

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NEBILET HCT, 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką produktu leczniczego NEBILET HCT zawiera 5 mg nebiwololu (w postaci nebiwololu chlorowodoru: 2,5 mg d-nebiwololu i 2,5 mg l-nebiwololu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 129,25 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

NEBILET HCT, 5 mg + 12,5 mg: różowawe, okrągłe, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane z oznaczeniem "5/12.5" wytłoczonym po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie tabletki.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

NEBILET HCT to produkt złożony zawierający 5 mg nebiwololu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu, jest stosowany jako zamiennik u pacjentów, u których ciśnienie krwi jest właściwie kontrolowane za pomocą jednocześnie podawanych nebiwololu w dawce 5 mg i hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Produkt leczniczy NEBILET HCT, 5 mg + 12,5 mg jest wskazany w leczeniu pacjentów, których ciśnienie krwi jest odpowiednio kontrolowane za pomocą podawanych jednocześnie nebiwololu w dawce 5 mg i hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg.

Dawka dobową to jedna tabletką (5 mg + 12,5 mg). Zalecane jest przyjmowanie produktu o stałej porze.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie należy stosować produktu leczniczego NEBILET HCT u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz także punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z niewydolnością lub zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Z tego powodu stosowanie produktu leczniczego NEBILET HCT w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane.

Pacjenci w podeszłym wieku

W świetle ograniczonego doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, należy zachować szczególną ostrożność w czasie leczenia pacjentów w tej grupie wiekowej i ściśle kontrolować takich pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego NEBILET HCT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego NEBILET HCT u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki mogą być przyjmowane podczas jedzenia.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidów (ponieważ hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidu).
- Niewydolność wątroby lub zaburzenia czynności wątroby.
- Bezmocz, ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.).
- Ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub epizody dekomensacji niewydolności serca wymagające leczenia dożylnego lekami inotropowymi.
- Zespół chorego węzła zatokowego, w tym blok zatokowo-przedsionkowy.
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia (bez wszczepionego stymulatora).
- Bradykardia (częstość akcji serca < 60 uderzeń / minutę przed rozpoczęciem leczenia).
- Niskie ciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg).
- Ciężkie zaburzenia krążenia obwodowego.
- Stany skurczowe oskrzeli lub astma oskrzelowa w wywiadzie.
- Nie leczony guz chromochłonny nadnerczy.
- Kwasica metaboliczna.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia, hiponatremia i objawowa hiperurykemia.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie ostrzeżenia dotyczące każdej z substancji czynnych produktu leczniczego, wymienione poniżej, mają zastosowanie także do produktu leczniczego złożonego NEBILET HCT. Patrz także punkt 4.8.

Nebiwołol

Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą wszystkich leków beta-adrenolitycznych.

- *Znieczulenie ogólne:* Utrzymanie blokady receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu w czasie wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji. W razie potrzeby przerwania blokady receptorów beta-adrenergicznych w celu przygotowania pacjenta do zabiegu chirurgicznego, należy przerwać podawanie leków beta-adrenolitycznych co najmniej 24 godziny przed zabiegiem.

Zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania niektórych środków znieczulających mających depresyjny wpływ na mięsień sercowy. W celu przeciwdziałania wystąpieniu reakcji z nerwu błędnego można podać dożylnie atropinę.

- *Układ sercowo-naczyniowy:* Zasadniczo, nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nie leczoną zastoinową niewydolnością serca, dopóki ich stan nie zostanie ustabilizowany. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczenie lekiem beta-adrenolitycznym należy przerywać stopniowo, zmniejszając dawkę w okresie np. 1-2 tygodni. W razie konieczności, zaleca się w tym czasie wprowadzenie odpowiedniego leczenia zapobiegającego zaostrzeniu objawów dławicy piersiowej. Leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać bradykardię: w przypadku, gdy tętno spoczynkowe pacjenta wynosi poniżej 50-55 uderzeń na minutę i (lub) wystąpią objawy związane z bradykardią, dawkę należy zmniejszyć.

Zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych:

u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynaud'a, chromanie przestankowe) z uwagi na możliwość zaostrzenia objawów chorobowych;

u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia z powodu ujemnego wpływu leków beta-adrenolitycznych na czas przewodzenia;

u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetal'a z uwagi na możliwość wystąpienia skurczu tętnic wieńcowych spowodowanego pobudzeniem receptorów alfa; leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać liczbę napadów dławicy piersiowej i wydłużać czas ich trwania.

