

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Nebilet Plus 5 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta Nebileta Plus 5 mg/12,5 mg sadrži 5 mg nebivolola (u obliku nebivololklorida: 2,5 mg SRRR-nebivolola ili d-nebivolola i 2,5 mg RSSS-nebivolola ili l-nebivolola) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 129,25 mg laktoze (vidjeti dio 4.4.).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Nebilet Plus 5 mg/12,5 mg: Blago ružičaste, okrugle, lagano bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 9 mm s izbočenim "5/12.5" s jedne strane i urezom s druge strane.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Nebilet Plus 5 mg/12,5 mg s fiksnom kombinacijom doza indiciran je kod bolesnika čiji je krvni tlak odgovarajuće kontroliran s istodobno primijenjenih 5 mg nebivolola i 12,5 mg hidroklorotiazida.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Nebilet Plus 5 mg/12,5 mg indiciran je kod bolesnika kod kojih se pokazalo da im je krvni tlak odgovarajuće kontroliran uz istodobnu primjenu 5 mg nebivolola i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Doza je jedna tableta (5 mg/12,5 mg) dnevno, po mogućnosti u isto vrijeme.

Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom

Nebilet Plus 5 mg/12,5 mg ne treba davati bolesnicima s teškom insuficijencijom bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Bolesnici s insuficijencijom jetre

Podaci kod bolesnika s jetrenom insuficijencijom ili oštećenom funkcijom jetre su ograničeni. Zbog toga je uzimanje Nebileta Plus 5 mg/12,5 mg kontraindicirano kod tih bolesnika.

Starije osobe

S obzirom na ograničena iskustva kod bolesnika starijih od 75 godina, treba postupati s oprezom i takve bolesnike pomno pratiti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Nebileta Plus u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece i adolescenata. Stoga se ne preporučuje korištenje kod djece i adolescenata.

Način primjene

Kroz usta.

Tablete se mogu uzeti uz obroke.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na druge tvari dobivene iz sulfonamida (budući da je hidroklorotiazid lijek dobiven iz sulfonamida)
- Insuficijencija jetre ili oštećena funkcija jetre
- Anurija, teška insuficijencija bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min)
- Akutno zatajenje srca, kardiogeni šok ili epizode dekompenzacije zatajenja srca koje zahtijevaju intravensko inotropno liječenje
- Sindrom bolesnog sinusnog čvora, uključujući sinoatrijalni blok
- Srčani blok drugog i trećeg stupnja (bez elektrostimulatora srca)
- Bradikardija (broj otkucaja srca < 60 u minuti prije početka liječenja)
- Hipotenzija (sistolički krvni tlak < 90 mmHg)
- Teški poremećaji periferne cirkulacije
- Bronhospazam i bronhalna astma u anamnezi
- Neliječeni feokromocitom
- Metabolička acidoza
- Refraktorna hipokalemija, hiperkalcemija, hiponatremija i simptomatska hiperuricemija

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sva upozorenja koja se odnose na zasebne komponente, kao što je niže navedeno, odnose se i na fiksnu kombinaciju Nebileta Plus 5 mg/12,5 mg. Vidjeti također dio 4.8.

Nebivolol

Sljedeća upozorenja i mjere opreza odnose se općenito na beta-adrenergičke antagoniste.

- **Anestezija:** Nastavkom beta-blokade smanjuje se rizik od aritmija tijekom indukcije i intubacije. Prekida li se beta-blokada tijekom pripreme za operativni zahvat, primjenu beta-adrenergičkog antagonista treba prekinuti najmanje 24 sata prije.

Nužan je oprez pri korištenju određenih anestetika koji izazivaju depresiju miokarda. Bolesnika se od vagusnih reakcija može zaštititi intravenskom primjenom atropina.

- **Kardiovaskularni sustav:** Općenito, beta-adrenergički antagonisti se ne smiju davati bolesnicima s neliječenim kongestivnim zatajenjem srca, osim ako im stanje nije stabilizirano. Kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca liječenje beta-adrenergičkim antagonistom treba postupno prekidati, tj. tijekom jednog do dva tjedna. Bude li potrebno, istodobno treba započeti nadomjesno liječenje kako bi se spriječila egzacerbacija angine pectoris.

Beta-adrenergički antagonisti mogu izazvati bradikardiju: ako puls u mirovanju bude manji od 50-55 otkucaja u minuti, ili bolesnik osjeti simptome koji upućuju na bradikardiju, dozu treba smanjiti. Nužan je oprez pri primjeni beta-adrenergičkih antagonista:

- kod bolesnika s poremećajima periferne cirkulacije (Raynaudova bolest ili sindrom, intermitentna klaudikacija), s obzirom da može doći do pogoršanja tih bolesti;
- kod bolesnika s atrioventrikularnim blokom prvog stupnja, zbog negativnog učinka beta-blokatora na vrijeme provođenja;
- kod bolesnika s Prinzmetalovom anginom zbog neoponirane vazokonstrikcije koronarnih arterija posredovane alfa-receptorima: beta-adrenergički antagonisti mogu povećati broj i trajanje napadaja angine pektoris.

