

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	2016 0397
Разрешение №	67015 / 06-11-2024
ВГ/МА/МР -	/
Допълнение №	/

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Кардиостад Плюс 5 mg /12,5 mg филмирани таблетки**  
**Cardiostad Plus 5 mg /12,5 mg film-coated tablets**

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа и 148,79 mg лактоза монохидрат (вижте точка 4.4)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

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

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

Кардиостад Плюс 5 mg/12,5 mg филмирани таблетки е комбинация от фиксирани дози и е показан при пациенти, чието артериално налягане не се контролира при лечение с небиволол 5 mg и хидрохлоротиазид 12,5 mg, приложени едновременно.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### **Дозировка**

#### Възрастни:

Кардиостад Плюс 5 mg/12,5 mg е показан при пациенти, при които не е постигнат оптимален контрол на кръвното налягане при лечение с небиволол 5 mg и 12,5 mg хидрохлоротиазид, приложени едновременно.

Дозата е една таблетка дневно, за предпочитане по едно и също време на деня.

#### *Пациенти с бъбречна недостатъчност*

Кардиостад Плюс не трябва да се прилага при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (вижте точка 4.3 и 4.4).

#### *Пациенти с чернодробна недостатъчност*

Данните за пациенти с чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция са ограничени. Поради това приложението на Кардиостад Плюс при тези пациенти е противопоказано.



#### *Старческа възраст*

Поради ограничен опит при пациенти над 75-годишна възраст, Кардиостад Плюс трябва да се прилага внимателно и пациентите да бъдат стриктно проследявани.

#### *Педиатрична популация*

Не са провеждани проучвания при деца и юноши. Ето защо приложението при деца и юноши не се препоръчва.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Свръхчувствителност към други производни на сулфонамидите вещества ( тъй като хидрохлоротиазид е лекарствен продукт, произведен на сулфонамидите);
- Чернодробна недостатъчност или нарушена чернодробна функция;
- Анурия, тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 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 сино-атриален блок;
- Втора и трета степен атриовентрикуларен блок (без пейсмейкър);
- Брадикардия (сърдечна честота < 60 удара/минута преди началото на лечението);
- Хипотония (систолично артериално налягане < 90 mmHg);
- Тежки нарушения в периферното кръвообращение;
- Анамнеза за бронхоспазм или бронхиална астма;
- Нелекуван феохромоцитом;
- Метаболитна ацидоза;
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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

#### **Небиволол:**

По принцип за бета-адренергичните антагонисти са в сила следните предупреждения и предпазни мерки при употреба:

