

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Nebilet HCTZ 5 mg/12,5 mg

Nebilet HCTZ 5 mg/25 mg

filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Každá tableta Nebiletu HCTZ 5 mg/12,5 mg obsahuje 5 mg nebivololu (ako nebivololiumchlorid: 2,5 mg SRRR-nebivololu alebo d-nebivololu a 2,5 mg RSSS-nebivololu alebo l-nebivololu) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Každá tableta Nebiletu HCTZ 5 mg/25 mg obsahuje 5 mg nebivololu (ako nebivololiumchlorid: 2,5 mg SRRR-nebivololu alebo d-nebivololu a 2,5 mg RSSS-nebivololu alebo l-nebivololu) a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta Nebiletu HCTZ 5 mg/12,5 mg obsahuje 129,25 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Každá tableta Nebiletu HCTZ 5 mg/25 mg obsahuje 116,75 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

filmom obalená tableta

Nebilet HCTZ 5 mg/12,5 mg: slabo ružové okrúhle mierne bikonvexné filmom obalené tablety s označením "5/12,5" na jednej strane a deliacou ryhou na druhej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Nebilet HCTZ 5 mg/25 mg: slabo fialové okrúhle mierne bikonvexné filmom obalené tablety s označením "5/25" na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Nebilet HCTZ 5 mg/12,5 mg vo fixnej kombinácii je určený pacientom, u ktorých je krvný tlak adekvátne kontrolovaný dávkou 5 mg nebivololu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu pri ich súbežnom podávaní.

Nebilet HCTZ 5 mg/25 mg vo fixnej kombinácii je určený pacientom, u ktorých je krvný tlak adekvátne kontrolovaný dávkou 5 mg nebivololu a 25 mg hydrochlórtiazidu pri ich súbežnom podávaní.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

### *Dospelí*

Nebilet HCTZ 5 mg/12,5 mg je určený pacientom, u ktorých je krvný tlak náležite kontrolovaný dávkou 5 mg nebivololu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu pri ich súbežnom podávaní.

Dennú dávku predstavuje jedna tableta (5 mg/12,5 mg) denne, ktorá sa má, pokiaľ je to možné, užiť v rovnakom čase.

Nebilet HCTZ 5 mg/25 mg je určený pacientom, u ktorých je krvný tlak náležite kontrolovaný dávkou 5 mg nebivololu a 25 mg hydrochlórtiazidu pri ich súbežnom podávaní.

Dennú dávku predstavuje jedna tableta (5 mg/25 mg) denne, ktorá sa má, pokiaľ je to možné, užiť v rovnakom čase.

### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Nebilet HCTZ sa nemá podávať pacientom s ťažkou renálnou insuficienciou (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Údaje o pacientoch s insuficienciou pečene alebo poruchou funkcie pečene sú obmedzené. Preto je používanie Nebiletu HCTZ u takýchto pacientov kontraindikované.

### *Starší ľudia*

Vzhľadom na obmedzené skúsenosti u pacientov starších ako 75 rokov je potrebný opatrný prístup k liečbe a takíto pacienti vyžadujú prísne monitorovanie.

### *Pediatrická populácia*

Účinnosť a bezpečnosť Nebiletu HCTZ u detí a dospievajúcich do veku 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa používanie u detí a dospievajúcich neodporúča.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety možno užiť spolu s jedlom.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na iné látky odvodené od sulfónamidov (pretože hydrochlórtiazid predstavuje liečivo odvodené od sulfónamidov).
- Insuficiencia pečene alebo funkčné poškodenie pečene.
- Anúria, ťažká renálna insuficiencia (klírens kreatinínu <30 ml/min.).
- Akútne srdcové zlyhanie, kardiogénny šok alebo epizódy dekompenzácie pri srdcovom zlyhaní, ktoré vyžadujú i.v. inotrópnu liečbu.
- Syndróm chorého sínusového uzla, vrátane sinoatriálnej blokády.
- Átrio-ventrikulárna blokáda druhého a tretieho stupňa (bez kardiostimulátora).
- Bradykardia (srdcová frekvencia < 60 úderov/min pred začiatkom liečby).
- Hypotenzia (systolický krvný tlak < 90 mmHg).
- Ťažké poruchy periférneho krvného obehu.
- Bronchospazmus a bronchiálna astma v anamnéze.
- Neliečený feochromocytóm.
- Metabolická acidóza.
- Hypokaliémia, hyperkalcémia, hyponatriémia odolávajúca liečbe a symptomatická hyperurikémia.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Všetky upozornenia vzťahujúce sa na jednotlivé liečivá, ktoré sú uvedené nižšie, platia aj pre fixnú kombináciu v Nebilete HCTZ. Pozri tiež časť 4.8.