Zasadniczo nie zaleca się jednoczesnego stosowania nebiwololu z antagonistami kanału wapniowego typu werapamilu i diltiazemu, jak również z lekami przeciwarytmicznymi klasy I oraz lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo. Szczegółowe informacje, patrz punkt 4.5.

- *Metabolizm i układ hormonalny:* Nebiwoleol nie wpływa na stężenie glukozy u chorych na cukrzycę. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów, ponieważ nebiwoleol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatania serca). Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy nadczynności tarczycy (tachykardia). Nagłe przerwanie stosowania nebiwololu może nasilić te objawy.

- *Układ oddechowy*

Zaleca się ostrożne stosowanie leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami układu oddechowego, ponieważ leki te mogą prowadzić do nasilenia skurczu dróg oddechowych.

- *Inne*

Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie mogą być leczeni lekami beta-adrenolitycznymi jedynie po dokładnym rozważeniu.

Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergeny oraz nasilenie reakcje anafilaktycznych.

Hydrochlorotiazyd

- *Zaburzenia czynności nerek:* Pełną korzyść z zastosowania hydrochlorotiazylu można uzyskać tylko w przypadku prawidłowej czynności nerek. U pacjentów z chorobami nerek tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać azotemię. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek mogą wystąpić skutki kumulacji tej substancji czynnej. W przypadku wystąpienia postępującego zaburzenia czynności nerek, na co wskazuje rosnące stężenie azotu pozabiałkowego we krwi, konieczne jest rozważenie celowości stosowania dalszego leczenia: należy rozważyć odstawienie leku moczopędnego.
- *Metabolizm i układ hormonalny:* Tiazydowe leki moczopędne mogą zaburzać tolerancję glukozy. W takim przypadku konieczna może być modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących (patrz punkt 4.5). W trakcie leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może dojść do ujawnienia cukrzycy utajonej. W trakcie stosowania tiazydowych leków moczopędnych obserwowano zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi. U niektórych pacjentów tiazydowe leki moczopędne mogą prowadzić do wystąpienia hiperurykemii i (lub) dny moczanowej.

- Zaburzenia elektrolitowe:* Tak jak w przypadku każdego pacjenta leczonego lekami moczopędnymi, w odpowiednich odstępach czasu należy okresowo kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy krwi. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia gospodarki wodnej lub elektrolitowej (hipokaliemię, hiponatremię i zasadowicę hipochloremiczną). Do objawów ostrzegających zaburzeń wodnych lub elektrolitowych należą suchość w ustach, pragnienie, osłabienie, apatia, senność, niepokój, ból lub kurcze mięśni, zmęczenie mięśni, niedociśnienie tętnicze, skąpomocz, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty.

Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów, u których występuje szybka diureza i u pacjentów, którzy przyjmują doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów lub są leczeni jednocześnie kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5). Hipokaliemia wiąże się ze szczególnym zagrożeniem u pacjentów z zespołem wydłużonego QT, wrodzonym lub jatrogennym. Hipokaliemia nasila działanie kardi toksyczne glikozydów naparstnicy i ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca. U pacjentów, u których występuje duże ryzyko hipokaliemii, zaleca się częstszą kontrolę stężenia potasu w osoczu; pierwsze oznaczenie należy wykonać w ciągu tygodnia po rozpoczęciu leczenia.

Hiponatremia z rozcieńczenia może wystąpić u pacjentów z obrzękami podczas upalnej pogody. W takich przypadkach niedobór jonów chlorkowych jest zazwyczaj łagodny i nie wymaga leczenia.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, co może spowodować przejściowe i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, przy braku innych, znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc.

Tiazydowe leki moczopędne powinny zostać odstawione przed przeprowadzeniem badań czynnościowych przytarczyc. Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może doprowadzić do hipomagnezemia.
- Toczeń rumieniowaty układowy:* Istnieją doniesienia o zaostrzeniu lub uaktywnieniu toczenia rumieniowatego układowego w trakcie stosowania tiazydowych leków moczopędnych.
- Testy antydopingowe:* Hydrochlorotiazyd, substancja czynna tego produktu leczniczego może dawać dodatni wynik testu antydopingowego.
- Inne:* Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii czy astmy oskrzelowej w wywiadzie.

