

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Co-Nebilet 5 mg/12,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat de Co-Nebilet conține nebivolol 5 mg (sub formă de clorhidrat de nebivolol: SRRR-nebivolol sau d-nebivolol 2,5 mg și RSSS-nebivolol sau l-nebivolol 2,5 mg) și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut : fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 129,25 mg (vezi pct. 4.4). Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Co-Nebilet 5 mg/12,5 mg: comprimate filmate rotunde, ușor biconvexe, de culoare aproape roz, marcate cu "5/12,5" pe una dintre fețe și o linie mediană pe cealaltă față.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Co-Nebilet 5 mg/12,5 mg, combinație în doză fixă, este indicat la pacienții la care tensiunea arterială este controlată adecvat cu nebivolol 5 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg, administrate concomitent.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Co-Nebilet 5 mg/12,5 mg este indicat la pacienții la care s-a demonstrat că tensiunea arterială este controlată adecvat cu nebivolol 5 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg, administrate concomitent.

Doza este de un comprimat (5 mg/12,5 mg) pe zi, de preferat în același moment al zilei.

Pacienții cu insuficiență renală

Co-Nebilet nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.4)

Pacienții cu insuficiență hepatică

Datele privind pacienții cu insuficiență hepatică sau cu afectare a funcției hepatice sunt limitate. Prin urmare, utilizarea de Co-Nebilet la acești pacienți este contraindicată.

Vârșnici

Din cauza experienței limitate la pacienții cu vârsta peste 75 ani se impune precauție și monitorizarea atentă a acestor pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Co-Nebilet la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, utilizarea la copii și adolescenți nu este recomandată.

Mod de administrare

Administrare orală

Comprimatele pot fi administrate împreună cu alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6,1 .
- Hipersensibilitate la alte derivate de sulfonamidă (deoarece hidroclorotiazida este un medicament derivat de sulfonamidă).
- Insuficiență hepatică sau afectare a funcției hepatice.
- Anurie, insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).
- Insuficiență cardiacă acută, șoc cardiogen sau episoade de decompensare a insuficienței cardiace care necesită tratament inotrop i.v.
- Boala de nod sinusal, inclusiv blocul sino-atrial.
- Blocul atrioventricular de gradul doi și trei (fără pacemaker).
- Bradicardie (frecvența cardiacă < 60 bpm înainte de inițierea tratamentului).
- Hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică < 90 mmHg).
- Tulburări circulatorii periferice severe.
- Antecedente de bronhospasm și astm bronșic.
- Feocromocitom netratat.
- Acidoză metabolică.
- Hipokaliemie refractară, hipercalcemie, hiponatremie și hiperuricemie simptomatică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toate atenționările legate de fiecare componentă, descrise mai jos, sunt de asemenea valabile și pentru combinația fixă din Co-Nebilet. Vezi, de asemenea, pct. 4.8.

Nebivolol

În general, următoarele atenționări și precauții sunt valabile pentru antagoniștii beta-adrenergici.

- *Anestezie:* Continuarea efectului beta-blocant reduce riscul de aritmii în timpul inducției și intubării. Dacă efectul beta-blocant este întrerupt în perioada pregătirii pentru intervenția chirurgicală, administrarea antagonistului beta-adrenergic trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte. Este necesară precauție în cazul utilizării anumitor anestezice care determină deprimare la nivelul miocardului. Pacientul poate fi protejat împotriva reacțiilor vagale prin administrarea intravenoasă de atropină.

- *Aparat cardiovascular:* În general, antagoniștii beta-adrenergici nu trebuie utilizați la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC) netratată, cu excepția cazului în care afecțiunea a fost stabilizată. La pacienții cu boală coronariană ischemică, tratamentul cu un antagonist beta-adrenergic trebuie întrerupt treptat, adică în decurs de 1-2 săptămâni. Dacă este necesar, tratamentul alternativ trebuie inițiat în același timp, pentru a preveni exacerbarea anginei pectorale.

Antagoniștii beta adrenergici pot induce bradicardie: dacă frecvența cardiacă scade sub 50-55 bpm, în repaus, și/sau pacientul prezintă simptome care sugerează bradicardia, doza trebuie redusă.