### Nebivolol

Nasledujúce upozornenia platia všeobecne pre skupinu beta-adrenergických antagonistov:

- *Anestézia:* Kontinuálna blokáda beta-receptorov znižuje riziko arytmií počas navodenia anestézie a intubácie. Ak sa blokáda beta-receptorov preruší počas prípravy na chirurgický zákrok, musí sa podávanie beta-adrenergických antagonistov vysadiť aspoň 24 hodín vopred. Opatrnosť je nutná pri podávaní určitých anestetík, ktoré spôsobujú depresiu myokardu. Intravenózne podanie atropínu môže ochrániť pacienta pred reakciami vyvolanými nervus vagus.
- *Kardiovaskulárne ochorenia:* Vo všeobecnosti sa beta-adrenergické antagonisty nemajú používať u pacientov s neliečeným kongestívnym srdcovým zlyhaním, pokiaľ sa ich stav nestabilizuje. U pacientov s ischemickou chorobou srdca je potrebné beta-adrenergické antagonisty vysadzovať postupne, t. j. v priebehu 1 až 2 týždňov. V prípade potreby sa má v tom istom čase začať s náhradnou liečbou, aby sa zabránilo exacerbácii angíny pectoris. Beta-adrenergické antagonisty môžu indukovať bradykardiu: ak srdcová frekvencia klesne pod 50-55 úderov/min v pokoji a /alebo pacient zaznamená príznaky bradykardie, je potrebné dávku znížiť. Beta-adrenergické antagonisty sa majú používať so zvýšenou opatrnosťou:
  - u pacientov s periférnymi cirkulačnými poruchami (Raynaudova choroba alebo syndróm, intermitentné klaudikácie), keďže môže dôjsť k zhoršeniu ochorenia;
  - u pacientov so srdcovou blokádou 1. stupňa vzhľadom na negatívny vplyv betablokátorov na prevodový čas;
  - u pacientov s Prinzmetalovou angínou kvôli vazokonstrikcii koronárnych artérií navodenej alfa-receptormi: beta-adrenergické antagonisty môžu zvýšiť výskyt a trvanie atakov angíny.

Kombinácia nebivololu s blokátormi kalciových kanálov typu verapamilu, diltiazemu, s antiarytmikami I. triedy a s centrálnymi pôsobiacimi antihypertenzívami sa neodporúča, pozri časť 4.5.

- *Metabolické/Endokrinné poruchy:* Nebivolol neovplyvňuje hladinu glukózy u diabetických pacientov. Avšak u týchto pacientov je určitá opatrnosť potrebná, pretože nebivolol môže maskovať niektoré príznaky hypoglykémie (tachykardia, palpácie). Beta-adrenergické antagonisty môžu maskovať príznaky tachykardie u hypertyreózy. Náhle prerušenie liečby môže tieto príznaky zvýrazniť.
- *Respiračné poruchy:* u pacientov s chronickými obštrukčnými poruchami pľúc sa pri používaní beta-adrenergických antagonistov vyžaduje opatrnosť, keďže môže dôjsť k zhoršeniu konstriktie dýchacích ciest.
- *Iné ochorenia:* pacientom, ktorí majú v anamnéze psoriázu, sa beta-adrenergické antagonisty majú podávať len po starostlivom zvážení.
- Beta-adrenergické antagonisty môžu zvýšiť citlivosť na alergény a závažnosť anafylaktických reakcií.

### Hydrochlórtiazid

- *Porucha funkcie obličiek:* Dostatočná prospešnosť liečby tiazidovými diuretikami je podmienená nezmenenou funkčnou schopnosťou obličiek. U pacientov s ochorením obličiek môžu tiazidy zvýšiť azotémiu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môžu rozvinúť kumulatívne účinky tohto liečiva. Ak je zrejmé, že ide o progresívnu poruchu obličiek, čo naznačuje zvýšená hladina nebielkovinového dusíka, je potrebné liečbu starostlivo prehodnotiť a zvážiť vysadenie liečby diuretikami.
- *Metabolické a endokrinné účinky:* Liečba tiazidmi môže zhoršovať glukózovú toleranciu. Liečba diabetických pacientov môže vyžadovať úpravy dávok inzulínu alebo perorálnych antidiabetík (pozri časť 4.5). Počas tiazidovej liečby sa môže prejaviť latentný diabetes mellitus. S liečbou tiazidovými diuretikami súviselo zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov. U niektorých pacientov liečených tiazidmi sa môže vyskytnúť hyperurikémia a/alebo dna.
- *Porucha rovnováhy elektrolytov:* Podobne ako u každého pacienta liečeného diuretikami je potrebné v náležitých intervaloch vykonávať pravidelné sledovanie hladín elektrolytov v sére. Tiazidy vrátane hydrochlórtiazidu môžu spôsobovať nerovnováhu tekutín a elektrolytov (hypokaliémia, hyponatriémia a hypochloremická alkalóza). Varovnými príznakmi nerovnováhy tekutín a elektrolytov sú pocit sucha v ústach,

smäd, slabosť, apatia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť a kŕče, únava svalov, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy, ako sú napr. nauzea alebo vracanie.

Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov so zvýšenou diurézou, u pacientov s nedostatočným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov súbežne užívajúcich kortikosteroidy alebo ACTH (pozri časť 4.5). Vysoké riziko hypokaliémie hrozí pacientom s predĺžením QT intervalu, či už s vrodenou dispozíciou alebo jatrogénneho pôvodu. Hypokaliémia zvyšuje kardiotoxicitu srdcových glykozidov a riziko srdcovej arytmie. Pacientom s rizikom hypokaliémie sa indikuje častejšie monitorovanie hladiny draslíka v plazme, s ktorým sa začína v priebehu týždňa od nasadenia liečby.