W związku ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło podczas leczenia, zaleca się odstawienie produktu leczniczego. Jeśli ponowne rozpoczęcie podawania produktu będzie konieczne, zaleca się osłanianie ciała przed światłem słonecznym lub sztucznym promieniowaniem UVA.
- Białko wiążące jod:* Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać stężenie białka wiążącego jod, nie powodując objawów zaburzeń czynności tarczycy.
- Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z

oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

- *Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta:*
Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną, wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzrocznością i ostrą jaskrą zamkniętego kąta.
Objawy obejmują ostry początek zmniejszonej ostrości wzroku lub bólu oka i zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona jaskra wtórna zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowym leczeniem jest jak najszybsze przerwanie przyjmowania leku. Konieczne może być rozważenie szybkiego leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego, jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane. Czynniki ryzyka rozwoju jaskry wtórnej zamkniętego kąta mogą obejmować historię alergii na sulfonamidy lub penicylinę.
- *Ostra toksyczność na układ oddechowy:*
Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Nebilet HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Produkt złożony nebiwolol + hydrochlorotiazyd

Poza ostrzeżeniami związanymi z poszczególnymi substancjami czynnymi złożonego produktu leczniczego, następujące ostrzeżenia dotyczą produktu leczniczego Nebilet HCT:

- *Nietolerancja galaktozy, zespół niedoboru laktazy typu Lapp, zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy:* Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
- Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne:

Nebiwolol

Niżej wymienione interakcje odnoszą się do wszystkich antagonistów receptorów beta-adrenergicznych.

-Leczenie skojarzone nie zalecane

Leki przeciwartymiczne klasy I (chinidyna, hydrochinidyna, cybenzolina, flekainid, dyzopiramid, lidokaina, meksyletyna, propafenon): możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększenie ujemnego działania inotropowego (patrz punkt 4.4).

Antagoniści kanału wapniowego typu werapamil/diltiazem: ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie werapamilu pacjentom stosującym leki beta-adrenolityczne może prowadzić do ciężkiej hipotonii i bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4).

Ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe (klonidyna, guanfacyna, moksonidyna, metyldopa, rylmenidyna): równoczesne stosowanie ośrodkowo działających leków przeciwnadciśnieniowych może

nasilać objawy niewydolności serca poprzez zmniejszenie napięcia układu współczulnego (zmniejszenie częstości rytmu serca i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń) (patrz punkt 4.4). Nagłe przerwanie stosowania leku, szczególnie w przypadku wcześniejszego odstawienia leku blokującego receptory beta-adrenergiczne, może zwiększać ryzyko "nadciśnienia z odbicia".

-Leczenie skojarzone, które należy stosować z zachowaniem ostrożności

Leki przeciwwarytmiczne klasy III (amiodaron): możliwość wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki znieczulające - wziewne pochodne halogenowe: jednoczesne stosowanie antagonistów receptorów beta-adrenergicznych i leków znieczulających może zmniejszać odruchową tachykardię i zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4). Jako główną zasadę trzeba przyjąć, że należy unikać nagłego przerwania stosowania leku blokującego receptory beta-adrenergiczne. Należy poinformować lekarza anestezjologa, że pacjent jest leczony produktem leczniczym NEBILET HCT.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: pomimo, że nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy, to jednoczesne stosowanie nebiwololu z lekami z tej grupy może maskować niektóre objawy hipoglikemii (kołatanie serca, tachykardia).

Baklofen (lek zwiotczający mięśnie), amifostyna (przeciwnowotworowy lek wspomagający): jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi prawdopodobnie nasila zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

- Leczenie skojarzone, które należy rozważyć

Glikozydy naparstnicy: jednoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Badania kliniczne z zastosowaniem nebiwololu nie wykazały interakcji z glikozydami naparstnicy. Nebiwolol nie wpływa na kinetykę digoksyny.

Antagoniści kanału wapniowego, typu dihydropirydyny (amlodypina, felodypina, lacydypina, nifedypina, nikardypina, nimodypina, nitrendypina): u pacjentów z niewydolnością serca, jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko niedociśnienia. Nie można również wykluczyć zwiększenia ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór.

Leki przeciwpyschotyczne, przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe, barbiturany i fenotiazyny): jednoczesne stosowanie może nasilać hipotensyjne działanie leków beta-adrenolitycznych (działanie addycyjne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): brak wpływu na hipotensyjne działanie nebiwololu.

Leki sympatomimetyczne: jednoczesne stosowanie może znosić działanie antagonistów receptorów beta-adrenergicznych. Leki beta-adrenergiczne mogą prowadzić do wystąpienia niehamowanej aktywności alfa-adrenergicznej leków sympatomimetycznych działających zarówno na receptory alfa-, jak i beta-adrenergiczne (ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, ciężkiej bradykardii i bloku serca).