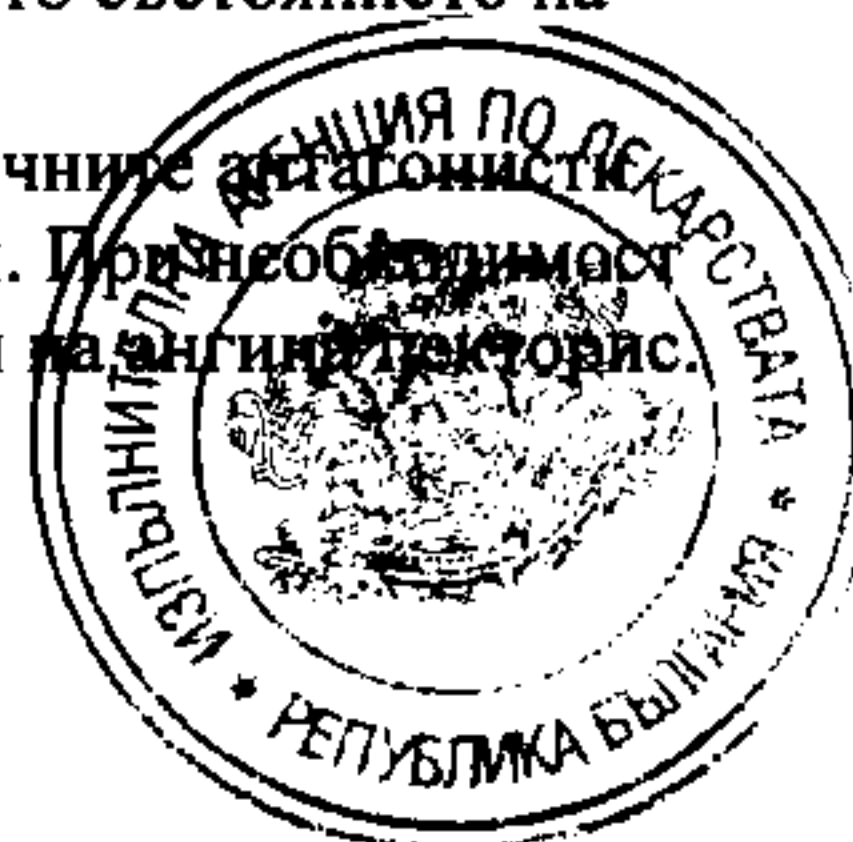
#### *Анестезия*

Ако не се преустанови, бета-блокадата намалява риска от аритмии по време на въвеждане в анестезия или интубиране. Когато бета-блокадата се прекъсва при подготовка за оперативна намеса, приложението на бета-блокатор трябва да се преустанови поне 24 часа преди това. Необходимо е внимание при приложението на някои анестетици, които подтискат 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-адренергичните антагонисти не трябва да се използват при пациенти с нелекувана застойна сърдечна недостатъчност, с изключение на случаите, когато състоянието на пациента е стабилизирано.

При пациенти с исхемична болест на сърцето приложението на бета-адренергичните антагонисти трябва да се преустанови постепенно в продължение на повече от 1-2 седмици. При необходимост през този период се започва заместваща терапия, за да се избегне екзацербация на ангинозния синдром.





Бета-адренергичните антагонисти могат да индуцират брадикардия; ако честотата на пулса се понижи под 50-55 удара/минута в покой и/или при симптоми, насочващи за брадикардия, дозата трябва да се намали.

Бета-адренергичните антагонисти трябва да се използват с внимание при:

- Пациенти с нарушено периферно кръвообращение (болест или синдром на Рейно, интермитентно клаудикацио), тъй като може да настъпи утежняване на тези нарушения;
- При пациенти с I-ва степен сърдечен блок, поради негативния ефект на бета-блокери върху времето на провеждане;
- При пациенти с ангина на Принцментал, тъй като при тях се наблюдава коронарен вазоспазм, медиран от алфа-рецепторите, които не се блокират. Бета-адренергичните антагонисти могат да увеличат честотата и продължителността на ангиозните пристъпи.

Не се препоръчва комбинирането на небиволол с калциеви антагонисти от верапамил или дилтиаземов тип, с антиаритмици клас I и с централно действащи антихипертензивни лекарства (за повече информация виж точка 4.5).

#### *Метаболизъм /Ендокринна система*

Небиволол не повлиява нивата на кръвната глюкоза при пациенти със захарен диабет. По принцип е препоръчително да се внимава при диабетици, тъй като небиволол може да маскира някои от симптомите на хипогликемия (тахикардия, палпитации).

Приложението на бета-блокери при пациенти с хипертиреозидизъм може да маскира симптоми на тахикардия. Внезапното прекъсване на лечението може да засили симптомите.

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).

#### *Дихателна система*

Бета-блокери трябва да се прилагат предпазливо при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест, тъй като могат да засилят спазма на дихателните пътища.

#### *Други*

Пациенти с анамнеза за псориазис трябва да приемат бета-блокери само след внимателна преценка. Бета-адренергичните антагонисти могат да засилят чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции.

#### Хидрохлоротиазид:

Бъбречно увреждане: Пълната полза от тиазидните диуретици може да се получи, само ако бъбречната функция не е нарушена. При пациенти с бъбречни заболявания, тиазидите могат да утежнят азотемията. При пациенти с нарушена бъбречна функция могат да настъпят кумулативни ефекти на това активно вещество. В случай, че е налице прогресиращо увреждане на бъбреците, показател за което са покачващите се стойности на небелтъчния азот, е необходима внимателна преценка на терапията, като се осмисли преустановяване на лечението с диуретици.

Метаболитни и ендокринни ефекти: Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозите на инсулина или пероралните антидиабетни средства (вижте точка 4.5). В хода на лечението с тиазиди може да се манифестира латентен захарен диабет.