Dilučná hyponatriémia sa v horúcom počasí môže vyskytnúť u edematózných pacientov. Deficit chloridov je vo všeobecnosti mierny a zvyčajne liečbu nevyžaduje.

Tiazidy môžu znižovať vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnosti zistených porúch v metabolizme vápnika. Výrazná hyperkalcémia môže byť dôkazom skrytého hyperparatyroidizmu. Tiazidy je potrebné pred vykonaním testov paratyroidálnych funkcií vysadiť.

Zistilo sa, že tiazidy zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže viesť k hypomagneziémii.

- *Lupus erythematosus*: V súvislosti s používaním tiazidových diuretik boli hlásené exacerbácie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.
- *Antidopingový test*: Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobovať pozitívne analytické výsledky antidopingového testu.
- *Iné*: U pacientov s anamnézou alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy boli hlásené reakcie precitlivenosti.  
V zriedkavých prípadoch boli pri liečbe tiazidovými diuretikami hlásené fotosenzitívne reakcie (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytnú fotosenzitívne reakcie, odporúča sa liečbu vysadiť. Ak sa považuje za potrebné opätovné nasadenie liečby, odporúča sa chrániť vystavené časti tela pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.
- *Na bielkoviny viazaný jód*: Tiazidy môžu znižovať sérové hladiny na bielkoviny viazaného jódu bez známok poruchy štítnej žľazy.
- *Nemelanómová rakovina kože*  
V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.  
Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).
- *Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom*  
Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútne zníženie zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a väčšinou sa vyskytnú v priebehu hodín až týždňov po začiatku liečby. Neliečený glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je ukončenie užívania lieku tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak ostáva nekontrolovaný, môže byť potrebné zvážiť rýchly lekársky alebo chirurgický zákrok. Rizikovým faktorom pre rozvoj akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže byť anamnéza alergie na sulfónamidy alebo penicilín.
- *Akútna respiračná toxicita*

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatovým príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Nebilet HCTZ sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

#### Kombinácia nebivolol/hydrochlórtiazid

Okrem upozornení týkajúcich sa zložiek jednotlivo, sa Nebiletu HCTZ týkajú najmä nasledovné upozornenia:

- *Galaktózová intolerancia, laponský deficit laktázy, malabsorpcia glukózy-galaktózy*: Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými vrodenými problémami intolerancie galaktózy, laponským deficitom laktázy alebo malabsorpciou glukózy-galaktózy nemajú tento liek užívať.
- Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Farmakodynamické interakcie:

##### Nebivolol

Nasledovné interakcie sa všeobecne týkajú všetkých beta-adrenergých antagonistov.

##### - Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú:

*Antiarytmiká I. triedy (chinidín, hydrochinidín, cibenzolín, flekainid, dizopyramid, lidokain, mexiletín, propafenón)*: môže dôjsť k umocneniu účinku na átrio-ventrikulárny prevodový čas a k zosilneniu negatívneho inotropného účinku (pozri časť 4.4.).

*Antagonisty kanálov vápnika verapamil/diltiazemového typu*: negatívne ovplyvňujú kontraktilitu a átrio-ventrikulárny prevod. Intravenózne podanie verapamilu pacientom liečeným betablokátormi môže prehĺbiť hypotenziu a átrio-ventrikulárnu blokádu (pozri časť 4.4.).

*Centrálne pôsobiace antihypertenzíva (klonidín, guanfacín, moxonidín, metyldopa, rilmenidín)*: súbežné podanie centrálne pôsobiacich antihypertenzív môže zhoršiť zlyhanie srdca znížením centrálného sympatického tonusu (zníženie srdcovej frekvencie a srdcového výdaja, vazodilatácia) (pozri časť 4.4.). Náhle vysadenie terapie, najmä pred prerušením podávania betablokátorov, môže zvýšiť riziko „rebound hypertenzie“.

##### - Kombinácie vyžadujúce opatrnosť:

*Antiarytmiká triedy III (amiodarón)*: môže sa umocňovať účinok na átrio-ventrikulárny prevodový čas.

*Anestetiká - prchavé halogenované*: súbežné použitie  $\beta$ -adrenergých antagonistov a anestetík môže oslabovať reflexnú tachykardiu a zvyšovať riziko hypotenzie (pozri časť 4.4.). Základným pravidlom je vyvarovať sa náhleho vysadenia liečby betablokátormi. Je potrebné informovať anesteziológa, ak pacient užíva Nebilet HCTZ.

*Inzulín a perorálne antidiabetiká*: hoci nebivolol neovplyvňuje hladinu glukózy, súbežné používanie môže maskovať určité príznaky hypoglykémie (palpitácie, tachykardia).

*Baklofen (antispastikum), amifostín (antineoplastická prídavná liečba)*: súbežné užívanie s antihypertenzívami pravdepodobne zvyšuje pokles krvného tlaku, preto sa má dávkovanie antihypertenzív primerane upraviť.

##### - Kombinácie, ktoré je potrebné zvážiť:

*Srdcové glykozidy*: súbežné používanie môže zvyšovať átrio-ventrikulárny prevodový čas. Klinické skúšania vykonané s nebivololom neposkytujú klinický dôkaz o tejto interakcii. Nebivolol neovplyvňuje kinetiku digoxínu.

