Sp. zn. sukls254082/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nebilet Plus H 5 mg/12,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta přípravku Nebilet Plus H 5 mg/12,5 mg potahované tablety obsahuje 5 mg nebivololu (ve formě nebivolol-hydrochloridu: 2,5 mg SRRR-nebivololu nebo D-nebivololu a 2,5 mg RSSS-nebivololu nebo L-nebivololu) a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 129,25 mg laktózy (viz bod 4.4).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Nebilet Plus H 5 mg/12,5 mg potahované tablety: Téměř růžové, kulaté, mírně bikonvexní potahované tablety s "5/12.5" vyraženým na jedné straně a půlicí rýhou na druhé straně.
Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.
Nebilet Plus H 5 mg/12,5 mg potahované tablety je fixní kombinace a je indikován u pacientů, jejichž krevní tlak je dostatečně upraven současně podávanými 5 mg nebivololu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování
Dospělí
Nebilet Plus H 5 mg/12,5 mg potahované tablety je indikován u pacientů, jejichž krevní tlak je prokazatelně dostatečně upraven současně podávanými 5 mg nebivololu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.
Dávka je jedna tableta (5 mg/12,5 mg) denně, nejlépe ve stejnou denní dobu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin
Nebilet Plus H nesmí být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (viz. také bod 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater
Údaje o pacientech s jaterní insuficiencí nebo poškozenými funkcemi jater jsou omezené. Proto je použití přípravku Nebilet Plus H u těchto pacientů kontraindikováno.

Starší pacienti
Vzhledem k omezeným zkušenostem u pacientů starších 75 let je u této skupiny třeba opatrnosti a tito pacienti musí být pečlivě sledováni.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Nebilet Plus H u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Proto se použití u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Způsob podání
Perorální podání.
Tablety smí být užívány s jídlem.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Přecitlivělost na jiné sulfonamidové deriváty (protože hydrochlorothiazid je léčivo odvozené od sulfonamidů).
- Jaterní nedostatečnost nebo poškození funkcí jater.
- Anurie, těžká renální nedostatečnost (clearance kreatininu < 30 ml/min).
- Akutní srdeční selhání, kardiogenní šok nebo epizody dekompenzace srdečního selhání vyžadující i.v. inotropní léčbu.
- Sick sinus syndrom včetně sinoatriálního bloku.
- Atrioventrikulární blok druhého a třetího stupně (bez kardiostimulátoru).
- Bradykardie (srdeční frekvence < 60 tepů za minutu před zahájením léčby).
- Hypotenze (systolický krevní tlak < 90 mmHg).
- Těžká porucha periferní cirkulace.
- Bronchospasmus a astma bronchiale v anamnéze.
- Neléčený feochromocytom.
- Metabolická acidóza.
- Refrakterní hypokalémie, hyperkalcémie, hyponatrémie a symptomatická hyperurikémie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všechna varování uvedená níže a vztahující se ke každé ze složek přípravku se týkají také fixní kombinace Nebilet Plus H. Viz. také bod 4.8.

Nebivolol
Následující varování a upozornění se týkají obecně beta-adrenergních antagonistů.

- *Anestézie:* Pokračování beta-blokády snižuje během indukce a intubace riziko arytmií. Pokud je beta-blokáda při přípravě k operaci přerušena, podávání beta-adrenergních antagonistů musí být přerušeno alespoň 24 hodin předem.
  U některých anestetik, která způsobují útlum myokardu, je třeba opatrnosti. Pacienta lze chránit před vagovými reakcemi intravenózním podáním atropinu.

- *Kardiovaskulární:* Beta-blokátory nesmí být obecně podávány pacientům s neléčeným městnavým srdečním selháním (MSS), dokud se jejich stav nestabilizuje.
  U pacientů s ischemickou chorobou srdeční musí být léčba beta-blokátory vysazována postupně, tzn. během 1–2 týdnů. Pokud je třeba, ve stejnou dobu by měla být zahájena náhradní terapie, aby se předešlo exacerbaci anginy pectoris.
  Beta-blokátory mohou vyvolávat bradykardii: dávku je třeba snížit, pokud tepová frekvence poklesne pod 50–55 tepů za minutu v klidu a/nebo má pacient příznaky, které naznačují bradykardii.
  Beta-blokátory je třeba používat s opatrností:
  - u pacientů s poruchami periferní cirkulace (Raynaudova choroba nebo syndrom, intermitentní klaudikace), protože by mohlo dojít ke zhoršení těchto potíží.
  - u pacientů s atrioventrikulárním blokem prvního stupně, a to vzhledem k negativním účinkům beta-blokátorů na rychlost vedení vzruchu.
  - u pacientů s Prinzmetalovou anginou v důsledku nekontrolované vazokonstrikce koronárních tepen zprostředkované alfa-receptory: beta-blokátory mohou zvyšovat počet a trvání záchvatů anginy.