Općenito se ne preporučuje kombinacija nebivolola s antagonistima kalcijevih kanala verapamilskog ili diltiazemskog tipa, s antiaritmicima I. skupine niti s centralno djelujućim antihipertenzivima. Za pojedinosti molimo vidjeti dio 4.5.

- *Metaboličko/endokrini poremećaji:* Nebivolol ne utječe na razinu glukoze u dijabetičkih bolesnika. Međutim, u dijabetičkih bolesnika je potreban oprez, s obzirom da nebivolol može prikriti određene simptome hipoglikemije (tahikardija, palpitacije). Beta-blokatori mogu dodatno povećati rizik od teške hipoglikemije kada se upotrebljavaju istodobno sa sulfonilurejama. Bolesnicima s dijabetesom treba savjetovati da pažljivo prate razinu glukoze u krvi (vidjeti dio 4.5). Beta-adrenergički blokatori mogu prikriti simptome tahikardije kod hipertireoze. Nagli prekid primjene može pojačati simptome.
- *Respiratorni sustav:* Kod bolesnika s kroničnim opstruktivnim plućnim poremećajima, beta-adrenergičke antagoniste treba koristiti s oprezom jer mogu pogoršati konstrikciju dišnih putova.
- *Ostalo:* Bolesnici sa psorijazom u anamnezi mogu uzimati beta-adrenergičke antagoniste samo nakon pomne procjene. Beta-adrenergički antagonisti mogu povećati osjetljivost na alergene i pojačati anafilaktičke reakcije.

Hidroklorotiazid

- *Oštećena funkcija bubrega:* Potpuna korist od tiazidnih diuretika može se postići samo ako nije promijenjena funkcija bubrega. Kod bolesnika s bubrežnom bolesti tiazidi mogu pogoršati azotemiju. Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može doći do kumulativnog učinka djelatne tvari. Ako progresivno oštećenje funkcije bubrega postane evidentno, na što upućuje povišenje neproteinskog dušika, potrebna je pomna ponovna procjena liječenja, uzimajući u obzir i prekid diuretske terapije.
- *Metabolički i endokrini učinci:* Tiazidi mogu smanjiti toleranciju glukoze. Može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili oralnih hipoglikemika (vidjeti dio 4.5). Tijekom liječenja tiazidima latentni diabetes mellitus može postati manifestni. Povećanje razine kolesterola i triglicerida povezano je s diuretskim liječenjem tiazidima. Liječenje tiazidima može ubrzati razvoj hiperuricemije i/ili gihta kod određenih bolesnika.
- *Neravnoteža elektrolita:* Kao i kod svih bolesnika koji primaju diuretsku terapiju potrebno je periodično, u odgovarajućim vremenskim intervalima, određivati razinu elektrolita u serumu. Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu dovesti do neravnoteže tekućina ili elektrolita (hipokalemije, hiponatremije i hipokloremičke alkalozе). Upozoravajući znakovi neravnoteže tekućine ili elektrolita su suha usta, žeđ, slabost, letargija, omamljenost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija te gastrointestinalni poremećaji, kao što su mučnina ili povraćanje. Rizik od hipokalemije najveći je kod bolesnika s cirozom jetre, kod bolesnika s obilnom diurezom, onih koji nemaju odgovarajući unos elektrolita na usta i kod bolesnika koji su istodobno liječeni kortikosteroidima ili ACTH-om (vidjeti dio 4.5). Bolesnici s urođenim ili jatrogenim sindromom dugog QT intervala pod posebno su velikim rizikom u slučaju hipokalemije. Hipokalemija

povećava kardiotskičnost glikozida digitalisa i rizik od srčanih aritmija. Potrebno je češće praćenje kalija u plazmi kod bolesnika kod kojih postoji rizik od hipokalemije, počevši unutar tjedan dana nakon početka liječenja.

Tijekom vrućih dana kod bolesnika s edemima može se pojaviti dilucijska hiponatremija. Deficit klorida općenito je blag i obično ne zahtijeva liječenje.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom i prouzročiti intermitentni i blagi porast serumskog kalcija u odsutnosti poznatih poremećaja metabolizma kalcija. Izrazita hiperkalcemija može biti znak prikrivena hiperparatiroidizma. Prije ispitivanja funkcije paratiroidnih žlijezda potrebno je prekinuti liječenje tiazidima.

Pokazalo se da tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija urinom, što može dovesti do hipomagnezije.