*Antagonisty kalcia dihydropyridínového typu (amlodipín, felodipín, lacidipín, nifedipín, nikardipín, nimodipín, nitrendipín):* súbežné užívanie môže zvýšiť riziko hypotenzie a u pacientov so srdcovým zlyhaním nemožno vylúčiť riziko ďalšieho zhoršenia funkcie ventrikulárnej pumpy.

*Antipsychotiká, antidepressíva (tricyklické, barbituráty, fenotiazíny):* súbežné užívanie môže zvyšovať hypotenzný účinok beta-blokátorov (aditívny účinok).

*Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID):* nemajú vplyv na hypotenzný účinok nebivololu.

*Sympatomimetiká:* súbežné užívanie môže pôsobiť proti účinku beta-adrenergických antagonistov. Beta-adrenergiká môžu vyvolať alfa-adrenergnú aktivitu sympatomimetika s alfa aj beta-adrenergnými účinkami (riziko hypertenzie, ťažká bradykardia, srdcová blokáda).

### Hydrochlórtiazid

Možné interakcie súvisiace s hydrochlórtiazidom:

#### - Neodporúčané súbežné užívanie

*Lítium:* Renálny klírens lítia je pôsobením tiazidov znížený a v dôsledku toho sa môže zvyšovať riziko toxicity lítia, ak sa užíva súbežne s hydrochlórtiazidom. Preto sa používanie Nebiletu HCTZ v kombinácii s lítiom neodporúča. Ak sa použitie takejto kombinácie považuje za nevyhnutné, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladín lítia v sére.

*Lieky ovplyvňujúce hladiny draslíka:* Účinok hydrochlórtiazidu na depléciu draslíka (pozri časť 4.4) sa môže zosilniť súbežným podávaním iných liekov súvisiacich so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iných kaliuretických diuretík, laxatív, kortikosteroidov, ACTH, amfotericínu, karbenoxolónu, sodnej soli penicilínu G alebo derivátov kyseliny salicylovej). Takéto súbežné užívanie sa preto neodporúča.

#### - Súbežné užívanie vyžadujúce opatrnosť

*Nesteroidové protizápalové liečivá (NSAID):* NSAID (t. j. kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň), COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID) môžu antihypertenzívny účinok tiazidových diuretík znižovať.

*Soli vápnika:* Tiazidové diuretiká môžu zvyšovať sérové hladiny vápnika znižovaním jeho vylučovania. Ak je nevyhnutné užívanie doplnkov vápnika, hladiny vápnika v sére je potrebné monitorovať a na základe toho upraviť dávky vápnika.

*Srdcové glykozidy:* Hypokaliémia alebo hypomagneziémia navodená tiazidmi môže napomôcť vzniku srdcovej arytmie vyvolanej digitálisom.

*Lieky ovplyvnené poruchami hladín draslíka v sére:* Odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére a EKG, ak sa Nebilet HCTZ podáva s liekmi ovplyvnenými poruchami hladiny draslíka v sére (napr. digitálisovými glykozidmi a antiarytmikami) a liekmi vyvolávajúcimi torsades de pointes (ventrikulárna tachykardia) (vrátane niektorých antiarytmik), hypokaliémia je predispozičným faktorom torsades de pointes (ventrikulárnej tachykardie):

- antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid)
- antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín, chlorpromazín, levomepromazín, trifluoperazín, cyamemazín, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- iné (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, intravenózne erytromycín, halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, terfenadín, intravenózne vinkamín).

*Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín):* Hydrochlórtiazid môže zosilňovať účinok nedepolarizujúcich relaxancií kostrového svalstva.

*Antidiabetiká (perorálne antidiabetiká a inzulín):* Liečba tiazidmi môže ovplyvňovať toleranciu glukózy. Môže sa požadovať úprava dávky antidiabetika (pozri časť 4.4).

*Metformín:* Metformín sa má užívať s opatrnosťou kvôli riziku laktátovej acidózy navodenej možným funkčným zlyháváním obličiek v súvislosti s hydrochlórtiazidom.

*Betablokátoary a diazoxid:* Tiazidy môžu zvyšovať hyperglykemický účinok betablokátorov iných, ako je nebivolol a diazoxid.

*Amíny zvyšujúce krvný tlak (napr. noradrenalín):* Môže dôjsť k zníženiu účinku amínov zvyšujúcich krvný tlak.

*Lieky používané na liečbu dny (probenecid, sulfinpyrazón a alopurinol):* Môže byť potrebná úprava dávky urikozurických liekov, keďže hydrochlórtiazid môže zvyšovať hladinu kyseliny močovej v sére. Môže sa vyžadovať zvýšenie dávky probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidu môže zvyšovať výskyt hypersenzitívnych reakcií na alopurinol.

*Amantadín:* Tiazidy môžu zvyšovať riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom.

*Salicyláty:* Pri vysokých dávkach salicylátov môže hydrochlórtiazid zvyšovať toxický účinok salicylátov na centrálny nervový systém.