Лечението с тиазидни диуретици се асоциира с повишаване нивата на холестерола и триглицеридите. При определени пациенти лечението с тиазиди може да доведе до хиперурикемия и/или подагра.

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



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

Рискът от хипокалиемия е най-висок при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти с форсирана диуреза, при пациенти с недостатъчен перорален прием на електролити, или които получават съпътстващо лечение с кортикостероиди или АКТХ (виж точка 4.5). Пациентите със синдром на удължения QT-интервал, както вроден, така и ятрогенен, са изложени на особено високо риск при наличие на хипокалиемия. Хипокалиемията повишава кардиотоксичността на дигиталисовите гликозиди и рискът от сърдечни аритмии. При пациентите, изложени на риск от хипокалиемия, е необходимо по-често мониториране на стойностите на калий в плазмата, като се започне в седмицата след началото на терапията.

Дилуционна хипонатриемия може да настъпи в горещо време при пациенти с отоци. Дефицитът на хлориди като цяло е леко изразен и обичайно не налага лечение. Тиазидите могат да намалят екскрецията на калций в урината и могат да доведат до периодично и леко повишаване на нивата на серумния калций, при липса на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Изразена хиперкалциемия може да е показател за скрит хиперпаратиреоидизъм. Лечението с тиазиди трябва да бъде преустановено преди да се провеждат диагностични изследвания на паращитовидната функция.

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

Лупус еритематодес: При приложение на тиазиди се съобщава за екзацербация или активиране на системен лупус еритематодес.

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

#### *Немеланомен рак на кожата*

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

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

#### *Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома*

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остра начална фаза на понижена зрителна острота, болка в окото, която се появява в рамките на часове до седмици от началото на



лечението. Нелекуваната закритоъгълна глаукома може да доведе до загуба на зрението. Като първоначална мярка, лечението трябва да бъде преустановено възможно най-бързо. Незабавна лекарска помощ и хирургична намеса може да се наложи, ако повишеното вътреочно налягане не може да бъде контролирано. Като рисков фактор за поява на закритоъгълна глаукома може да се счита анамнестични данни за алергия към сулфонамиди или пеницилин. Други: Реакции на свръхчувствителност могат да настъпят при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма. В редки случаи при употреба на тиазидни диуретици се съобщава за реакции на фоточувствителност (вижте точка 4.8). Препоръчва се лечението да се преустанови, ако в хода му настъпят реакции на фоточувствителност. Ако се прецени, че е необходимо лечението да се провежда отново, препоръчва се да се предпазват изложените на слънце или изкуствени UVA – лъчи зони.

#### *Остра респираторна токсичност*

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ARDS трябва да бъде спряна приемът на Кардиостад 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.

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

#### Комбинация небиволол/хидрохлоротиазид

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

#### *Помощни вещества*

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:

За бета-блокери са характерни следните взаимодействия:

#### *Комбинации, които не се препоръчват*

Антиаритмични лекарства клас I (хинидин, хидрохинидин, цибензолин, флекаинид, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, пропафенон): може да се потенцира ефектът върху атрио-вентрикуларното проводно време и да се усили отрицателният инотропен ефект (виж точка 4.4).

*Антагонисти на калциевите канали от верапамил/дилтиаземов тип:* негативен ефект върху контрактилитета и атрио-вентрикуларната проводимост. Интравенозното приложение на верапамил при пациенти, приемащи бета-блокери, може да доведе до тежка хипотония и атрио-вентрикуларен блок (виж точка 4.4).

*Централно-действащи антихипертензивни лекарства (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдопа, рилменидин):* едновременното приложение на централно-действащи антихипертензивни лекарства може да влоши сърдечната недостатъчност чрез понижени





централния симпатиков тонус (понижение в сърдечната честота и сърдечния дебит, вазодилатация) (виж точка 4.4). Внезапно преустановяване, особено преди преустановяване на бета-блокера, може да повиши риска от „rebound- хипертония”.

*Комбинации, които трябва да се прилагат с повишено внимание:*

**Антиаритмични лекарства клас III (амиодарон):** може да се потенциира ефектът върху атрио-вентрикуларното проводно време.