- *Eritematozni lupus*: Tijekom primjene tiazida bilo je izvješća o egzacerbaciji ili aktivaciji sistemskog eritematoznog lupusa.
- *Anti-doping test*: Hidroklorotiazid sadržan u ovom lijeku može dovesti do pozitivna analitičkog rezultata anti-doping testa.
- *Ostalo*: Mogu se pojaviti reakcije osjetljivosti kod bolesnika s ili bez alergije ili bronhalne astme u anamnezi.
U rijetkim su slučajevima prijavljene reakcije fotoosjetljivosti kod primjene tiazida (vidjeti dio 4.8). Ako se tijekom liječenja pojave reakcije fotoosjetljivosti, preporučuje se prekinuti liječenje. Ako se smatra da je potrebna ponovna primjena terapije, preporučuje se zaštititi izložena područja od sunca ili umjetnog UVA svjetla.
- *Proteinski vezani jod*: Tiazidi mogu smanjiti razine proteinski vezanog joda u serumu, bez znakova poremećaja funkcije štitne žlijezde.
- *Nemelanomski rak kože*: Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.
Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).
- *Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta*: Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutan nastup smanjene oštine vida ili boli u očima, a karakteristično je da se pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je prekid primjene lijeka što je prije moguće. Potrebno je razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje, u slučaju da intraokularni tlak ostaje nekontroliran. Rizični faktori za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin
- *Akutna respiratorna toksičnost*

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Nebilet Plus 5 mg/12,5 mg i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Kombinacija nebivolola/hidroklorotiazida

Uz upozorenja koja se odnose na pojedine komponente lijeka, sljedeće upozorenje odnosi se posebno na Nebilet Plus 5 mg/12,5 mg:

- *Nepodnošenje galaktoze, nedostatak Lapp laktaze, malapsorpcija glukoze-galaktoze:* Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.
- Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije:

Nebivolol

Sljedeće se interakcije odnose općenito na beta-adrenergičke antagoniste.

- Kombinacije koje se ne preporučuju

Antiaritmici I. skupine (kinidin, hidrokinidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): može biti pojačan učinak na vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja i povećan negativan inotropni učinak (vidjeti dio 4.4).

Antagonisti kalcijevih kanala verapamilskog/diltiazemskog tipa: negativni utjecaj na kontraktilnost i atrio-ventrikularno provođenje. Intravenska primjena verapamila kod bolesnika liječenih β -blokatorima može dovesti do jake hipotenzije i atrio-ventrikularnog bloka (vidjeti dio 4.4).

Antihipertenzivi s centralnim djelovanjem (klonidin, gvanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): istodobna primjena antihipertenziva s centralnim djelovanjem može pogoršati zatajenje srca smanjivanjem centralnoga simpatičkog tonusa (smanjenje broja otkucaja srca i minutnog volumena srca, vazodilatacija) (vidjeti dio 4.4). Nagli prekid primjene, posebno prije prestanka primjene beta-blokatora, može povećati rizik od povratne tzv. rebound hipertenzije.

- Kombinacije koje treba koristiti uz oprez

Antiaritmici III. skupine (amiodaron): može se pojačati učinak na vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja.

Halogenirani hlapivi anestetici: istodobnom primjenom beta-adrenergičkih antagonista i anestetika može biti oslabljena refleksna tahikardija, pa se povećava rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.4). Nagli prekid liječenja beta-blokatorima treba u pravilu izbjegavati. Treba obavijestiti anesteziologa da bolesnik prima Nebilet Plus 5 mg/12,5 mg.

Inzulin i oralni antidiijabetici: iako nebivolol ne utječe na razinu glukoze, istodobna primjena može prikriti određene simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardiju). Istodobna primjena beta-blokatora sa sulfonilurejama može povećati rizik od teške hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Baklofen (mišićni relaksans), amifostin (antineoplastik): budući da istodobna primjena s antihipertenzivima može povećati pad krvnog tlaka, dozu antihipertenzivnih lijekova treba prilagoditi.

- Kombinacije koje valja razmotriti

Glikozidi digitalisa: pri istodobnoj primjeni može se produljiti vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja. Klinička ispitivanja nebivolola nisu dala kliničke dokaze o interakciji. Nebivolol ne utječe na kinetiku digoksina.

Antagonisti kalcijevih kanala dihidropiridinskog tipa (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): istodobna primjena može povećati rizik od hipotenzije i ne može se isključiti povećanje rizika od daljnjeg pogoršanja pumpne funkcije ventrikla kod bolesnika sa zatajenjem srca.

Antipsihotici, antidepresivi (triciklički antidepresivi, barbiturati i fenotiazini): istodobna primjena može pojačati hipotenzivno djelovanje beta-blokatora (aditivni učinak).