Hydrochlorotiazyd

Możliwe interakcje związane z hydrochlorotiazydem:

- Leczenie skojarzone nie zalecane

Sole litu: Równoczesne stosowanie soli litu z hydrochlorotiazydem prowadzi do zmniejszenia klirensu nerkowego litu i w konsekwencji do zwiększenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności litu. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego NEBILET HCT równocześnie z solami litu. Jeśli równoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy kontrolować stężenie litu w surowicy.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu: Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych, które mogą prowadzić do utraty potasu i hipokaliemii (np. innych leków moczopędnych kaliuretycznych, leków przeczyszczających, kortykosteroidów, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, soli sodowej

penicyliny G, pochodnych kwasu salicylowego), może nasilić działanie hydrochlorotiazydu prowadzące do zmniejszenia stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4). W związku z tym nie zaleca się stosowania takiego leczenia skojarzonego.

- Leczenie skojarzone, które należy rozważyć

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach > 3 g na dobę, inhibitory COX-2 i nioselektywne NLPZ) mogą zmniejszać działanie hipotensyjne tiazydowych leków moczopędnych.

Sole wapnia: Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększyć stężenie wapnia w surowicy w związku z jego zmniejszonym wydalaniem. Jeśli zajdzie potrzeba stosowania suplementów wapnia, należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

Glikozydy naparstnicy: Wywołana tiazydowymi lekami moczopędnymi hipokaliemia lub hipomagnezemia może sprzyjać powstawaniu zaburzeń rytmu serca wywołanych glikozydami naparstnicy.

Produkty lecznicze, na które wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy: Należy okresowo monitorować stężenie potasu w surowicy oraz EKG w czasie stosowania produktu leczniczego NEBILET HCT jednocześnie z lekami, na których działanie wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwaritmiczne) oraz z następującymi lekami mogącymi wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* (w tym niektóre leki przeciwaritmiczne), dla którego hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym, takimi jak:

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid);
- niektóre leki przeciwpsychotyczne: (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna, trifluperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol);
- inne leki: (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna stosowana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina stosowana dożylnie).

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna): Działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe może być nasilone przez hydrochlorotiazyd.

Produkty lecznicze przeciwcukrzycowe (leki doustne i insulina): Tiazydowy lek moczopędny może wpływać na tolerancję glukozy. Modyfikacja dawki przeciwcukrzycowych produktów leczniczych może okazać się konieczna (patrz punkt 4.4).

Metformina: Należy stosować metforminę z zachowaniem ostrożności, gdyż istnieje ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej z powodu potencjalnej czynnościowej niewydolności nerek wywołanej przez hydrochlorotiazyd.

Beta-adrenolityki i diazoksyd: Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększyć działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków innych niż nebiwolol i diazoksydu.

Aminy presyjne (np. noradrenalina): działanie amin presyjnych może być osłabione.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny (probenecyd, sulfinpirazon i allopuryinol): Może okazać się konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może okazać się konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększyć częstość reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Amantadyna: Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko objawów niepożądanych wywoływanych przez amantadynę.

Salicylany: Przy jednoczesnym podawaniu dużych dawek salicylanów, hydrochlorotiazyd może nasilać działanie toksyczne salicylanów na ośrodkowy układ nerwowy.

Cyklosporyna: Jednoczesne podawanie cyklosporyny może zwiększać ryzyko hiperurykემii i powikłań typu dny moczanowej.

Środki kontrastujące zawierające jod: W przypadku odwodnienia wtórnego do zastosowania leku moczopędnego, istnieje ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, szczególnie w przypadku stosowania produktów zawierających jod w dużych dawkach. Przed podaniem takich środków należy nawodnić pacjenta.

Potencjalne interakcje związane z nebiwolelem i hydrochlorotiazylem:

- Leczenie skojarzone, które należy wziąć pod uwagę

Inne leki przeciwnadciśnieniowe: w trakcie jednoczesnego leczenia innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może wystąpić addycyjny efekt hipotensyjny lub nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego produktów leczniczych.

Leki przeciwpsychotyczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, leki opioidowe i alkohol: jednoczesne podawanie produktu leczniczego NEBILET HCT z tymi lekami może nasilać efekt hipotensyjny i(lub) prowadzić do wystąpienia hipotonii ortostatycznej.