Kombinace nebivololu s blokátory kalciových kanálů typu verapamilu a diltiazemu, s antiarytmiky třídy I a s centrálně působícími antihypertenzivy se všeobecně nedoporučuje, podrobnosti naleznete v bodě 4.5.

- *Metabolické/endokrinologické:* Nebivolol neovlivňuje hladiny glukózy u diabetiků. U pacientů s diabetem je však třeba opatrnosti, protože nebivolol může maskovat některé příznaky hypoglykémie (tachykardie, palpitace). Beta-blokátory by při současném podávání s deriváty sulfonylurey mohly dále zvýšit riziko závažné hypoglykémie. Pacientům s onemocněním diabetes mellitus je třeba doporučit pečlivé sledování hladiny glukózy v krvi (viz bod 4.5).
  Beta-blokátory mohou maskovat příznaky tachykardie při hypertyreóze. Náhlé vysazení může příznaky zesílit.

- *Respirační:* Pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí musí beta-blokátory užívat s opatrností, protože by mohlo dojít ke zhoršení konstrikce dýchacích cest.

- *Ostatní:* Pacientům s anamnézou psoriázy musí být beta-blokátory podávány pouze po pečlivém uvážení.
  Beta-blokátory mohou zvyšovat citlivost na alergeny a závažnost anafylaktických reakcí.

Hydrochlorothiazid

- *Poruchy ledvin:* Plného prospěchu léčby thiazidovými diuretiky je možné dosáhnout pouze v případě, že funkce ledvin nejsou narušeny. U pacientů s onemocněním ledvin mohou thiazidy zvyšovat azotémii. U pacientů s poruchou funkce ledvin se mohou projevit kumulativní účinky této léčivé látky. Pokud je zjevná progresivní porucha funkce ledvin, což ukazuje narůstající množství nebílkovinného dusíku, je třeba pečlivě přehodnotit terapii s uvážením případného přerušení terapie diuretiky.

- *Metabolické a endokrinologické účinky:* Terapie thiazidy může zhoršit glukózovou toleranci. Může být nutná úprava dávky inzulínu nebo perorálních antidiabetik (viz. bod 4.5). Během terapie thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus.
  S léčbou thiazidovými diuretiky souvisí zvýšení hladin cholesterolu a triglyceridů. U některých pacientů může mít terapie thiazidy za následek hyperurikémii a/nebo dnu.

- *Elektrolytová nerovnováha:* Tak jako u každého pacienta léčeného diuretiky je třeba provádět v odpovídajících intervalech pravidelné stanovení elektrolytů v séru.
  Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobovat nerovnováhu tekutin nebo elektrolytů (hypokalémie, hyponatrémie a hypochloremická alkalóza). Varovné známky nerovnováhy tekutin nebo elektrolytů zahrnují sucho v ústech, žízeň, slabost, letargii, ospalost, neklid, bolesti svalů nebo křeče, svalovou únavu, hypotenzi, oligurii, tachykardii a gastrointestinální poruchy, např. nevolnost nebo zvracení.
  Riziko hypokalémie je největší u pacientů s cirhózou jater, u pacientů s rychlou diurézou, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů a u pacientů současně léčených kortikosteroidy nebo ACTH (viz. bod 4.5). Pacienti se syndromem dlouhého QT intervalu, ať už kongenitálním nebo iatrogenním, jsou při hypokalémii obzvláště ohroženi. Hypokalémie zvyšuje kardiotoxicitu srdečních glykosidů a riziko srdečních arytmií. U pacientů ohrožených hypokalémií je indikována častější kontrola draslíku v plazmě, a to již od prvého týdne po zahájení terapie.
  Diluční hyponatrémie se může objevit u pacientů s otoky v horkém počasí. Deficit chloridů je obecně mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.
  Thiazidy mohou snižovat vylučování kalcia v moči a mohou způsobovat intermitentní a lehké zvýšení kalcia v séru bez přítomnosti známé poruchy metabolismu kalcia. Výrazná hyperkalcémie může být známkou skrytého hyperparathyroidismu. Léčba thiazidy musí být před provedením testu na funkci příštítných tělísek přerušena.
  Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování magnesia v moči, což může způsobovat hypomagnezémii.

- *Lupus erythematodes:* Při užívání thiazidů byla hlášena exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematodes.

- *Antidopingový test:* Hydrochlorothiazid obsažený v tomto léku může způsobit pozitivitu výsledku analýzy při antidopingovém testu.