Nesteroidni protuupalni lijekovi: ne utječu na sniženje krvnog tlaka izazvano nebivololom.

Simpatomimetici: primijene li se istodobno, mogu djelovati suprotno beta-adrenergičkim antagonistima. Beta-adrenergički lijekovi mogu dovesti do neoponirane alfa-adrenergične aktivnosti simpatomimetičkih lijekova koji imaju i alfa- i beta-adrenergičke učinke (rizik od hipertenzije, teške bradikardije i srčanog bloka).

Hidroklorotiazid

Moguće interakcije povezane s hidroklorotiazidom:

- Istodobna primjena se ne preporučuje

Litij: Tiazidi snižavaju bubrežni klirens litija, posljedično povećavajući rizik od toksičnosti litija kad se koristi istodobno s hidroklorotiazidom. Zbog toga se ne preporučuje korištenje Nebileta Plus 5 mg/12,5 mg u kombinaciji s litijem. Ako je korištenje te kombinacije nužno, preporučuje se pomno praćenje koncentracije litija u serumu.

Lijekovi koji utječu na razine kalija: Učinak hidroklorotiazida na gubitak kalija (vidjeti dio 4.4) može biti potencirano istodobnom primjenom drugih lijekova povezanih s gubitkom kalija i hipokalemijom (npr. drugih kaliuretičkih diuretika, laksativa, kortikosteroida, ACTH-a, amfotericina, karbenoksolona, natrij penicilina G i derivata salicilne kiseline). Zbog toga se njihova istodobna primjena ne preporučuje.

- Istodobna primjena kod koje je potreban oprez

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL): NSAIL (tj. acetilsalicilatna kiselina (> 3 g/dnevno), inhibitori COX-2 i neselektivni NSAIL-i) mogu smanjiti antihipertenzivni učinak tiazidnih diuretika.

Kalcijeve soli: Tiazidni diuretici mogu povećati razinu kalcija u serumu zbog smanjena izlučivanja. Ako se nadomjesti kalcija moraju propisati, treba pratiti razinu kalcija i u skladu s tim prilagođavati doziranje kalcija.

Glikozidi digitalisa: Hipokalemija ili hipomagnezemija izazvane tiazidima mogu pogodovati pojavi srčanih aritmija izazvanih digitalisom.

Lijekovi na koje djeluju poremećaji serumskog kalija: Preporučuje se periodičko praćenje kalija u serumu te EKG-a kod primjene Nebileta Plus 5 mg/12,5 mg s lijekovima na koje utječu poremećaji serumskog kalija (npr. glikozida digitalisa i antiaritmika), te sa sljedećim lijekovima koji izazivaju «torsades de pointes» (ventrikularnu tahikardiju) (uključujući neke antiaritmike), s obzirom da je hipokalemija predisponirajući faktor za «torsades de pointes» (ventrikularnu tahikardiju):

- Antiaritmici skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid).

- Antiaritmici skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol).
- Ostali lijekovi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin IV).

Mišićni relaksansi, nedepolarizirajući (npr. tubokurarin): Hidroklorotiazid može potencirati učinak nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa.

Antidiabetici (peroralni lijekovi i inzulin): Liječenje tiazidima može utjecati na toleranciju glukoze. Može biti potrebno prilagođavanje doze antidiabetika (vidjeti dio 4.4).

Metformin: Metformin treba koristiti s oprezom zbog rizika od laktacidoze izazvane mogućim zatajenjem bubrežne funkcije povezanim s hidroklorotiazidom.

Beta-blokatori i diazoksid: Tiazidi mogu pojačati hiperglikemijski učinak i drugih beta-blokatora, osim nebivolola i diazoksida.

Presorski amini (npr. noradrenalin): Učinak presorskih amina može biti smanjen.

Lijekovi koji se koriste u liječenju gihta (probenecid, sulfinpirazon i alopurinol): Može biti potrebno prilagođavanje doze urikozurinih lijekova, s obzirom da hidroklorotiazid može povići razinu mokraćne kiseline u serumu. Može biti potrebno povećanje doze probenecida i sulfinpirazona. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Amantadin: Tiazidi mogu povećati rizik od nuspojava amantadina.

Salicilati: Kod visokih doza salicilata, hidroklorotiazid može pojačati toksični učinak salicilata na središnji živčani sustav.

Ciklosporin: Istodobno liječenje ciklosporinom može povećati rizik od hiperuricemije i komplikacija tipa gihta.

Jodirana kontrastna sredstva: Kod dehidracije uzrokovane diureticima postoji povećan rizik od akutnog zatajenja bubrega, posebno kod visokih doza sredstava koji sadrže jod. Bolesnike treba rehidrirati prije njihove primjene.