Interakcje farmakokinetyczne:

Nebiwolel

Ze względu na to, że nebiwolel metabolizowany jest z udziałem izoenzymu CYP2D6, jednoczesne podawanie nebiwolelu z substancjami hamującymi aktywność tego enzymu, a w szczególności paroksetyną, fluoksetyną, tiorydazyną i chinidyną, może prowadzić do zwiększenia stężenia nebiwolelu w osoczu, co wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia ciężkiej bradykardii i działań niepożądanych.

Jednoczesne stosowanie nebiwolelu z cymetydyną powoduje zwiększenie stężenia nebiwolelu w osoczu, bez wpływu na działanie kliniczne. Jednoczesne zastosowanie z ranitydyną nie miało wpływu na farmakokinetykę nebiwolelu. Możliwe jest zalecenie jednoczesnego stosowania produktu NEBILET HCT i leków zobojętniających pod warunkiem, że produkt NEBILET HCT jest przyjmowany z posiłkiem, a lek zobojętniający - pomiędzy posiłkami.

Jednoczesne zastosowanie nebiwolelu z nikardypiną powodowało niewielkie zwiększenie stężenia obu leków w osoczu, bez wpływu na ich działanie kliniczne. Jednoczesne podanie alkoholu, furosemidu lub hydrochlorotiazylu nie miało wpływu na farmakokinetykę nebiwolelu. Nebiwolel nie ma wpływu ani na farmakokinetykę, ani na farmakodynamikę warfaryny.

Hydrochlorotiazyl

W obecności żywic jonowymiennych (*np. cholestyraminy i kolestypolu*), wchłanianie hydrochlorotiazylu jest zaburzone.

Leki cytotoksyczne: Przy równoczesnym stosowaniu hydrochlorotiazylu i leków cytotoksycznych (*np. cyklofosfamidu, fluorouracylu, metotreksatu*) należy spodziewać się nasilenia toksycznego wpływu na szpik kostny (w szczególności granulocytopenii).

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego NEBILET HCT u kobiet w ciąży. Badania obu składników produktu leczniczego, przeprowadzone na zwierzętach, nie pozwalają na ocenę wpływu produktu złożonego nebiwolelu i hydrochlorotiazylu na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Nebiwolel

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania nebiwololu u kobiet w ciąży umożliwiających ocenę jego potencjalnego szkodliwego działania. Jednakże nebiwolol wykazuje działanie farmakologiczne, które może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) płód/novorodka. Zasadniczo leki beta–adrenolityczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może spowodować opóźnienie wzrostu, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, poronienie lub poród przedwczesny. Działania niepożądane (np.: hipoglikemia i bradykardia) mogą wystąpić u płodu i noworodka. Jeśli leczenie lekami beta-adrenolitycznymi jest konieczne, zalecane są leki wybiórczo blokujące receptory beta₁-adrenergiczne.

Nie należy stosować nebiwololu podczas ciąży, chyba że jest to zdecydowanie konieczne. Jeśli uznano, że leczenie nebiwolelem jest konieczne, należy monitorować maciczno-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu. W przypadku szkodliwych działań na ciążę lub płód, należy rozważyć leczenie alternatywne. Noworodek powinien być dokładnie obserwowany. Objawy hipoglikemii i bradykardii przeważnie występują w ciągu pierwszych 3 dni.

Hydrochlorotiazyd

Istnieje ograniczone doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, w szczególności podczas pierwszego trymestru. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zmniejszyć przepływ krwi w krążeniu płodowo-łożyskowym oraz może powodować następujące działania u płodu i noworodka: żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia ciążowego, stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy inne leczenie nie może być stosowane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nebiwolol przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie nebiwololu do mleka samic. Większość beta-adrenolityków, zwłaszcza związki lipofilne, takie jak nebiwolol i jego czynne metabolity, przenikają w zmiennych ilościach do mleka kobiecego. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazydowe leki moczopędne w dużych dawkach powodują intensywną diurezę, hamując produkcję mleka. Stosowanie produktu Nebilet HCT podczas karmienia piersią nie jest wskazane. Jeśli Nebilet HCT jest stosowany podczas karmienia piersią, dawka powinna być tak mała jak to możliwe.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono dotychczas badań dotyczących wpływu produktu leczniczego NEBILET HCT na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów stosujących leki przeciwnadciśnieniowe sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia, co należy wziąć pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono oddzielnie dla każdej substancji czynnej.