- *Ostatní:* Reakce z přecitlivělosti se mohou objevit u pacientů s nebo bez anamnézy alergie nebo astma bronchiale.
  Fotosenzitivní reakce byly u thiazidových diuretik hlášeny ve vzácných případech (viz. bod 4.8). Pokud se při léčbě objeví fotosenzitivní reakce, doporučuje se ukončit léčbu. Pokud je opětovné podání léku považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponované oblasti před sluncem nebo umělým UVA zářením.

- *Jod vázaný na proteiny*: Thiazidy mohou snižovat hladinu jodu vázaného na proteiny v séru bez známek narušení funkce štítné žlázy.

- *Nemelanomové kožní nádory*

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ. Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

- *Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem*:

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během několika hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejším vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

- *Akutní respirační toxicita*

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projeví v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba Nebilet Plus H vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

<u>Kombinace nebivololu a hydrochlorothiazidu</u>

Vedle varování souvisejících s jednotlivými látkami se specificky na přípravek Nebilet Plus H vztahuje následující:

- *Intolerance galaktózy, vrozený deficit laktázy, glukoso-galaktosová malabsorbce:* Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými onemocněními jako intolerance galaktózy, vrozený deficit laktázy nebo glukoso-galaktosová malabsorbce nesmí tento lék užívat.

- Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce:

Nebivolol
Následující interakce se vztahují obecně na beta-blokátory.
- Nedoporučované kombinace
Antiarytmika třídy I (chinidin, hydrochinidin, cibenzolin, flekainid, disopyramid, lidokain, mexiletin, propafenon): Účinek na délku trvání atrioventrikulárního vedení může být zesílen a negativní inotropní účinky mohou být zvýšeny (viz. bod 4.4).

Blokátory kalciových kanálů typu verapamil/diltiazem: negativní vliv na kontraktilitu a atrioventrikulární vedení. Intravenózní podání verapamilu pacientům léčeným beta-blokátorem může vést k hluboké hypotenzi a atrioventrikulárnímu bloku (viz. bod 4.4).

Centrálně působící antihypertenziva (klonidin, guanfacin, moxonidin, methyldopa, rilmenidin): Současné užívání centrálně působících antihypertenziv může zhoršit srdeční selhání poklesem tonu centrálního sympatického systému (snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje, vazodilatace) (viz. bod 4.4). Rychlé vysazení, a to zejména před vysazením beta-blokátoru, může zvyšovat riziko „rebound hypertenze“.

- Kombinace, které vyžadují opatrnost
Antiarytmika třídy III (amiodaron): Účinek na atrioventrikulární vedení může být zesílen.

Anestetika – těkavé halogenidy: Současné použití beta-blokátorů a anestetik může zmírnit reflexní tachykardii a zvýšit riziko hypotenze (viz. bod 4.4). Obecně platí, že léčba beta-blokátorem nesmí být náhle ukončena. Pokud pacient užívá přípravek Nebilet Plus H, anesteziolog o tom musí být informován.

Inzulín a perorální antidiabetika: I když nebivolol neovlivňuje hladinu glukózy, současné užívání může maskovat některé příznaky hypoglykémie (palpitace, tachykardie). Současné podávání beta-blokátorů s deriváty sulfonurey může zvýšit riziko závažné hypoglykémie (viz bod 4.4).

Baklofen (spasmolytikum), amifostin (doplněk cytostatik): souběžné užívání s antihypertenzivy pravděpodobně zvyšuje pokles krevního tlaku, a proto by dávkování antihypertenziva mělo být patřičně upraveno.

- Kombinace, které je třeba zvážit
Srdeční glykozidy: současné užívání může prodlužovat dobu atrioventrikulárního vedení. V klinických studiích s nebivololem nebyly prokázány klinické známky interakce. Nebivolol nemá vliv na kinetiku digoxinu.

Blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): současné užívání může zvyšovat riziko hypotenze a nelze vyloučit ani zvýšení rizika dalšího zhoršení přečerpávací funkce komor u pacientů se srdečním selháním.

Antipsychotika, antidepresiva (tricyklická, barbituráty a fenothiaziny): současné užívání může zvyšovat hypotenzní účinek beta-blokátorů (aditivní účinek).

Nesteroidní antirevmatika (NSA): Nemají žádný vliv na hypotenzní účinek nebivololu.

Sympatomimetika: Současné užívání může působit proti účinku beta-blokátorů. Beta-adrenergní látky mohou způsobit nekontrolovanou alfa-adrenergní aktivitu sympatomimetik s alfa- i beta-adrenergními účinky (riziko hypertenze, závažné bradykardie a srdečního bloku).