Moguće interakcije povezane s istodobnom primjenom nebivolola i hidroklorotiazida:

- Istodobna primjena koju treba razmotriti

Drugi antihipertenzivi: može doći do aditivnoga hipotenzivnog učinka ili potenciranja tijekom istodobna liječenja drugim antihipertenzivima.

Antipsihotici, triciclički antidepresivi, barbiturati, narkotici i alkohol: istodobna primjena Nebileta Plus 5 mg/12,5 mg s tim lijekovima može pojačati hipotenzivni učinak i/ili izazvati posturalnu hipotenziju.

Farmakokinetičke interakcije:

Nebivolol

Budući da metabolizam nebivolola uključuje izoenzim CYP2D6, istodobna primjena s tvarima koje inhibiraju ovaj enzim, posebno s paroksetinom, fluoksetinom, tioridazinom i kinidinom, može dovesti do povećane razine nebivolola u plazmi povezane s povećanim rizikom od značajne bradikardije i štetnih događaja.

Istodobna primjena cimetidina povećala je razine nebivolola u plazmi bez promjene kliničkog učinka. Istodobna primjena ranitidina nije utjecala na farmakokinetiku nebivolola. Ako se Nebilet Plus 5 mg/12,5 mg uzme uz obrok, a antacid između obroka, ta dva lijeka mogu se propisati istodobno. Kombiniranje nebivolola s nikardipinom blago je povećalo razine obaju lijekova u plazmi bez promjene kliničkog učinka. Istodobno uzimanje alkohola, furosemda ili hidroklorotiazida nije utjecalo na farmakokinetiku nebivolola. Nebivolol ne utječe na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina.

Hidroklorotiazid

Apsorpcija hidroklorotiazida je smanjena u prisutnosti anionsko-izmjenjivačkih smola (npr. kolestiramina i kolestipola).

Citotoksična sredstva: Kod istodobne primjene hidroklorotiazida i citotoksičnih lijekova (npr. ciklofosfamida, fluorouracila, metotreksata) mora se očekivati povećana toksičnost za koštanu srž (posebno granulocitopenija).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni Nebileta Plus 5 mg/12,5 mg kod trudnica. Ispitivanja pojedinačnih komponenata na životinjama nedostatna su za konačan zaključak o učinku kombinacije nebivolola i hidroklorotiazida na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Nebivolol

Nema dovoljno podataka o primjeni nebivolola u trudnoći kod ljudi, za utvrđivanje njegove moguće štetnosti. Međutim, nebivolol ima farmakološke učinke koji mogu dovesti do štetna učinka na trudnoću i/ili fetus/novorođenče. Općenito, blokatori beta-adrenoceptora smanjuju perfuziju posteljice, što je bilo povezano sa zastojem u rastu, intrauterinom smrću, pobačajem ili prijevremenim porođajem. Nuspojave (npr. hipoglikemija i bradikardija) se mogu pojaviti kod fetusa i novorođenčeta. Ako je neophodno liječenje blokatorima beta adrenoreceptora, preporučuje se liječenje selektivnim blokatorima beta₁ adrenoreceptora.

Nebivolol se ne smije uzimati u trudnoći ako to nije izrazito neophodno. Ako je liječenje nebivololom neophodno, valja kontrolirati uteroplacentarni protok krvi i rast fetusa. U slučaju štetnog učinka na trudnoću ili fetus valja razmotriti druge mogućnosti liječenja. Novorođenče se mora pažljivo pratiti.

Simptomi hipoglikemije i bradikardije se općenito očekuju unutar prva tri dana.

Hidroklorotiazid

Iskustvo s hidroklorotiazidom u trudnoći je ograničeno, osobito u prvom trimestru. Studije na životinjama su insuficijentne.

Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. S obzirom na farmakološki mehanizam djelovanja, njegovo korištenje u drugom i trećem trimestru može kod fetusa/novorođenčeta kompromitirati fetoplacentalnu perfuziju i uzrokovati fetalne i neonatalne poremećaje kao što su ikterus, poremećaje elektrolitske ravnoteže te trombocitopeniju. Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za gestacijske edeme, gestacijsku hipertenziju ili preeklampsiju zbog rizika od smanjenja volumena plazme i placentalne hipoperfuzije bez korisnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za esencijalnu hipertenziju u trudnica osim u rijetkim slučajevima gdje se ne može primjenjivati druga terapija.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se nebivolol u majčino mlijeko. Istraživanja na životinjama pokazala su da se nebivolol izlučuje u mlijeku. Većina beta-blokatora, posebice lipofilne tvari poput nebivolola i njegovih aktivnih metabolita, prelaze u majčino mlijeko, iako u različitom opsegu. Hidroklorotiazid se u malim količinama izlučuje u mlijeko kod ljudi. Tiazidi u visokim dozama mogu izazvati jaku diurezu i inhibirati laktaciju. Primjena Nebileta Plus 5 mg/12,5 mg tijekom dojenja se ne preporuča. Ako se Nebilet Plus 5 mg/12,5 mg primjenjuje tijekom dojenja, treba primjenjivati što niže doze.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, kod upravljanja vozilima i strojevima treba uzeti u obzir da se tijekom antihipertenzivnog liječenja mogu povremeno pojaviti omaglica i umor.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene zasebno za svaku djelatnu tvar.