Nebiwolol

Działania niepożądane odnotowane po podaniu nebiwololu w monoterapii, w większości są łagodne lub umiarkowane i zostały sklasyfikowane według układów i narządów oraz częstości ich występowania, w tabeli poniżej:

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$)	Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	Częstość nie znana
---------------------------------	--	---	---------------------------------------	--------------------

Zaburzenia układu immunologicznego				Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		Koszmary senne, depresja		
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle i zawroty głowy, parestezje		Omdlenie	
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca		Bradykardia, niewydolność serca, zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego i (lub) blok przedsionkowo-komorowy		
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze, wystąpienie i (lub) nasilenie chromania przestankowego		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Skurcz oskrzeli		
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaparcie, nudności, biegunka	Dyspepsja, wzdęcia, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka, rumień skóry	Nasilenie objawów łuszczycy	Pokrzywka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Impotencja		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia, obrzęki			

Ponadto, podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, obserwowano następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, splątanie, oziębienie i (lub) zasinienie kończyn, zespół Raynaud'a, suchość spojówek oraz zespół oczno-słuzówkowo-skórny typowy dla praktololu.

Hydrochlorotiazyd

W trakcie stosowania hydrochlorotiazylu w monoterapii odnotowano następujące zdarzenia niepożądane: Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
Częstość nieznaną: nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnkomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry).

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: jadłowstręt, odwodnienie, dna, cukrzyca, zasadowica metaboliczna, hiperurykemia, zaburzenia elektrolitowe (w tym hiponatremia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hipochloremia, hiperkalcemia), hiperglikemia, hiperamylazemia.

Zaburzenia psychiczne: apatia, stany splątania, depresja, nerwowość, niepokój, zaburzenia snu.

Zaburzenia układu nerwowego: drgawki, zaburzenia świadomości, śpiączka, ból głowy, zawroty głowy, parestezje, porażenie.

Zaburzenia oka:

Częstość nieznana: nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność, jaskra wtórna zamkniętego kąta.

Widzenie na żółto, nieostre widzenie, krótkowzroczność (nasilenie), zmniejszone wydzielanie łez.

Zaburzenia ucha i błędnika: zawroty głowy.

Zaburzenia serca: zaburzenia rytmu serca, kołatanie.

Zaburzenia naczyniowe: hipotonia ortostatyczna, zakrzepica, zatorowość, wstrząs.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: niewydolność oddechowa, zapalenie płuc, śródmiąższowe choroby płuc, obrzęk płuc.

Bardzo rzadko: zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: suchość w ustach, nudności, wymioty, dyskomfort w okolicy żołądka, biegunka, zaparcia, ból brzucha, niedrożność porażenna, wzdęcia, zapalenie ślinianek, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: żółtaczką cholestatyczną, zapalenie pęcherzyka żółciowego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, plamica, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, skórny toczень rumieniowaty, martwicze zapalenie naczyń, toksyczna nekroliza naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości: skurcze mięśni, bóle mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, glukozuria.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: zaburzenia wzrodu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: astenia, gorączka, uczucie zmęczenia, nasilone pragnienie.

Badania diagnostyczne: zmiany w elektrokardiogramie, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Telefon: (22) 49-21-301

Fax: (22) 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Brak danych dotyczących przedawkowania nebiwololu. Objawy przedawkowania leków beta-adrenolitycznych są następujące: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli oraz ostra niewydolność serca. Przedawkowanie hydrochlorotiazidu wiąże się ze zmniejszeniem stężenia elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) oraz odwodnieniem wynikającymi z nadmiernej diurezy. Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania są nudności i senność.

Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i (lub) nasilać zaburzenia rytmu serca związane z jednoczesnym podawaniem glikozydów naporstnicy lub niektórych leków przeciwaritmicznych.

Leczenie

W przypadku przedawkowania lub reakcji nadwrażliwości, pacjent powinien znajdować się pod ścisłą obserwacją na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi. Należy często sprawdzać stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi. Wchłanianiu produktu pozostającego w przewodzie pokarmowym można zapobiec stosując płukanie żołądka oraz podawanie węgla aktywowanego i leków przeczyszczających. Może okazać się konieczne zastosowanie sztucznego oddychania. Zalecane jest podawanie atropiny lub metyloatropiny w celu leczenia bradykardii lub nasilonej reakcji z nerwu błędnego. Spadek ciśnienia i wstrząs należy leczyć przetaczaniem osocza lub podawaniem produktów krwiozastępczych oraz, w razie potrzeby, podawaniem katecholamin. Należy korygować zaburzenia elektrolitowe. Blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych można przeciwdziałać, podając w powolnym wlewie dożylnym chlorowoderek izoprenaliny, rozpoczynając od dawki około 5 µg/min, lub dobutaminy, rozpoczynając od dawki około 2,5 µg/min, aż do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie można podać izoprenalinę jednocześnie z dopaminą. W przypadku, gdy powyższe sposoby okażą się nieskuteczne, należy rozważyć dożylną podanie glukagonu w dawce 50-100 µg/kg mc. W razie konieczności dawkę można powtórzyć po upływie jednej godziny lub później oraz, jeśli okaże się to niezbędne, podać glukagon we wlewie dożylnym w dawce 70 µg/kg mc./godz. W skrajnych przypadkach bradykardii opornej na leczenie farmakologiczne może okazać się konieczne wszczęcie stymulatora serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki beta-adrenolityczne, selektywne w połączeniach z tiazydowymi lekami moczopędnymi.