*Cyklosporín:* Súbežná liečba cyklosporínom môže zvyšovať riziko hyperurikémie a dne podobných komplikácií.

*Kontrastné látky s obsahom jódu:* V prípade dehydratácie navodenej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri použití vysokých dávok látok s obsahom jódu. Pacienti pred podaním majú byť rehydrovaní.

#### Možné interakcie súvisiace s kombináciou nebivololu a hydrochlórtiazidu:

##### - Súbežné používanie, ktoré je potrebné zvážiť

*Ďalšie antihypertenzíva:* Pri súbežnom podávaní s ďalšími antihypertenzívami sa môžu vyskytnúť aditívne hypotenzné účinky alebo ich zosilnenie.

*Antipsychotiká, tricyklické antidepresíva, barbituráty, narkotiká a alkohol:* Súbežné podávanie Nebiletu HCTZ môže viesť k zvýšeniu hypotenzného účinku a/alebo k ortostatickej hypotenzii.

#### Farmakokinetické interakcie:

##### Nebivolol

Vzhľadom na to, že nebivolol je metabolizovaný CYP2D6 izoenzýmom, súbežné podanie látok inhibujúcich tento enzým, najmä paroxetínu, fluoxetínu, tioridazínu a chinidínu, môže zvyšovať plazmatické hladiny nebivololu súvisiace so zvýšeným rizikom nadmernej bradykardie a nežiaducich účinkov.

Súbežné podanie s cimetidínom zvyšuje hladinu nebivololu v plazme bez ovplyvnenia klinického účinku. Súbežné užívanie ranitidínu neovplyvňovalo farmakokinetiku nebivololu. Súbežné užívanie s antacidami je možné za predpokladu, že nebivolol sa užíva s jedlom a antacidum medzi jedlami.

Kombinácia nebivololu a nikardipínu mierne zvyšuje plazmatické hladiny oboch liečiv bez zmeny klinického účinku. Súbežné podávanie alkoholu, furosemidu alebo hydrochlórtiazidu nemalo vplyv na farmakokinetiku nebivololu. Nebivolol neovplyvňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku warfarínu.

##### Hydrochlórtiazid

Absorpcia hydrochlórtiazidu je znížená v prítomnosti aniónových ionomeničových živíc (napr. cholestyramínu a cholestipolu).

*Cytotoxické látky:* Pri súbežnom podávaní hydrochlórtiazidu a cytotoxických látok (napr. cyklofosfamidu, fluorouracilu, metotrexátu) je potrebné očakávať zvýšenú toxicitu na kostnú dreň (najmä granulocytopeniu).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

O používaní Nebiletu HCTZ u tehotných žien nie je dostatok údajov. Skúšania na zvieratách vykonané s obidvoma liečivami jednotlivo nie sú dostatočné v súvislosti s účinkami kombinácie nebivololu a hydrochlórtiazidu na reprodukciu (pozri časť 5.3).

### Nebivolol

Nie je dostatok údajov o používaní nebivololu u žien v gravidite, ktoré by mohli poukazovať na jeho škodlivý vplyv. Napriek tomu, nebivolol má farmakologické účinky, ktoré môžu mať na graviditu a/alebo plod/novorodenca škodlivé účinky. Vo všeobecnosti beta-adrenergné blokátory znižujú placentárnu perfúziu, čo súvisí s retardáciou rastu, vnútromaternicovou smrťou, spontánnym potratom alebo predčasným pôrodom. Nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia a bradykardia) môžu postihnúť plod alebo novorodenca.

Ak je podávanie blokátorov beta-adrenoreceptorov nevyhnutné, preferujeme selektívne blokátory beta<sub>1</sub>-adrenoreceptorov.

Ak to nie je nevyhnutné, nebivolol sa nemá užívať počas tehotenstva. Ak je liečba nebivololom nevyhnutná, je potrebné monitorovať uteroplacentárny krvný obeh a rast plodu. V prípade škodlivého účinku na tehotenstvo alebo plod sa musí uvažovať o alternatívnej liečbe. Novorodenec musí byť dôsledne monitorovaný. Symptómy hypoglykémie a bradykardie sú vo všeobecnosti očakávané počas prvých troch dní.

### Hydrochlórtiazid

S používaním hydrochlórtiazidu v gravidite, najmä počas prvého trimestra, nie je dostatok skúseností.

Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlórtiazid prechádza placentárnou bariérou. Na základe mechanizmu účinku môže hydrochlórtiazid používaním v druhom a treťom trimestri potlačiť fetoplacentárnu perfúziu a u plodu a novorodenca spôsobiť ikterus, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopéniu.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu pre riziko zníženého plazmatického objemu a placentárnej hypoperfúzie bez benefičného efektu na priebeh choroby.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u gravidných žien okrem zriedkavých prípadov, kedy sa nedá použiť iný liek.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa nebivolol vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách ukázali, že nebivolol sa do materského mlieka zvierať vylučuje. Väčšina betablokátorov, najmä lipofilných, ako je nebivolol a jeho aktívne metabolity, prechádza do mlieka v rôznom rozsahu.