Nebivolol

Nuspojave koje su prijavljene nakon primjene samog nebivolola, a koje su u većini slučajeva blage do umjerene, prikazane su u donjoj tablici, razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti:

KLASIFIKACIJA ORGANSKIH SUSTAVA	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1,000$ i $< 1/100$)	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				angioneurotski edem, preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji		noćne more; depresija		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica, parestezija		sinkopa	
Poremećaji oka		oslabljen vid		
Srčani poremećaji		bradikardija, zatajenje srca, usporena AV provodljivost/AV- blok		
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, (pogoršanje) intermitentne klaudikacije		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	bronhospazam		
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija, mučnina, proljev	dispepsija, flatulencija, povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, eritematozni osip	pogoršanje psorijaze	urtikarija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		impotencija		

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor, edemi			
---	-------------	--	--	--

Kod nekih beta-adrenergičkih antagonista prijavljene su i sljedeće nuspojave: halucinacije, psihoze, konfuzija, hladni/cijanotični ekstremiteti, Raynaudov fenomen, suhoća očiju i okulo-mukokutana toksičnost tipa praktolola.

Hidroklorotiazid

Nuspojave koje su prijavljene kod primjene samog hidroklorotiazida uključuju sljedeće:

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe): Učestalost „nepoznata”: nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica).

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Poremećaji krvi i limfnog sustava: leukopenija, neutropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitička anemija, zatajenje koštane srži.

Poremećaji imunološkog sustava: anafilaktička reakcija.

Poremećaji metabolizma i prehrane: anoreksija, dehidracija, giht, diabetes mellitus, metabolička alkalozna, hiperuricemija, neravnoteža elektrolita (uključujući hiponatrijemiju, hipokalemiju, hipomagneziju, hipokloremiju, hiperkalcemiju), hiperglikemija, hiperamilazemija.

Psihijatrijski poremećaji: apatija, konfuzno stanje, depresija, nervoza, nemir, poremećaji spavanja.

Poremećaji živčanog sustava: konvulzije, smanjena razina svijesti, koma, glavobolja, omaglica, parestezija, pareza.

Poremećaji oka:

Učestalost „nepoznata”: efuzija žilnice

Ksantopsija, zamagljen vid, miopija (pogoršana), smanjena lakrimacija.

Poremećaji uha i labirinta: vrtoglavica.

Srčani poremećaji: srčane aritmije, palpitacije.

Krvožilni poremećaji: ortostatska hipotenzija, tromboza, embolizam, šok.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja: respiratorni distres, pneumonitis, intersticijska bolest pluća, plućni edem.

Učestalost „vrlo rijetko”: akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji probavnog sustava: suha usta, mučnina, povraćanje, želučane smetnje, proljev, konstipacija, bolovi u abdomenu, paralitički ileus, flatulencija, sijaloadenitis, pankreatitis.

Poremećaji jetre i žuči: kolestatska žutica,olecistitis.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: pruritus, purpura, urtikarija, reakcije fotoosjetljivosti, osip, kožni eritematozni lupus, nekrotizirajući vaskulitis, toksična epidermalna nekroliza.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva: mišićni spazmi, mialgija.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava: oštećena funkcija bubrega, akutno zatajenje bubrega, intersticijski nefritis, glikozurija.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki: erektilna disfunkcija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: astenija, pireksija, umor, žeđ.

Pretrage: promjene u elektrokardiogramu, povišen kolesterol u krvi, povišeni trigliceridi u krvi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Nisu raspoloživi podaci o predoziranju nebivololom. Simptomi predoziranja beta-blokatorima su: bradikardija, hipotenzija, bronhospazam i akutna srčana insuficijencija.

Predožiranje hidroklorotiazidom povezano je s gubitkom elektrolita (hipokalemija, hipokloremija, hiponatremija) i dehidracijom kao posljedicom pretjerane diureze. Najčešći znakovi i simptomi predožiranja hidroklorotiazidom su mučnina i somnolencija. Hipokalemija može dovesti do spazma mišića i/ili pojačati srčane aritmije povezane s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmika.