**Анестетици – летливи халогени:** едновременното приложение на бета-адренергични блокери и анестетици може да повиши риска от хипотония (виж точка 4.4). По принцип да се избягва внезапното преустановяване на бета-блокера. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът приема Кардиостад.

**Инсулин и антидиабетни лекарствени продукти:** въпреки че небиволол не повлиява нивата на кръвната глюкоза, може да маскира някои симптоми на хипогликемията (палпитации, тахикардия). Съпътстващата употреба на бета-блокери със сулфонилурейни производни може да повиши риска от тежка хипогликемия. (вж.точка 4.4).

**Баклофен(антиспастично лекарство), амифостин (антинеопластичен адювант):**

Вероятно е едновременното им приложение с антихипертензивни лекарствени продукти да ускори понижението на кръвното налягане, затова дозировката на антихипертензивното средство трябва да бъде подходящо адаптирана.

*Комбинации, които трябва да се имат предвид:*

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

**Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нифедипин, никардипин, нимодипин, нитрендипин):** едновременното приложение може да увеличи риска от хипотония и не може да се изключи увеличен риск от допълнително влошаване на камерната помпена функция при пациенти със сърдечна недостатъчност.

**Антипсихотици, антидепресанти (трициклични, барбитурати и фенотиазини):**

Едновременното приложение може да засили хипотензивния ефект на бета-блокери (адитивен ефект).

**Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС):** нямат ефект върху понижаващия кръвното налягане ефект на небиволол.

**Симпатикомиметични лекарства:** едновременното приложение може да противодейства на бета-антагостичната активност. Бета-блокери могат да доведат до безпрепятствена алфа-адренергичната активност на симпатикомиметиците с алфа- и с бета- адренергична активност (опасност от хипертония, тежка брадикардия и сърдечен блок).

**Хидрохлоротиазид:**

Потенциални взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид:

**Едновременно приложение, което не се препоръчва:**

**Литий:** Бъбречният клирънс на лития се намалява от тиазидите и следователно рискът от литиева токсичност може да бъде повишен, когато се прилага едновременно с хидрохлоротиазид. Поради това приложението на Кардиостад Плюс в комбинация с литий не се препоръчва. Ако



приложението на такава комбинация е наложително, се препоръчва внимателно мониториране на нивата на серумния литий.

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

*Едновременно приложение, изискващо повишено внимание*

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

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

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

Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в нивата на серумния калий: Препоръчва се периодично мониториране на нивата на серумния калий и ЕКГ, когато Кардиостад Плюс се прилага с лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в нивата на серумния калий (например дигиталисови гликозиди и антиаритмици) и със следните лекарствени продукти (включително някои антиаритмици), предизвикващи torsades de pointes (камерна тахикардия), тъй като хипокалиемията е предразполагащ фактор за torsades de pointes (камерна тахикардия):

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

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

*Антидиабетни лекарствени продукти (перорални лекарства и инсулин)* : Лечението с тиазиди може да повлияе глюкозния толеранс. Може да е необходимо коригиране на дозите на антидиабетните лекарствени продукти (виж точка 4.4).

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

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

*Пресорни амини (например норадреналин)*: Ефектът на пресорните амини може да бъде понижен





*Лекарствени продукти, прилагани при лечение на подагра (пробенецид, сулфинпразон и алопуринол):*

Може да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се повиши дозата на пробенецид или сулфинпразон. Едновременното приложение на тиазиди може да повиши честотата на реакции на свръхчувствителност към алопуринол.

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

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

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

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

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

Съобразяване на едновременната употреба с други лекарствени продукти

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

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

*Фармакокинетични взаимодействия:*

*Небиволол*

В метаболизирането на небиволол участва изоензима CYP2D6. Ето защо едновременното приложение на вещества, които потискат този ензим, особено пароксетин, флуоксетин, тиоридазин и хинидин, може да доведе до повишени нива на небиволол, свързани с повишен риск от тежка брадикардия и нежелани ефекти.

Едновременното приложение на циметидин повишава плазмените нива на небиволол без да променя клиничния ефект. Приложението на ранитидин не променя фармакокинетиката на небиволол. Двете лекарства може да се предпишат заедно, като небиволол се приема по време на хранене, а антиацидът – между две хранения.