Hydrochlórtiazid prechádza do materského mlieka v malom množstve. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujúce intenzívnu diurézu môžu zastaviť tvorbu mlieka. Použitie Nebiletu HCTZ počas dojčenia sa neodporúča. Ak sa počas dojčenia používa, dávky by mali byť najnižšie, ako je možné.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli vykonané žiadne skúšania účinkov na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhovaní stroja však treba brať do úvahy, že pri užívaní antihypertenzívnej liečby sa príležitostne môže vyskytnúť závrat a únava.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú uvedené oddelene pre každé liečivo.

### Nebivolol

Nežiaduce účinky po podaní nebivololu, ktoré sú vo väčšine prípadov mierne až stredne ťažké, sú uvedené nižšie, rozdelené podľa tried orgánových systémov a podľa častosti ich výskytu:

TRIEDA ORGÁNOVÝCH SYSTÉMOV	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až ≤ 1/100)	Veľmi zriedkavé (≤ 1/10 000)	Neznáme



Poruchy imunitného systému				Angioneurotický edém, hypersenzitivita
Psychické poruchy		Nočné mory, depresia		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, závraty, parestézia		Synkopa	
Poruchy oka		Zhoršené videnie		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Bradykardia, zlyhanie srdca, spomalený AV prevod/AV blokáda		
Poruchy ciev		Hypotenzia, intermitentná klaudikácia (zvýšenie)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Bronchospazmus		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha, nevoľnosť, hnačka	Dyspepsia, plynatosť, vracanie		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus, začervenalá vyrážka	Zhoršenie psoriázy	Urtikária
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Impotencia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava, edémy			

V prípade niektorých beta-adrenergných antagonistov boli hlásené aj nasledovné nežiaduce účinky: halucinácie, psychózy, zmätenosť, chladné/cyanotické končatiny, Raynaudov fenomén, pocit suchých očí a okulomukokutánná toxicita praktololového typu.

#### Hydrochlórtiazid

Nežiaduce účinky hlásené pri používaní hydrochlórtiazidu zahŕňajú nasledovné:

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy).

Frekvencia „neznáme“: Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm). Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Poruchy krvi a lymfatického systému: leukopénia, neutropénia, agranulocytóza, trombocytopénia, aplastická anémia, hemolytická anémia, útlm kostnej drene.

Poruchy imunitného systému: anafylaktické reakcie.

Poruchy metabolizmu a výživy: anorexia, dehydrácia, dna, diabetes mellitus, metabolická alkalóza, hyperurikémia, nerovnováha elektrolytov (vrátane hyponatriémie, hypokaliémie, hypomagneziémie, hypochlorémie, hyperkalcémie), hyperglykémia, hyperamylazémia.

Psychické poruchy: apatia, zmätenosť, depresia, nervozita, nepokoj, poruchy spánku.

Poruchy nervového systému: kŕče, znížené vedomie, kóma, bolesť hlavy, závrat, parestézia, paréza.

Poruchy oka

Frekvencia „neznáme“: choroidálna efúzia, akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Xantopsia, rozmazané videnie, myopia (zhoršenie), zníženie slzotvorby.

Poruchy ucha a labyrintu: vertigo.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti: srdcová arytmia, palpácie.

Poruchy ciev: ortostatická hypotenzia, trombóza, embólia, šok.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína: dýchavičnosť, pneumónia, intersticiálna choroba pľúc, pľúcny edém.

Frekvencia „veľmi zriedkavé“: syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4).

Poruchy gastrointestinálneho traktu: sucho v ústach, nevoľnosť, vracanie, žalúdočné ťažkosti, hnačka, zápcha, bolesť brucha, paralytický ileus, plynatosť, sialoadenitída, pankreatitída.

Poruchy pečene a žlčových ciest: cholestatická žltáčka, cholecystitída.

Poruchy kože a podkožného tkaniva: pruritus, purpura, urtikária, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, kožný lupus erythematosus, nekrotizujúca vaskulitída, toxická epidermálna nekrolýza.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva: svalové spazmy, myalgia.

Poruchy obličiek a močových ciest: zhoršenie funkcie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, intersticiálna nefritída, glykozúria.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov: erektilná dysfunkcia.

Celkové poruchy v mieste podania: asténia, horúčka, únava, smäd.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia: zmeny v EKG, zvýšenie hladiny cholesterolu a triglyceridov v krvi.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## **4.9 Predávkovanie**

### *Príznaky:*

O predávkovaní nebivololom nie sú dostupné žiadne údaje. Príznakmi predávkovania beta-adrenergými antagonistami sú bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus a akútna srdcová insuficiencia.

Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia) a s dehydratáciou spôsobenou nadmernou diurézou. Najčastejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nevoľnosť a ospalosť. Hypokaliémia môže viesť k svalovým kŕčom a/alebo zvýrazneniu srdcových arytmií v súvislosti so súbežnou liečbou srdcovými glykozidmi alebo určitými antiarytmikami.