Liječenje

U slučaju predožiranja ili preosjetljivosti, bolesnika treba pomno nadzirati i liječiti na odjelu intenzivne njege. Treba provjeravati razinu glukoze u krvi. Treba često pratiti serumske elektrolite i kreatinin. Apsorpcija mogućih ostataka lijeka koji su još prisutni u gastrointestinalnom traktu može se spriječiti ispiranjem želuca, te primjenom aktivnog ugljena i laksativa. Može biti potrebna primjena umjetnog disanja. Bradikardiju ili ekstenzivne vagusne reakcije treba liječiti primjenom atropina ili metilatropina. Hipotenziju i šok treba liječiti plazmom/nadomjescima plazme i, ako je potrebno, kateholaminima. Treba ispraviti neravnotežu elektrolita. Beta-blokirajući učinak može se neutralizirati polaganom intravenskom primjenom izoprenalin hidroklorida, počevši dozom od oko 5 µg u minuti, ili dobutaminom, počevši dozom od 2,5 µg u minuti, sve dok se ne postigne željeni učinak. U refraktornim slučajevima izoprenalin se može kombinirati s dopaminom. Ako se ni time ne postigne željeni učinak, može se razmotriti intravenska primjena glukagona u dozi od 50 do 100 µg/kg. Bude li potrebno, injekciju treba ponoviti u roku od jednog sata, a potom se, zatreba li, može dati intravenska infuzija glukagona 70 µg/kg/h. U krajnjim slučajevima bradikardije otporne na liječenje može se postaviti elektrostimulator srca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori beta receptora i tiazidi, selektivni blokatori beta-receptora i tiazidi, ATK oznaka: C07BB12

Nebilet Plus 5 mg/12,5 mg je kombinacija nebivolola, selektivnog antagonista beta-receptora i hidroklorotiazida, tiazidnog diuretika. Kombinacija ovih sastojaka ima aditivni antihipertenzivni učinak, snižavajući krvni tlak u većoj mjeri nego pojedina komponenta zasebno.

Nebivolol je racemat dvaju enantiomera, SRRR-nebivolola (ili d-nebivolola) i RSSS-nebivolola (ili l-nebivolola). Objedinjuje dva farmakološka djelovanja:

- kompetitivni je i selektivni antagonist beta-receptora: taj se učinak pripisuje SRRR-enantiomeru (d-enantiomeru).
- ima blaga vazodilatacijska svojstva zahvaljujući interakciji s metaboličkim putem L-arginina/dušikova oksida.

Jednokratna i višekratne doze nebivolola smanjuju broj otkucaja srca i krvni tlak u mirovanju i kod napora, kako kod normotenzivnih osoba, tako i kod bolesnika s hipertenzijom. Antihipertenzivni učinak održava se pri kroničnoj primjeni lijeka.

U terapijskim dozama nebivolol ne pokazuje alfa-adrenergički antagonizam.

Tijekom akutnog i kroničnog liječenja nebivololom smanjena je sustavna vaskularna rezistencija kod hipertenzivnih bolesnika. Unatoč smanjenju brzine otkucaja srca, smanjenje srčanoga minutnog volumena tijekom mirovanja i kod napora može biti ograničeno zbog porasta udarnog volumena. Klinički značaj tih hemodinamskih razlika u odnosu na ostale antagoniste beta1 receptora nije u potpunosti utvrđen.

Kod hipertenzivnih bolesnika nebivolol povećava NO-ovisni vaskularni odgovor na acetilkolin (ACh), koji je smanjen kod bolesnika s disfunkcijom endotela.

In vitro i *in vivo* pokusi na životinjama pokazali su da nebivolol nema intrinzično simpatikomimetičko djelovanje.

In vitro i *in vivo* pokusi na životinjama pokazali su da u farmakološkim dozama nebivolol ne djeluje stabilizirajuće na membrane.

Kod zdravih dobrovoljaca nebivolol nije značajnije utjecao na maksimalni kapacitet ili izdržljivost kod napora.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Tiazidi djeluju na renalni tubularni mehanizam reapsorpcije elektrolita, izravno povećavajući izlučivanje natrija i klorida u otprilike jednakim količinama. Diuretsko djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi i povećava izlučivanje aldosterona, s posljedičnim povećanim gubitkom kalija i bikarbonata urinom i sniženjem kalija u serumu. Kod primjene hidroklorotiazida do početka diureze dolazi za oko 2 sata, maksimalni učinak postiže se za oko 4 sata nakon primjene doze, a traje otprilike 6 do 12 sati.

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. risk-set sampling). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Istodobna primjena nebivolola i hidroklorotiazida ne utječe na bioraspoloživost pojedine djelatne tvari. Tableta s kombinacijom djelatnih tvari je bioekvivalentna istodobnoj primjeni pojedinih komponenti.

Nebivolol

Apsorpcija

Oba enantiomera nebivolola brzo se apsorbiraju nakon peroralne primjene. Hrana ne utječe na apsorpciju nebivolola; nebivolol se može uzimati uz obroke ili neovisno o njima.