Едновременното приложение на небиволол и никардипин води до леко повишение на плазмените нива и на двете лекарства без да променя клиничния ефект. Едновременното приложение на алкохол, фуросемид или хидрохлоротиазид не променя фармакокинетиката на варфарин.

*Хидрохлоротиазид*

Абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена при наличието на анионни обменни смоли (като холестирамин и колестипол).

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



#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### *Бременност:*

Няма достатъчно данни за употребата на Кардиостад Плюс при бременни жени. Проучванията при животни на двете отделни съставки са недостатъчни по отношение на ефекта на комбинацията от небиволол и хидрохлоротиазид върху репродукцията (вижте точка 5.3).

##### *Небиволол*

##### *Бременност*

Няма достатъчно данни за употребата на небиволол по време на бременност при хора, за да се определи възможността да навреди.

Небиволол притежава фармакологични ефекти, които могат да причинят вредни ефекти при бременност и/или у плода/новороденото. По принцип, бета-адренорецепторните блокери намаляват плацентарната перфузия, което може да доведе до забавен растеж, втреутробна смърт, аборт или преждевременно раждане. Възможно е да се проявят и нежелани реакции (например хипогликемия и брадикардия) у плода и новороденото. Ако приложението на бета-блокери е наложително, се предпочита приложението на бета-1 селективни блокери.

Небиволол не трябва да се използва по време на бременност, освен при наличие на категорична необходимост. Ако приложението на небиволол е наистина необходимо, трябва да се проследяват утеро-плацентарния кръвоток и растежа на плода. При наличие на вреден ефект върху бременността или у плода, трябва да се приложи друго лечение. Новороденото трябва внимателно да се проследява. Симптомите на хипогликемия и брадикардия по принцип се очакват в рамките на първите 3 дни.

##### *Хидрохлоротиазид*

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

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

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при гестационни отоци, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от намаляване на обема на плазмата и плацентарна хипоперфузия, без това да окаже благоприятен ефект върху протичането на заболяването. Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се прилага друго лечение.

##### Кърмене

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

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени отделно за всяко от активните вещества.

##### Небиволол

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

<i>Системо-органични класове</i>	<i>Чести (<math>\geq 1/100</math> до <math>&lt; 1/10</math>)</i>	<i>Нечести (<math>\geq 1/1,000</math> до <math>\leq 1/100</math>)</i>	<i>Много редки (<math>\leq 1/10,000</math>)</i>	<i>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)</i>
Нарушения на имунната система				Ангионевротичен оток, свръхчувствителност
Психични нарушения		Кошмари, депресия		
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност, парестезия		синкоп	
Зрителни нарушения		Нарушено зрение		
Сърдечни нарушения		Брадикардия, сърдечна недостатъчност, забавена AV проводимост/AV-блок		
Съдови нарушения		Хипотония, (повишаване на) интермитентно клаудикацио)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея	бронхоспазъм		
Стомашно-чревни нарушения	Констипация, гадене, диария	диспепсия, флатуленция, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		пруритус, еритем атозен обрив	влошаване на псориазис	уртикария
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		импотентност		
Общи нарушения и ефекти на	умора, отоци			





мястото на приложение				
-----------------------	--	--	--	--

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

**Хидрохлоротиазид:**

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

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

Нарушения на имунната система: анафилактична реакция.

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

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

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

Нарушения на очите: ксантопия, замъглено зрение, миопия (влошаване), намаляване на образуването на сълзи, хороидален излив.

Нарушения на ухото и лабиринта: вертиго

Сърдечни нарушения: сърдечни аритмии, палпитации

Съдови нарушения: ортостатична хипотония, тромбози, емболизъм, шок

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: респираторен дистрес, пневмонит, интерстициални белодробни заболявания, белодробен оток, остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)

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

Хепато-билиарни нарушения: холестатична жълтеница, холецистит

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

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



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

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: еректилна дисфункция

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

Изследвания: изменения в електрокардиограмата, повишаване на холестерола в кръвта, повишаване на триглицеридите в кръвта.

Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)  
С неизвестна честота: немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином).