Kod ATC: C07BB12

NEBILET HCT to produkt leczniczy złożony, zawierający nebiwolol, selektywny antagonistą receptora beta-adrenergicznego, oraz hydrochlorotiazyd, tiazydowy lek moczopędny. Połączenie tych substancji czynnych wywiera addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe, prowadząc do silniejszego obniżenia ciśnienia krwi niż występujące po oddzielnym podaniu każdej z substancji czynnych produktu leczniczego.

Nebiwolol jest mieszaniną racemiczną dwóch enancjomerów o nazwie SRRR nebiwolol (lub d-nebiwolol) i RSSS nebiwolol (lub l-nebiwolol). Produkt wykazuje dwa działania farmakologiczne:

- Nebiwolol jest kompetycyjnym i wybiórczym lekiem beta-adrenolitycznym: działanie to jest przypisywane enancjomerowi SRRR (d-enancjomer).
- Wykazuje łagodne działanie rozszerzające naczynia, które wynika z oddziaływania na tor przemian metabolicznych L-arginina/tlenek azotu.

Pojedyncze dawki oraz wielokrotne podawanie dawek nebiwololu powoduje zwolnienie czynności serca i obniżenie ciśnienia krwi w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego, zarówno w spoczynku jak i podczas wysiłku u osób z prawidłowym ciśnieniem krwi, jak i z nadciśnieniem tętniczym. Działanie hipotensyjne utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

W dawkach leczniczych nebiwolol nie blokuje receptorów alfa-adrenergicznych.

Zarówno w czasie krótkotrwałego, jak i długotrwałego leczenia nebiwolem, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodzi do zmniejszenia obwodowego oporu naczyniowego. Pomimo zwolnienia rytmu serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca w spoczynku i w czasie wysiłku może być ograniczone przez zwiększenie objętości wyrzutowej. Kliniczne znaczenie tych różnic hemodynamicznych, w porównaniu z innymi antagonistami receptorów beta₁, nie jest w pełni poznane.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nebiwolol nasila, zależną od tlenu azotu odpowiedź naczyń, na acetylocholinę (ACh), która jest zmniejszona u pacjentów z dysfunkcją śródbłonna.

Badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach dowiodły, że nebiwolol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatomimetycznej.

Badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach wykazały również, że nebiwolol stosowany w dawkach farmakologicznych nie wykazuje działania stabilizującego błonę komórkową.

W badaniach u zdrowych ochotników, nebiwolol nie wykazywał znaczącego wpływu na maksymalną wydolność wysiłkową i wytrzymałość.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Tiazydowe leki moczopędne wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w przybliżeniu w podobnych ilościach. Działanie diuretyczne hydrochlorotiazydu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reninowej osocza, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. W przypadku stosowania hydrochlorotiazydu, działanie moczopędne rozpoczyna się po 2 godzinach, a maksymalny efekt zostaje osiągnięty po około 4 godzinach; działanie utrzymuje się przez 6-12 godzin.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\ 000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Równoczesne podawanie nebiwololu i hydrochlorotiazydu nie wpływa na dostępność biologiczną żadnej z tych czynnych substancji. Produkt złożony w postaci tabletki jest biorównoważny równoczesnemu podaniu oddzielnych składników produktu.

Nebiwolol

Wchłanianie

Oba enancjomery nebiwololu są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie nebiwololu; produkt może być przyjmowany w czasie lub między posiłkami.