Hydrochlorothiazid
Potenciální interakce související s hydrochlorothiazidem:

- Současné užívání se nedoporučuje

Lithium: Renální clearance lithia je snižována thiazidy, a proto může být následně zvýšeno riziko toxicity lithia při užívání spolu s hydrochlorothiazidem. Užívání přípravku Nebilet Plus H v kombinaci s lithiem se tedy nedoporučuje. Pokud se prokáže, že použití takové kombinace je nezbytné, doporučuje se pečlivé monitorování hladin lithia v séru.

Léčivé přípravky ovlivňující hladiny draslíku: Účinek hydrochlorothiazidu na snižování hladiny draslíku (viz. bod 4.4) může být zesílen současným podáváním jiných léčivých přípravků spojených se ztrátami draslíku a hypokalémií (např. jiná kaliuretická diuretika, laxativa, kortikosteroidy, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, penicilin G sodná sůl nebo deriváty kyseliny salicylové). Proto se jejich současné užívání nedoporučuje.

- Současné užívání vyžadující opatrnost

Nesteroidní antirevmatika (NSA): NSA (tzn. acetylsalicylová kyselina (> 3 g/den), COX-2 inhibitory a neselektivní NSA) mohou snižovat antihypertenzní účinek thiazidových diuretik.

Kalciové soli: Thiazidová diuretika mohou zvyšovat hladiny kalcia v séru v důsledku sníženého vylučování kalcia. Pokud musí být předepsány doplňky kalcia, je třeba monitorovat hladiny kalcia v séru a dávky kalcia upravit odpovídajícím způsobem.

Srdeční glykozidy: Hypokalémie nebo hypomagnezémie způsobená thiazidy může podpořit vznik digitálisem indukovaných srdečních arytmií.

Léčivé přípravky, na které mají vliv změny hladiny draslíku v séru: Pokud je Nebilet Plus H podáván spolu s léčivými přípravky, na které mají vliv změny hladiny draslíku v séru (např. srdeční glykozidy a antiarytmika), doporučuje se pravidelné monitorování draslíku v séru a EKG. To samé platí při současném podávání s následujícími léčivými přípravky, které vyvolávají torsades de pointes (komorová tachykardie) (včetně některých antiarytmik), kdy je hypokalémie predisponujícím faktorem pro torsades de pointes (komorová tachykardie):

- Antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid).
- Antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Některá antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Ostatní (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Nedepolarizující myorelaxancia (např. tubokurarin): Účinek nedepolarizujících myorelaxancií může být hydrochlorothiazidem zesílen.

Antidiabetika (perorální přípravky a inzulín): Léčba thiazidy může ovlivňovat glukózovou toleranci. Nutná může být úprava dávkování antidiabetika (viz. bod 4.4).

Metformin: Metformin je třeba používat s opatrností vzhledem k riziku laktátové acidózy způsobené možným funkčním selháním ledvin souvisejícím s hydrochlorothiazidem.

Betablokátory a diazoxid: Hyperglykemický účinek jiných beta-blokátorů než je nebivolol a diazoxidu může být thiazidy zvýšen.

Presorické aminy (např. noradrenalin): Účinek presorických aminů může být snížen.

Léčivé přípravky používané k léčbě dny (probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol): Úprava dávky urikosurických léčivých přípravků může být nezbytná, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové v séru. Může být nutné zvýšení dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonu. Současné podávání thiazidů může zvyšovat incidenci reakcí z přecitlivělosti na allopurinol.

Amantadin: Thiazidy mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků způsobených amantadinem.

Salicyláty: V případě vysokých dávek salicylátů může hydrochlorothiazid zvyšovat toxický účinek salicylátů na centrální nervový systém.

Cyklosporin: Současná léčba cyklosporinem může zvyšovat riziko hyperurikémie a komplikací typu dny.

Jodované kontrastní látky: V případě dehydratace způsobené diuretiky existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, a to zejména při vysokých dávkách přípravků s jodem. Pacienti musí být před podáním takových přípravků zavodněni.

Potenciální interakce související s nebivololem a hydrochlorothiazidem:
- Současné užívání je třeba zvážit
Další antihypertenziva: Při současné léčbě jinými antihypertenzivy se může objevit aditivní hypotenzní účinek nebo zesílení účinku.
Antipsychotika, tricyklická antidepresiva, barbituráty, narkotika a alkohol: Současné podávání přípravku Nebilet Plus H s těmito léky může zvyšovat hypotenzní účinek a/nebo vést k posturální hypotenzi.