#### *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 лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

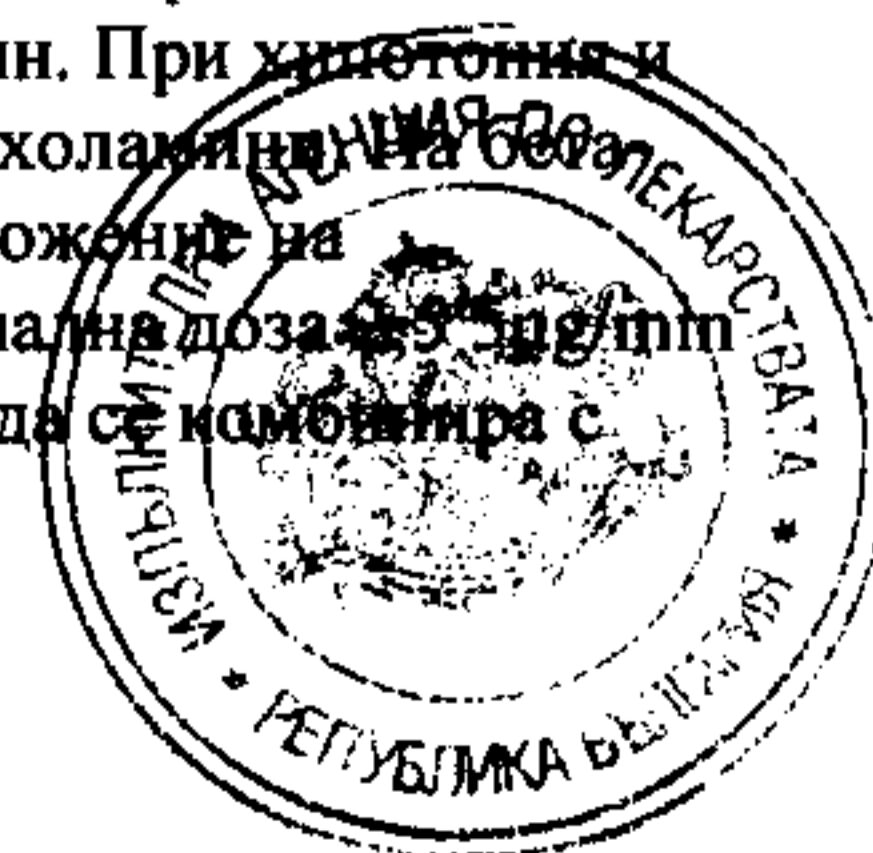
## **4.9 Предозиране**

### *Симптоми*

Няма съобщения за предозиране с небиволол. Симптомите на предозиране с бета-блокери са: брадикардия, хипотония, бронхоспазъм и остра сърдечна недостатъчност. Предозиране с хидрохлоротиазид се свързва със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат на обилна диуреза. Най-честите белези и симптоми на предозиране с хидрохлоротиазид са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или да подчертае сърдечни аритмии, свързани със съпътстващо приложение на дигиталисови гликозиди или някои анти-аритмични лекарствени продукти.

### *Лечение*

В случаи на предозиране или свръхчувствителност пациентът трябва да се наблюдава непрекъснато и да се лекува в интензивно отделение. Трябва да се контролират стойностите на кръвната захар. Серумните електролити и креатининът трябва да бъдат често мониториранни. Резорбцията на евентуално останало количество от лекарството в гастро-интестиналния тракт може да се предотврати чрез стомашен лаваж и приложението на активен въглен или лаксативни средства. Може да се наложи и апаратна вентилация. Брадикардията или силно изразените вагусови реакции се лекуват чрез приложението на атропин или метилатропин. При хипотония и шок се прилага плазма или плазмени заместители и при необходимост – катехоламини. На бета-блокацията ефект може да се противодейства чрез бавно интравенозно приложение на изопреналин хидрохлорид с начална доза около 5µg/min или добутамин с начална доза 2.5 µg/min до достигане на желаните ефекти. При рефрактерни случаи изопреналин може да се комбинира с



допамин. Ако отново не се постигне желания ефект, може да се обмисли интравенозно приложение на 50-100 5µg/kg i.v. глюкагон и при необходимост да се повтори в рамките на един час, последвано от интравенозна инфузия глюкагон 70 µg/kg/h. В екстремни случаи на брадикардия може да се постави пейсмейкър.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

Небиволол представлява рацемична смес от два енантиомера, SRRR- небиволол (или d-небиволол) и RSSS-небиволол (или l-небиволол). Небиволол съчетава два фармакологични ефекта:

- Небиволол е конкурентен и селективен бета-рецепторен антагонист: този ефект се дължи на SRRR – енантиомера (d-енантиомера);
- Има леко вазодилатативно действие в резултат на взаимодействие със системата L-аргинин/азотен окис.