### *Liečba:*

Ak dôjde k predávkovaniu alebo k reakcii typu precitlivenosti, pacienta je nutné dôsledne sledovať a umiestniť na jednotke intenzívnej starostlivosti. Je potrebná kontrola glykémie. Rovnako je potrebná častá kontrola hladiny elektrolytov sére a hladiny kreatinínu. Absorpcii akýchkoľvek zvyškov liečiva v gastrointestinálnom trakte sa dá zabrániť výplachom žalúdka a podaním aktívneho uhlia a laxatív. Niekedy môže byť potrebné riadené dýchanie. Bradykardia alebo rozsiahla reakcia nervus vagus sa potlačia podávaním atropínu alebo metylatropínu. Pri hypotenzii a šoku je nutné podávať plazmu alebo jej náhrady, keď je to potrebné, aj katecholamíny. Nerovnováhu elektrolytov je potrebné korigovať. Beta-blokujúci účinok sa môže rušiť pomalým intravenóznym podaním hydrochloridu izoprenalínu s počiatočnou dávkou približne 5 µg/min, alebo dobutamínu, začínajúc s dávkou 2,5 µg/min, pokiaľ sa nedosiahne požadovaný účinok. V prípade nedostatočného účinku sa môže izoprenalín kombinovať s dopamínom. Pokiaľ sa ani takto nedosiahne požadovaný účinok, môže sa uvažovať o intravenóznom podaní glukagónu 50 - 100 µg/kg. Ak je to nutné, parenterálna terapia sa môže opakovať v priebehu jednej hodiny, v prípade potreby môže nasledovať i.v. infúzia 70 µg/kg/h glukagónu. V mimoriadnych prípadoch rezistentnej bradykardie je vhodné použiť kardiostimulátor.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne betablokátory a tiazidy  
Kód ATC: C07BB12

Nebilet HCTZ predstavuje kombináciu nebivololu, selektívneho antagonistu beta-receptorov a hydrochlórtiazidu, tiazidového diuretika. Kombinácia týchto liečiv má aditívny antihypertenzný účinok, ktorý znižuje krvný tlak vo väčšej miere ako každé jedno liečivo samostatne.

Nebivolol je racemát dvoch enantiomérov, SRRR-nebivololu (alebo d-nebivololu) a RSSS-nebivololu (alebo l-nebivololu). Uplatňuje sa v ňom duálny farmakologický mechanizmus:

- kompetitívny a selektívny beta-receptorový antagonizmus: tento účinok je pripisovaný SRRR-enantioméru (d-enantiómér)
- mierne vazodilatačné vlastnosti, ktoré sú pravdepodobne dôsledkom interakcie s metabolickou dráhou L-arginín /oxid dusíka.

Jednorazové aj opakované podanie nebivololu znižuje srdcovú frekvenciu a krvný tlak v pokoji aj pri záťaži u normotenzných aj hypertenzných pacientov. Antihypertenzný účinok sa udržiava dlhodobou liečbou. Nebivolol v terapeutických dávkach nevykazuje alfa-adrenergny antagonizmus.

Počas akútnej a chronickej liečby nebivololom sa u hypertenzných pacientov znižuje systémová vaskulárna rezistencia. Napriek zníženiu srdcovej frekvencie zníženie srdcového výkonu v pokoji a pri záťaži môže byť limitované kvôli zvýšeniu tepového objemu. Klinický význam týchto hemodynamických rozdielov v porovnaní s inými antagonistami beta1-receptorov nie je úplne objasnený.

U pacientov s hypertenziou nebivolol zvyšuje NO-sprostredkovanú vaskulárnu odpoveď na acetylcholín (ACh), ktorá je u pacientov s endoteliálnou dysfunkciou znížená.

Z pokusov *in vitro* aj *in vivo* na zvieratách vyplynulo, že nebivolol nemá vlastnú sympatomimetickú aktivitu. V pokusoch *in vitro* aj *in vivo* na zvieratách sa ukázalo, že nebivolol vo farmakologických dávkach nemá stabilizujúci účinok na membránu.

U zdravých dobrovoľníkov nebivolol nemá významný účinok na maximálnu záťažovú kapacitu alebo trvanie záťaže.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Tiazidy ovplyvňujú renálne tubulárne mechanizmy reabsorpcie elektrolytov, priamo zvýšením vylučovania sodíka a chloridov približne v rovnakých množstvách.

Diuretický účinok hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu a sekréciu aldosterónu s následným zvýšením strát draslíka a bikarbonátov v moči a znižuje hladinu draslíka v sére.

U hydrochlórtiazidu dôjde k nástupu diurézy približne o 2 hodiny, najvyšší účinok sa dosiahne približne 4 hodiny po podaní dávky, účinok pretrváva približne 6 až 12 hodín.

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok ( $\sim 25\,000$  mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ( $\sim 100\,000$  mg) (pozri aj časť 4.4).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné podávanie neбиволolu a hydrochlórtiazidu nemá žiadny vplyv na biologickú dostupnosť jednotlivých liečiv. Kombinovaná tableta je bioekvivalentná so súbežne oddelene podávanými liečivami.

### Nebivolol

#### *Absorpcia*

Po perorálnom podaní sa obidva enantioméry neбиволolu rýchlo absorbujú. Jedlo absorpciu neбиволolu neovplyvňuje, neбиволol sa môže podávať súčasne s jedlom alebo bez jedla.