Farmakokinetické interakce:

Nebivolol
Protože metabolismus nebivololu vyžaduje izoenzym CYP2D6, současné podávání spolu s látkami, které tento enzym inhibují, zejména paroxetinu, fluoxetinu, thioridazinu a chinidinu, může vést ke zvýšení hladin nebivololu v plazmě a souvisejícímu zvýšení rizika nadměrné bradykardie a nežádoucích účinků.
Současné podávání cimetidinu zvyšuje plazmatické hladiny nebivololu bez změny klinického účinku. Současné podávání s ranitidinem neovlivňuje farmakokinetiku nebivololu. Je-li Nebilet Plus H podáván s jídlem a antacidum je užíváno mezi jídly, je možné obě léčby předepsat společně.
Kombinace nebivololu s nikardipinem mírně zvyšuje plazmatické hladiny obou léků bez změny v klinickém účinku. Současné podávání alkoholu, furosemidu nebo hydrochlorothiazidu neovlivňuje farmakokinetiku nebivololu. Nebivolol neovlivňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku warfarinu.

Hydrochlorothiazid
Absorpce hydrochlorothiazidu je narušena v přítomnosti iontoměničových pryskyřic (např. *cholestyramin a kolestipol).*
Cytotoxické látky: Při současném užívání hydrochlorothiazidu a cytotoxických látek (*např. cyklofosfamid, fluorouracil, methotrexát*) je třeba očekávat zvýšenou toxicitu na kostní dřeň (zejména granulocytopénii).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Adekvátní údaje o podávání přípravku Nebilet Plus H těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie provedené u obou léčivých látek na zvířatech jsou nedostatečné s ohledem na vliv kombinace nebivololu a hydrochlorothiazidu na reprodukci (viz. bod 5.3).

Nebivolol
Údaje o podávání nebivololu těhotným ženám jsou nedostatečné, aby bylo možné stanovit potenciální škodlivost. Nebivolol má však farmakologické účinky, které mohou mít škodlivý vliv na těhotenství a/nebo plod/novorozence. Beta-blokátory obecně snižují prokrvení placenty, což bývá spojeno s růstovou retardací, nitroděložním úmrtím, potratem nebo předčasným porodem. Nežádoucí účinky (např. hypoglykémie a bradykardie) se mohou objevit i u plodu a novorozeného dítěte. Pokud je léčba beta-blokátorem nutná, upřednostňují se beta1-selektivní blokátory.
Nebivolol by neměl být podáván v těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Je-li léčba nebivololem považována za nevyhnutelnou, měl by se sledovat uteroplacentální průtok krve a růst plodu. Při škodlivém účinku na těhotenství nebo plod má být zvážena alternativní léčba. Novorozenec musí být pečlivě kontrolován. Příznaky hypoglykémie a bradykardie lze obvykle očekávat v prvních třech dnech.

Hydrochlorothiazid
S podáváním hydrochlorithiazidu v těhotenství a zejména v prvním trimestru jsou omezené zkušenosti. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid prochází placentou. Vzhledem k farmakologickému mechanismu účinku hydrochlorothiazidu může jeho užívání v druhém a třetím trimestru ohrozit feto-placentální perfúzi a může způsobit u plodu a novorozence žloutenku, poruchy rovnováhy elektrolytů a trombocytopénii.
Hydrochlorothiazid by neměl být užíván při těhotenském edému, těhotenské hypertenzi nebo preeklampsii kvůli riziku snížení objemu plasmy a placentální hypoperfúze, aniž by byl příznivě ovlivněn průběh nemoci.
Hydrochlorothiazid by neměl být užíván u těhotných žen při léčbě esenciální hypertenze kromě vzácných případů, kdy nemůže být použita žádná jiná léčba.

Kojení
Není známo, zda se nebivolol vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly, že se nebivolol vylučuje do mateřského mléka u zvířat. Většina beta-blokátorů, zejména lipofilních látek jako je nebivolol a jeho aktivní metabolity, prochází do mateřského mléka, i když v různé míře. Hydrochlorothiazid se vylučuje do lidského mateřského mléka v malém množství. Thiazidy ve vysokých dávkách způsobujících intenzivní diurézu mohou potlačovat tvorbu mateřského mléka. Užívání přípravku Nebilet Plus H se během kojení nedoporučuje. Jestliže je Nebilet Plus H během kojení podáván, dávky by měly být co nejnižší.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie týkající se vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je však třeba brát v úvahu, že se při užívání antihypertenziv může občas objevit závrať a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny samostatně pro každou jednotlivou léčivou látku.