Еднократни и повтарящи се дози от небиволол понижават сърдечната честота и кръвното налягане в покой и при физическо натоварване, както при нормотензивни индивиди, така и при пациенти с хипертония. Антихипертензивният ефект се запазва и при продължително лечение.

Небиволол в терапевтични дози е лишен от алфа-антагонистичната активност.

По време на остро и продължително лечение с небиволол при пациенти с хипертония се системното съдово съпротивление е понижено. Независимо от понижението на сърдечната честота, намаляването на сърдечния ударен обем в покой и при физическо натоварване може да бъде ограничено поради повишаване на ударния обем. Клиничното приложение на тези хемодинамични различия, в сравнение с други бета-1 рецепторни антагонисти, до този момент не е напълно установено.

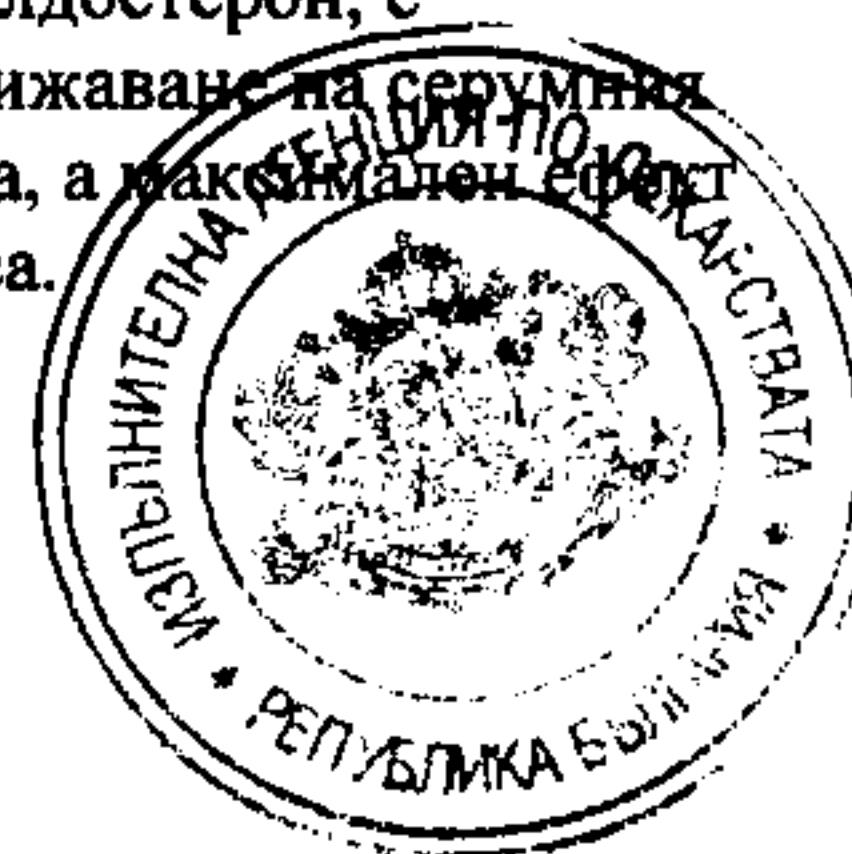
При пациенти с хипертония, небиволол повишава NO-медиацията отговор на съдовете към ацетилхолин (АцХ), който е понижен при пациенти с ендотелна дисфункция.

Ин витро и ин vivo изследванията с животни показват, че небиволол не притежава вътрешна симпатикомиметична активност.

Ин витро и ин vivo изследванията с животни показват, че фармакологични дози на небиволол не притежава мембрано-стабилизиращо действие.

При здрави доброволци небиволол не оказва значително действие върху максималния физически капацитет и издръжливост.