Bioraspoloživost peroralno uzetog nebivolola iznosi u prosjeku 12% kod brzih metabolizatora i praktično je potpuna kod sporih metabolizatora. U stanju dinamičke ravnoteže i pri jednakoj dozi, vršna koncentracija nepromijenjenog nebivolola u plazmi u sporih metabolizatora oko 23 puta je veća nego kod brzih metabolizatora. Kad se uzme u obzir nepromijenjeni lijek, zajedno s njegovim aktivnim metabolitima, razlika u vršnim koncentracijama u plazmi je 1,3 do 1,4 puta. Zbog razlika u brzini metabolizma, dozu Nebileta Plus 5 mg/12,5 mg treba uvijek prilagoditi individualnim potrebama bolesnika: spori metabolizatori mogu zahtijevati niže doze.

Koncentracije u plazmi su proporcionalne dozi između 1 i 30 mg. Dob ne utječe na farmakokinetiku nebivolola.

Distribucija

U plazmi se oba enantiomera nebivolola pretežno vežu na albumin. Na proteine plazme veže se 98,1% SRRR-nebivolola i 97,9 % RSSS-nebivolola.

Biotransformacija

Nebivolol se opsežno metabolizira, djelomično do aktivnih hidroksi-metabolita. Nebivolol se metabolizira alicikličkom i aromatskom hidroksilacijom, N-dealkilacijom i glukuronidacijom; uz to, stvaraju se glukuronidi hidroksi-metabolita. Metabolizam nebivolola aromatskom hidroksilacijom podložan je genetskom oksidativnom polimorfizmu ovisnom o CYP2D6.

Eliminacija

Kod brzih metabolizatora poluvrijeme eliminacije enantiomera nebivolola je u prosjeku 10 sati. Kod sporih metabolizatora ono je tri do pet puta dulje. Kod brzih metabolizatora razine RSSS-enantiomera u plazmi su malo više nego razine SRRR-enantiomera. Kod sporih metabolizatora ta je razlika veća. Kod brzih metabolizatora poluvrijeme eliminacije hidroksimetabolita obaju enantiomera je u prosjeku 24 sata, a dvostruko je dulje kod sporih metabolizatora.

Koncentracije nebivolola u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže kod većine osoba (brzi metabolizatori) postižu se u unutar 24 sata, a ravnotežna koncentracija njegovih hidroksi-metabolita postiže se unutar nekoliko dana.

Tjedan dana nakon primjene 38% doze izlučeno je u urinu, a 48% stolicom. Izlučivanje nepromijenjenog nebivolola u urinu manje je od 0,5% doze.

Hidroklorotiazid

Apsorpcija

Hidroklorotiazid se dobro apsorbira (65 do 75%) nakon peroralne primjene. Koncentracije u plazmi linearno su ovisne o primijenjenoj dozi. Apsorpcija hidroklorotiazida ovisi o vremenu prolaska kroz crijevo i veća je kad je vrijeme prolaska kroz crijevo sporo, primjerice kad je uzet s hranom. Kad su razine u plazmi bile praćene najmanje 24 sata, uočeno je da poluvrijeme u plazmi varira između 5,6 i 14,8 sati, a vršne koncentracije u plazmi uočene su u roku od jednog i pet sati nakon primjene doze.

Distribucija

68% hidroklorotiazida veže se na proteine plazme i njegov prividni volumen distribucije je 0,83 – 1,14 l/kg. Hidroklorotiazid prelazi placentarnu barijeru, ali ne i krvno-moždanu barijeru.

Biotransformacija

Metabolizam hidroklorotiazida je vrlo slab. Gotovo sav hidroklorotiazid izlučuje se nepromijenjen u urinu.

Eliminacija

Hidroklorotiazid se ponajprije eliminira putem bubrega. Više od 95% hidroklorotiazida pojavljuje se nepromijenjeno u urinu unutar 3-6 sati nakon peroralne doze. Kod bolesnika s bolesti bubrega koncentracije hidroklorotiazida u plazmi su povećane i poluvrijeme eliminacije produljeno.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik kombinacije nebivolola i hidroklorotiazida za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala svake komponente.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

polisorbat 80 (E433)
hipromeloza (E464)
laktoza hidrat
kukuruzni škrob
karmelozanatrij, umrežena (E468)
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E572)

Ovojnica

hipromeloza (E464)
celuloza, mikrokristalična (E460)
makrogolstearat 40 Tip I
titanijev dioksid (E171)
karmini (*Carminic acid aluminium lake*, E120)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete su dostupne u blisterima (PP/COC/PP/Aluminij).
Veličina pakiranja od 28 filmom obloženih tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Horvatova 80/A
10020 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-396660874

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. lipanj 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 31. kolovoza 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10. travnja 2025.