Dostępność biologiczna nebiwololu po podaniu doustnym wynosi około 12% u osób z szybkim metabolizmem i jest niemal całkowita u osób z wolnym metabolizmem. W stanie stacjonarnym i po zastosowaniu takich samych dawek, maksymalne stężenie niezmienionego nebiwololu w osoczu jest około 23 razy większe u osób wolno metabolizujących w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie. Jeżeli uwzględni się produkt w postaci niezmienionej oraz jego czynne metabolity, różnica stężeń maksymalnych w osoczu pomiędzy obiema grupami, z uwzględnieniem postaci niezmienionej oraz metabolitów, wynosi 30 – 40%. Z powodu różnej szybkości metabolizmu, dawki nebiwololu należy ustalać indywidualnie, w zależności od potrzeb pacjenta: osoby z wolnym metabolizmem mogą wymagać stosowania mniejszych dawek.

Stężenie nebiwololu w osoczu jest proporcjonalne do dawek w zakresie 1-30 mg. Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę nebiwololu.

Dystrybucja

Oba enancjomery w osoczu wiążą się głównie z albuminami. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 98,1% dla SRRR nebiwololu i 97,9% dla RSSS nebiwololu.

Metabolizm

Nebiwolol jest intensywnie metabolizowany, częściowo do czynnych pochodnych hydroksylowych. Nebiwolol jest metabolizowany w procesach alicyklicznej i aromatycznej hydroksylacji, poprzez N-dealkilację oraz sprzężanie z kwasem glukuronowym; ponadto, z pochodnych hydroksylowych powstają glukuronidy. Metabolizm nebiwololu przez aromatyczną hydroksylację jest zależny od polimorfizmu genetycznego enzymu CYP2D6.

Eliminacja

U osób z szybkim metabolizmem okres półtrwania w fazie eliminacji enancjomerów nebiwololu wynosi średnio 10 godzin. U osób z wolnym metabolizmem jest od 3 do 5 razy dłuższy. U osób z szybkim metabolizmem stężenie enancjomeru RSSS w osoczu jest nieco większe od stężenia enancjomeru SRRR. Różnica ta jest większa u osób wolno metabolizujących. U osób z szybkim metabolizmem okres półtrwania w fazie eliminacji hydroksylowych metabolitów obu enancjomerów wynosi średnio 24 godziny. Jest on około dwa razy dłuższy u osób z wolnym metabolizmem.

U większości pacjentów (szybko metabolizujących) stężenie w stanie stacjonarnym nebiwololu w osoczu jest osiągnięte w ciągu 24 godzin, a hydroksylowych metabolitów w ciągu kilku dni.

Tydzień po podaniu produktu, 38% podanej dawki wydalą się z moczem, a 48% z kałem. Wydalanie z moczem niezmienionego nebiwololu wynosi poniżej 0,5% podanej dawki.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Po podaniu doustnym hydrochlorotiazyd wchłania się dobrze (65 do 75%). Stężenie hydrochlorotiazidu w osoczu jest liniowo zależne od podanej dawki. Wchłanianie hydrochlorotiazidu zależy od czasu pasażu jelitowego: rośnie gdy pasaż jelitowy jest wolny, na przykład gdy lek zostanie podany w trakcie posiłku. Gdy stężenie leku w osoczu oznaczano przez co najmniej 24 godziny, stwierdzono, że okres półtrwania hydrochlorotiazidu w osoczu wahał się w zakresie od 5,6 do 14,8 godzin, natomiast maksymalne stężenie w osoczu obserwowano między 1. a 5. godziną po podaniu leku.

Dystrybucja

Hydrochlorotiazyd w 68 % wiąże się z białkami osocza, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,83 – 1,14 l/kg. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko, ale nie przenika przez barierę krew – mózg.

Metabolizm

Hydrochlorotiazyd jest metabolizowany w bardzo niewielkim stopniu. Prawie cały hydrochlorotiazyd jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej.

Eliminacja

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie przez nerki. W ciągu 3-6 godzin po doustnym podaniu hydrochlorotiazidu, ponad 95% podanej dawki hydrochlorotiazidu pojawia się w postaci niezmienionej w moczu. U pacjentów z chorobami nerek stężenie hydrochlorotiazidu w osoczu jest podwyższone a okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące stosowania produktu złożonego, zawierającego nebiwolol i hydrochlorotiazyd nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Dane te pochodzą z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym,

genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego dla poszczególnych składników złożonego produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Polisorbat 80

Hypromeloza 15 mPa·s

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Kroskarmeloza sodowa

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza 6 cps

Celuloza mikrokrystaliczna

Makroglu 40 stearynian (typ I)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Karmin (kwas karminowy) (E120), lak

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki znajdują się w blistrach z folii PP/COC/PP/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 7, 14, 28 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się na rynku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Menarini International Operations Luxembourg S.A
1 Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luksemburg

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(EŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16084

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

20.10.2009/17.06.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2021