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





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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

### **Небиволол**

#### Абсорбция

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

Пероралната бионаличност на небиволол достига средно до 12% при бързите метаболитори и е почти пълна при бавните метаболитори. В равновесно състояние и при същото ниво на дозата максималната плазмена концентрация на непроменения небиволол е около 23 пъти по-висока при бавните метаболитори, отколкото при бързите метаболитори. Когато се обсъждат непромененото лекарство плюс активните метаболити, разликата в максималните плазмени концентрации е 1,3 до 1,4 пъти. Поради разликите в степента на метаболизъм, дозата на небиволол винаги трябва да се коригира спрямо индивидуалните изисквания на пациента: по тази причина лошите метаболитори може да се нуждаят от по-ниски дози. Плазмените концентрации са пропорционални на дозата между 1 и 30 mg. Фармакокинетиката на небиволол не се повлиява от възрастта.

#### Разпределение

В плазмата, и двата енантиомера на небиволол се свързват главно с албумин. Свързването с плазмените белтъци е 98,1% за SRRR-небиволол и 97,9% за RSSS-небиволол.

#### Биотрансформация

Небиволол се метаболизира екстензивно, отчасти в активни хидрокси-метаболити. Небиволол се метаболизира чрез алициклично и ароматно хидроксилиране, N-деалкилиране и глюкорониране; в допълнение се образуват глюкорониди на хидрокси-метаболитите.

Метаболизмът на небиволол чрез ароматно дехидроксилиране е предмет на CYP2D6 зависим оксидативен полиморфизъм.

#### Елиминиране

При бързите метаболитори, полуживотът на елиминиране на енантиомерите на небиволол достига средно 10 часа. При бавните метаболитори това време е 3-5 пъти по-дълго. При бързите метаболитори плазмените нива на RSSS-енантиомера са малко по-високи от тези на SRRR-енантиомера. При бавните метаболитори тази разлика е по-голяма. При бързите метаболитори полуживотът на елиминиране на хидрокси-метаболитите на двата енантиомера достига средно 10 часа и е около два пъти по-дълъг от при бавните метаболитори.



Равновесните плазмени нива при повечето пациенти (с бърз метаболизъм) се постигат в рамките на 24 часа за небиволол и в рамките на няколко дни за хидрокси-метаболитите.

Една седмица след приложението 38% от дозата се екскретира в урината и 48% във фецеса.

Екскретираният непроменен небиволол в урината е по-малко от 0,5% от дозата.

### **Хидрохлоротиазид**

#### *Абсорбция*

Хидрохлоротиазид се абсорбира добре (65 до 75%) след перорално приложение. Плазмените концентрации са линейно свързани с приложената доза. Абсорбцията на хидрохлоротиазид зависи от чревното транзитно време, като се повишава, когато чревното транзитно време е забавено, например, когато се прилага с храна. Когато плазмените нива се проследят за поне 24 часа, се наблюдава, че плазменият полуживот варира между 5,6 и 14,8 часа и пикови плазмени нива се наблюдават в рамките на 1 и 5 часа след приема.

#### *Разпределение*

Хидрохлоротиазид се свързва с плазмените протеини в 68% и реалният обем на разпределение е 0,83 – 1,14 l/kg. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не и през кръвно-мозъчната бариера.

#### *Биотрансформация*

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

#### *Елиминиране*

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Ядро на таблетката  
Полисорбат 80 (E433)  
Хипромелоза (E464)  
Лактоза монохидрат  
Царевично нишесте  
Микрокристална целулоза (PH 102)  
Силициев диоксид, колоиден, безводен (E551)  
Магнезиев стеарат (E572)  
Лимонена киселина монохидрат

#### Обвивка:

Опадрай Бял 03A580004  
Хипромелоза (E464)  
Титанов диоксид (E171)



Полиоксил (Макрогол) Стеарат  
Микрокристална целулоза (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**

Таблетките се предлагат в блистери от PVC/Аклар/алуминиево фолио.  
Налични опаковки от 10, 28, 30, 98, 100 филмиранитаблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен №: 20160397

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

Дата на първо разрешаване: 30.11.2016  
Дата на последно подновяване: 03.02.2022

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври 2024