Biologická dostupnosť neбиволolu po perorálnom podaní je v priemere 12 % u jedincov s rýchlym metabolizmom a prakticky úplná u jedincov s pomalým metabolizmom. V rovnovážnom stave a pri rovnakej dávke je plazmatický vrchol koncentrácie približne 23-krát vyšší u osôb s nízkym stupňom metabolizácie ako u osôb s rýchlym metabolizmom. Pri zohľadnení nezmenenej účinnej látky a aktívneho metabolitu je rozdiel v maximálnej plazmatickej koncentrácii 1,3 až 1,4-násobný.

Vzhľadom na rozdiely v rýchlosti metabolizácie sa dávka neбиволolu má pacientovi vždy stanoviť individuálne; u pacientov s nízkym stupňom metabolizácie sa môžu vyžadovať nižšie dávky.

Plazmatické koncentrácie sú úmerné dávkam od 1 do 30 mg. Farmakokinetika neбиволolu nie je ovplyvnená vekom pacienta.

#### *Distribúcia*

V plazme sa obidva enantioméry neбиволolu viažu hlavne na albumín. Väzba na plazmatické bielkoviny je 98,1 % pre SRRR-neбиволol a 97,9 % pre RSSS-neбиволol.

#### *Biotransformácia*

Nebivolol sa extenzívne metabolizuje sčasti na aktívne hydroxymetabolity. Nebivolol sa metabolizuje prostredníctvom alicyklickej a aromatickej hydroxylácie, N-dealkylácie a glukuronidácie; okrem toho vznikajú glukuronidy hydroxymetabolitov. Metabolizmus neбиволolu aromatickou hydroxyláciou podlieha CYP2D6 závislému genetickému polymorfizmu oxidácie.

#### *Eliminácia*

U pacientov s rýchlou metabolizáciou eliminačné polčasy enantiomérov neбиволolu predstavujú v priemere 10 hodín. U pacientov s pomalou metabolizáciou sú 3 až 5-krát dlhšie. Pri rýchlej metabolizácii sú plazmatické hladiny RSSS-enantioméru nepatrne vyššie ako SRRR-enantioméru. Pri pomalej metabolizácii je tento rozdiel väčší. Pri rýchlej metabolizácii sú eliminačné polčasy hydroxymetabolitov oboch enantiomérov v priemere 24 hodín približne 2-krát dlhšie ako pri pomalej metabolizácii.

Rovnovážne plazmatické hladiny sa u väčšiny pacientov (s rýchlou metabolizáciou) dosiahnu v priebehu 24 hodín pre neбиволol a v priebehu niekoľkých dní pre hydroxymetabolity.

Jeden týždeň po podaní neбиволolu sa 38 % dávky vylučuje močom a 48 % stolicou. Vylučovanie nezmeneného neбиволolu močom predstavuje menej ako 0,5 % dávky.

### Hydrochlórtiazid

### *Absorpcia*

Hydrochlórtiazid sa po perorálnom podaní absorbuje dobre (65 až 75 %). Koncentrácie v plazme lineárne závisia od podanej dávky. Absorpcia hydrochlórtiazidu závisí od doby prechodu črevom, pri pomalom prechode črevom je zvýšená, napr. pri jeho podaní spolu s jedlom. Pri sledovaní plazmatických hladín najmenej 24 hodín sa zistilo, že polčasy v plazme sa pohybujú v rozmedzí 5,6 až 14,8 hodín a najvyššie hladiny v plazme boli v rozmedzí 1 až 5 hodín po podaní dávky.

### *Distribúcia*

Hydrochlórtiazid je zo 68 % naviazaný na plazmatické bielkoviny a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83 až 1,14 l/kg. Hydrochlórtiazid prechádza placentárnou bariérou, ale nie hematoencefalickou bariérou.

### *Biotransformácia*

Hydrochlórtiazid sa metabolizuje veľmi slabo. Takmer úplne sa vylučuje v nezmenenej forme močom.

### *Eliminácia*

Hydrochlórtiazid sa eliminuje hlavne obličkami. Viac ako 95 % hydrochlórtiazidu sa v moči objaví 3 až 6 hodín po podaní perorálnej dávky. U pacientov s ochorením obličiek sú koncentrácie hydrochlórtiazidu v plazme zvýšené a eliminačný polčas je predĺžený.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovaných dávkach, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu jednotlivých liečiv neodhalili špeciálne riziko kombinácie nebivololu a hydrochlórtiazidu pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

polysorbát 80 (E433)  
hypromelóza (E464)  
monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
sodná soľ kroskarmelózy (E468)  
mikrokryštalická celulóza (E460(i))  
bezvodý koloidný oxid kremičitý (E551)  
stearát horečnatý (E470b)

#### Obal

hypromelóza (E464)  
mikrokryštalická celulóza (E460(i))  
makrogol 40 stearát typu I (E431)  
oxid titaničitý (E171)  
karmíny (hlinitý lak kyseliny karmínovej E120)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Tablety sú balené v blistroch (PP/COC/PP/Al).

Veľkosti balenia po 7, 14, 28, 30, 56, 90 filmom obalených tablet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Luxembursko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Nebilet HCTZ 5 mg/12,5 mg: 58/0202/09-S

Nebilet HCTZ 5 mg/25 mg: 58/0203/09-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14. máj 2009

Dátum posledného predĺženia: 28. november 2012

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2022