Nebivolol
Nežádoucí účinky hlášené po podání samotného nebivololu, které jsou většinou mírné až středně závažné, jsou uvedeny v tabulce níže a jsou klasifikovány podle třídy orgánového systému a seřazeny podle frekvence výskytu:

TŘÍDA ORGÁNOVÉHO SYSTÉMU	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až ≤1/100)	Velmi vzácné (≤1/10000)	Není známo
Poruchy imunitního systému				Angioneurotický edém, hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy		noční můry, deprese		
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy, závrať, parestezie		synkopa	
Poruchy oka		poruchy vidění		
Srdeční poruchy		bradykardie, srdeční selhání, zpomalené AV vedení / AV blok		

Cévní poruchy		hypotenze, (zhoršení) intermitentní klaudikace		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dušnost	bronchospasmus		
Gastrointestinální poruchy	zácpa, nevolnost, průjem	dyspepsie, flatulence, zvracení		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus, erythematózní vyrážka	zhoršení psoriázy	kopřivka
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu		impotence		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava, otok			

U některých beta-blokátorů byly hlášeny také následující nežádoucí účinky: halucinace, psychózy, zmatenost, studené/cyanotické končetiny, Raynaudův fenomén, suché oči a okulomukokutánní toxicita praktolového typu.

Hydrochlorothiazid

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny při použití samotného hydrochlorothiazidu, zahrnují následující:
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)
Frekvence „není známo“: Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)
Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).
Poruchy krve a lymfatického systému: leukopénie, neutropénie, agranulocytóza, trombocytopénie, aplastická anémie, hemolytická anémie, selhání kostní dřeně.
Poruchy imunitního systému: anafylaktická reakce.
Poruchy metabolismu a výživy: anorexie, dehydratrace, dna, diabetes mellitus, metabolická alkalóza, hyperurikémie, nerovnováha elektrolytů (zahrnující hyponatrémii, hypokalémii, hypomagnezémii, hypochlorémii, hyperkalcémii), hyperglykémie, hyperamylazémie.
Psychiatrické poruchy: apatie, stav zmatenosti, deprese, nervozita, neklid, porucha spánku.
Poruchy nervového systému: křeče, útlum vědomí, koma, bolesti hlavy, závrať, parestezie, paréza.
Poruchy oka
Frekvence „není známo“: choroidální efuze, akutní myopie, sekundární glaukom s uzavřeným úhlem.
Xantopsie, rozmazané vidění, myopie (zhoršená), snížení slzení.
Poruchy ucha a labyrintu: vertigo.
Srdeční poruchy: srdeční arytmie, palpitace.
Cévní poruchy: ortostatická hypotenze, trombóza, embolie, šok.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: respirační obtíže, pneumonitis, intersticiální plicní choroba, plicní edém.
Frekvence „velmi vzácné“: Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy: sucho v ústech, nevolnost, zvracení, žaludeční obtíže, průjem, zácpa, bolesti břicha, paralytický ileus, flatulence, sialoadenitis, pankreatitis.
Poruchy jater a žlučových cest: cholestatická žloutenka, cholecystitida.
Poruchy kůže a podkožní tkáně: pruritus, purpura, kopřivka, fotosenzitivní reakce, vyrážka, kožní lupus erythematodes, nekrotizující vaskulitida, toxická epidermální nekrolýza.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: svalové spasmy, myalgie.

Poruchy ledvin a močových cest: porucha ledvin, akutní renální selhání, intersticiální nefritida, glykosurie.
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu: erektilní dysfunkce.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: astenie, pyrexie, únava, žízeň.
Vyšetření: změna elektrokardiogramu, zvýšení cholesterolu v krvi, zvýšení triglyceridů v krvi.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky
O předávkování nebivololem nejsou k dispozici žádné údaje. Příznaky předávkování beta-blokátory jsou: bradykardie, hypotenze, bronchospasmus a akutní srdeční insuficience.
Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s nedostatkem elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie, hyponatrémie) a dehydratací způsobenou nadměrnou diurézou. Nejčastějšími známkami a příznaky předávkování hydrochlorothiazidem jsou nevolnost a ospalost. Hypokalémie může způsobit svalový spasmus a/nebo zdůraznit srdeční arytmie při současném užívání se srdečními glykosidy nebo některými antiarytmiky.

