноблокатора (за счет содержания в нем небиволола).

В период терапии препаратом Небилонг Н необходимо контролировать показатели кислотно-основного состояния и содержание электролитов (калия, натрия, кальция).

При продолжительном курсовом лечении необходимо тщательно контролировать клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса, в первую очередь, у пациентов группы повышенного риска: пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и нарушениями функции печени; в случае сильной рвоты или при появлении признаков нарушения водно-электролитного баланса, таких как сухость слизистой оболочки полости, чувство жажды, слабость, летаргия, сонливость, беспокойство, мышечные боли или судороги, мышечная слабость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия, жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта.

Гипокалиемии можно избежать применением калийсодержащих препаратов или пищи, богатой калием (фрукты, овощи), особенно в случае усиленной потери калия (усиленный диурез, продолжительное лечение) или одновременного лечения сердечными гликозидами или кортикостероидными препаратами.

Показано, что тиазиды увеличивают выведение магния почками; это может привести к гипомагниемии.

При сниженной функции почек необходим контроль клиренса креатинина (особенно у пожилых пациентов (старше 65 лет)). У таких пациентов препарат может вызывать азотемию, а также могут развиваться кумулятивные эффекты. Если нарушение функции почек очевидно, при наступлении олигурии, следует взвесить возможность отмены препарата.

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести или с прогрессирующими заболеваниями печени тиазиды применяют с осторожностью, поскольку небольшое нарушение водно-электролитного баланса и накопления аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому.

В случае тяжелого церебрального и коронарного склероза применение препарата требует особой осторожности.

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. Во время длительного курса лечения при манифестном и латентно протекающем сахарном диабете необходим систематический контроль метаболизма углеводов; может появиться необходимость в коррекции дозы гипогликемических средств.

Есть данные о том, что тиазидные диуретики, в том числе гидрохлортиазид, могут вызывать обострение течения системной красной волчанки или волчаночноподобные реакции.

Требуется усиленный контроль за пациентами с нарушением метаболизма мочевой кислоты.

У пациентов с гиперурикемией повышен риск развития обострения подагры. В этом случае дозу препарата Небилонг Н следует подбирать индивидуально под контролем концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови.

Тиазидные диуретики могут снижать экскрецию кальция почками и приводить к преходящему умеренному повышению содержания кальция в сыворотке крови в отсутствие установленного нарушения кальциевого метаболизма.

Выраженная гиперкальциемия может быть доказательством имеющегося у пациента гиперпаратиреоза. Прием тиазидных диуретиков следует прекратить до проведения исследований функции паращитовидных желез.

Тиазиды могут снижать количество йода, связывающегося с белками сыворотки крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы (за счет гидрохлоротиазида).

Есть информация о случаях развития реакций фоточувствительности при применении тиазидных диуретиков. Если реакция фоточувствительности возникнет в ходе лечения, рекомендуется приостановить лечение. Если принято решение о необходимости возобновления приема диуретика, необходимо защищать области тела, которые могут быть подвергнуты воздействию солнечного или ультрафиолетовых лучей типа А и избегать пребывания на солнце.

Гидрохлоротиазид может повышать концентрацию холестерина и триглицеридов в плазме крови.

У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии в анамнезе указаний на наличие аллергических реакций или бронхиальной астмы.

Во время терапии препаратом не рекомендуется употреблять алкоголь.

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля.

Гидрохлоротиазид может вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию острой миопии и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к постоянной потере зрения. Лечение: как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы являются: аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Рекомендуется периодически контролировать содержание калия в сыворотке крови и ЭКГ при одновременном применении с сердечными гликозидами и препаратами, удлиняющими интервал QT (риск развития желудочковой тахикардии типа «пируэт») (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами

Влияние препарата Небилонг Н на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не изучалось. Из-за возможного появления побочных эффектов, таких как головокружение и сонливость, в период лечения необходимо препаратом соблюдать

осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки по 12,5 мг + 5,0 мг.

По 10 таблеток в блистер из Ал/Ал. По 1, 3, 5 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

«Микро Лабс Лимитед»

Адрес производственной площадки: 63/3 и 4, Тхирувандар Коил,

Пудучерри - 605 102, Индия

Претензии направляйте в Представительство компании в РФ по адресу:

119 571, г. Москва, Ленинский проспект, 148, офис 57/58

тел. / факс: (495) 937-27-70/71

или

«Производитель»

«Микро Лабс Лимитед»

Адрес производственной площадки: Сипкот 92, Хосур – 635 126, Индия

Претензии направляйте в Представительство компании в РФ по адресу:

119 571, г. Москва, Ленинский проспект, 148, офис 57/58

тел. / факс: (495) 937-27-70/71

Представитель фирмы



Гветадзе Н.Ш.