Léčba
Při předávkování nebo přecitlivělosti musí být pacient pod pečlivým dohledem, léčba má probíhat na jednotce intenzivní péče. Je třeba kontrolovat hladiny glukózy v krvi. Je třeba často sledovat elektrolyty v séru a kreatinin. Absorpci jakýchkoli zbytků léku, které se ještě nachází v gastrointestinálním traktu, je možné předejít výplachem žaludku a podáním živočišného uhlí a laxativ. Potřebná může být také umělá ventilace. Bradykardie nebo rozsáhlé vagové reakce musí být léčeny podáním atropinu nebo methylatropinu. Hypotenzi a šok je třeba léčit plazmou nebo náhražkami plazmy, a je-li třeba, také katecholaminy. Poruchy rovnováhy elektrolytů musí být upravovány. Beta-blokáda může být potlačena pomalým intravenózním podáním isoprenalin hydrochloridu s počáteční dávkou cca 5 µg/minutu nebo dobutaminu s počáteční dávkou 2,5 µg/minutu, dokud není dosaženo požadovaného účinku. V refrakterních případech je možné isoprenalin kombinovat s dopaminem. Pokud ani tak není dosaženo požadovaného účinku, lze zvážit intravenózní podání glukagonu v dávce 50-100 µg/kg i.v. Je-li třeba, injekce se musí opakovat do jedné hodiny, v případě potřeby musí následovat i.v. infúze glukagonu v dávce 70 µg/kg/h. V extrémních případech bradykardie rezistentní na léčbu je možné zavést kardiostimulátor.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Betablokátory, selektivní a thiazidy
ATC kód: C07BB12

Nebilet Plus H je kombinací nebivololu, selektivního beta-blokátoru, a hydrochlorothiazidu, thiazidového diuretika. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak ve větší míře než každá z látek samostatně.

Nebivolol je racemát dvou enantiomerů, SRRR-nebivololu (nebo D-nebivololu) a RSSS-nebivololu (nebo L-nebivololu). Kombinuje dva farmakologické účinky:

- Je kompetitivním a selektivním beta-blokátorem: tento účinek je přičítán SRRR-enantiomeru (D-enantiomeru).
- Má mírné vazodilatační vlastnosti v důsledku interakce s metabolickou cestou L-arginin/oxid dusnatý.

Jednorázové a opakované podání nebivololu snižuje u normotenzních jedinců i hypertenzních pacientů srdeční frekvenci a krevní tlak v klidu i během námahy. Antihypertenzní účinek během chronické léčby přetrvává.
V terapeutických dávkách postrádá nebivolol alfa-adrenergní antagonismus.
Během akutní a chronické léčby nebivololem je u pacientů s hypertenzí systémová cévní rezistence snížená. Navzdory snížení srdeční frekvence může být snížení srdečního výdeje v klidu a při námaze omezeno v důsledku zvýšení tepového objemu. Klinický význam těchto hemodynamických rozdílů ve srovnání s dalšími beta1-blokátory nebyl plně objasněn.
U pacientů s hypertenzí zvyšuje nebivolol vaskulární odpověď na acetylcholin (Ach) zprostředkovanou NO, která je u pacientů s endoteliální dysfunkcí snížená.

Experimenty in vitro a in vivo u zvířat ukázaly, že nebivolol nemá žádnou vnitřní sympatomimetickou aktivitu. Experimenty in vitro a in vivo u zvířat ukázaly, že farmakologické dávky nebivololu nemají žádný membrány stabilizující účinek.
U zdravých dobrovolníků nemá nebivolol žádný významný vliv na maximální výkonnost při námaze nebo na vytrvalost.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Thiazidy ovlivňují renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů, čímž přímo zvyšují vylučování sodíku a chloridů v přibližně ekvivalentních množstvích. Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plazmy, zvyšuje aktivitu reninu v plazmě a zvyšuje sekreci aldosteronu s následným zvýšením ztrát draslíku a uhličitanů močí a snižuje hladinu draslíku v séru. U hydrochlorothiazidu dochází k zahájení diurézy asi po 2 hodinách a maximální účinek je pozorován asi za 4 hodiny po podání, zatímco účinek přetrvává přibližně 6–12 hodin.

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ (≥50 000 mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0- 4,9) při vysokých dávkách (~25 000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100 000 mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Současné podání nebivololu a hydrochlorothiazidu nemá žádný vliv na biologickou dostupnost kterékoliv z léčivých látek. Kombinovaná tableta je bioekvivalentní současnému podání jednotlivých složek.

Nebivolol
Absorpce
Oba enantiomery nebivololu se po perorálním podání rychle vstřebávají. Vstřebávání nebivololu není ovlivněno potravou. Nebivolol je možné podat s jídlem nebo nezávisle na jídle.
Biologická dostupnost nebivololu po perorálním podání je v průměru 12% u jedinců s rychlým metabolismem a je prakticky úplná u jedinců s pomalým metabolismem. V ustáleném stavu a při stejné dávce jsou maximální plazmatické koncentrace nezměněného nebivololu asi 23krát vyšší u jedinců s pomalým metabolismem než u jedinců s rychlým metabolismem. Pokud vezmeme v úvahu nezměněné léčivo

s účinnými metabolity, je rozdíl v maximální plazmatické koncentraci 1,3 až 1,4násobný. S ohledem na variabilitu rychlosti metabolismu musí být dávkování přípravku Nebilet Plus H vždy upraveno podle individuálních požadavků každého pacienta: jedinci se pomalým metabolismem mohou proto potřebovat nižší dávky.
Plazmatické koncentrace odpovídají dávce mezi 1 a 30 mg. Farmakokinetika nebivololu není ovlivněna věkem.

Distribuce
V plazmě jsou oba enantiomery nebivololu vázány převážně na albumin. Vazba na plazmatické proteiny činí 98,1 % u SRRR-nebivololu a 97,9 % u RSSS-nebivololu.

Biotransformace
Nebivolol je rozsáhle metabolizován, a to z části na účinné hydroxymetabolity. Nebivolol je metabolizován cestou alicyklické a aromatické hydroxylace, N-dealkylace a glukuronidace, a kromě toho vznikají také glukuronidy hydroxymetabolitů. Metabolismus nebivololu skrze aromatickou hydroxylaci podléhá CYP2D6 geneticky závislému oxidativnímu polymorfismu.

Eliminace
U jedinců s rychlým metabolismem je eliminační poločas enantiomerů nebivololu v průměru 10 hodin. U jedinců s pomalým metabolismem je 3–5krát delší. U jedinců s rychlým metabolismem jsou plazmatické hladiny RSSS-enantiomeru mírně vyšší než hladiny SRRR-enantiomeru. U jedinců s pomalým metabolismem je tento rozdíl větší. U jedinců s rychlým metabolismem je eliminační poločas hydroxymetabolitů obou enantiomerů v průměru 24 hodin, což znamená, že je asi dvakrát tak dlouhý než u jedinců s pomalým metabolismem.
Ustálených plazmatických hladin nebivololu je u většiny jedinců (s rychlým metabolismem) dosaženo do 24 hodin a u hydroxymetabolitů pak do několika dnů.
Jeden týden po podání se 38 % dávky vylučuje močí a 48 % stolicí. Množství nezměněného nebivololu vyloučené močí je nižší než 0,5 % dávky.

Hydrochlorothiazid
Absorpce
Hydrochlorothiazid se po perorálním podání dobře vstřebává (65 až 75 %). Plazmatické koncentrace lineárně odpovídají podané dávce. Absorpce hydrochlorothiazidu závisí na době průchodu střevy a zvyšuje se, pokud je průchod střevy pomalý, například je-li hydrochlorothiazid podaný s potravou. Když byly hladiny v plazmě sledovány po dobu minimálně 24 hodin, bylo zjištěno, že se plazmatický poločas pohybuje mezi 5,6 a 14,8 hodinami a maximálních hladin v plazmě je dosaženo po 1 až 5 hodinách po podání.

Distribuce
Hydrochlorothiazid je vázán z 68 % na proteiny v plazmě a jeho zjevný distribuční objem je 0,83–1,14 l/kg. Hydrochlorothiazid prochází placentou, ale neprochází hematoencefalickou bariérou.

Biotranformace
Metabolismus hydrochlorothiazidu je velmi slabý. Téměř všechen hydrochlorothiazid je vylučován do moči v nezměněném stavu.

Eliminace
Hydrochlorothiazid je vylučován primárně ledvinami. Více než 95 % hydrochlorothiazidu se objevuje v nezměněné podobě v moči do 3–6 hodin po perorálním podání. U pacientů s onemocněním ledvin jsou plazmatické koncentrace hydrochlorothiazidu zvýšené a je prodloužený poločas eliminace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a hodnocení kanceroogenního potenciálu neodhalily u kombinace nebivololu s hydrochlorothiazidem žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tabletové jádro:
Polysorbát 80 (E433), hypromelóza (E464), monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, sodná sůl kroskarmelózy (E468), mikrokrystalická celulóza (E460(i)), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551), magnesium-stearát (E470b)
Potah tablety:
Hypromelóza (E464), mikrokrystalická celulóza (E460(i)), makrogol -2000-stearát typ I (E431), oxid titaničitý (E171), karmín (barvivo E120)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PP/COC/PP/Al blistr, krabička
Velikosti balení: 7, 14, 28, 30, 56, 90 potahovaných tablet
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Menarini International Operations Luxembourg S.A., Avenue de la Gare 1, 1611 Luxembourg, Lucembursko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/306/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 4. 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 15. 11. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 4. 2025