Antagoniștii beta adrenergici trebuie utilizați cu precauție:

- la pacienții cu tulburări circulatorii periferice (boală sau sindrom Raynaud, claudicație intermitentă), deoarece poate apărea agravarea acestor boli;

-la pacienții cu bloc atrioventricular de gradul I, din cauza efectului negativ al beta-blocantelor asupra timpului de conducere;

-la pacienții cu angină Prinzmetal, din cauza neantagonizării vasoconstricției arterelor coronare mediate de alfareceptori: antagoniștii beta-adrenergici pot crește numărul și durata crizelor de angină pectorală. În general, nu se recomandă asocierea nebivolol cu blocante ale canalelor de calciu, de tipul verapamilului și diltiazemului, cu medicamente antiaritmice din clasa I și cu medicamente antihipertensive care acționează la nivel central; pentru informații suplimentare vezi pct. 4.5.

Metabolism/Endocrinologie: Nebivolol nu influențează glicemia la pacienții cu diabet zaharat. Cu toate acestea, medicamentul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu diabet zaharat, deoarece nebivolol poate masca anumite simptome ale hipoglicemiei (tahicardie, palpitații).

Medicamentele beta-blocante pot masca simptomele de tahicardie în hipertiroidism. Întreruperea bruscă poate să determine exacerbară simptomelor.

Aparat respirator: La pacienții cu boli pulmonare cronice obstructive, antagoniștii beta-adrenergici trebuie utilizați cu precauție, deoarece pot agrava constricția căilor respiratorii.

Altele: Pacienții cu antecedente de psoriazis trebuie să utilizeze antagoniști beta-adrenergici numai după o evaluare atentă.

Antagoniștii beta-adrenergici pot determina creșterea sensibilității la alergeni și severitatea reacțiilor anafilactice.

Hidroclorotiazidă

Insuficiență renală: Beneficiul maxim al diureticelor tiazidice poate fi obținut numai dacă funcția renală nu este alterată. La pacienții cu boli renale, tiazidicele pot determina creșterea azotemiei. Efectele cumulative ale acestei substanțe active pot apărea la pacienții cu afectare a funcției renale. În cazul în care afectarea progresivă a funcției renale devine evidentă, prin creșterea azotului neproteic, este necesară reevaluarea atentă a terapiei, luându-se în considerare întreruperea terapiei diuretice.

Efecte metabolice și endocrine: Terapia cu tiazide poate afecta toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de antidiabetice orale (vezi pct. 4.5). Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide.

Tratamentul cu diuretice tiazidice s-a asociat cu creșteri ale concentrațiilor de colesterol și trigliceride. Tratamentul cu tiazide poate precipita hiperuricemia și/sau guta la anumiți pacienți.

Dezechilibru electrolitic: Similar tuturor pacienților care urmează tratament diuretic, trebuie efectuată la intervale corespunzătoare de timp determinarea concentrațiilor serice de electroliți.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot provoca dezechilibre hidrice sau electrolitice (hipokaliemia, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semnele de avertizare privind dezechilibrul hidric sau electrolitic sunt xerostomie, sete, stare de slăbiciune, letargie, somnolență, agitație, dureri sau crampe musculare, oboseală musculară, hipotensiune arterială, oligurie, tahicardie și tulburări gastro-intestinale cum sunt greață sau vărsături.

Riscul de hipokaliemie este maxim la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții care prezintă diureză rapidă, la pacienții cu aport pe cale orală necorespunzător de electroliți și la pacienții care urmează concomitent tratament cu glucocorticoizi sau ACTH (vezi pct. 4.5). Pacienții cu sindromul QT prelungit, congenital sau iatrogen, sunt expuși, în mod deosebit, la un risc crescut în caz de hipokaliemie. Hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a glicozidelor digitale și riscul de aritmie cardiacă. Este indicat ca la pacienții cu hipokaliemie să se monitorizeze frecvent potasemia începând cu săptămâna de după începerea tratamentului.

Hiponatremia de diluție poate apărea la pacienții edematoși în perioadele de caniculă. Deficitul de clor este, în general, ușor și de obicei nu necesită tratament.

Tiazidele pot determina reducerea excreției urinare de calciu și pot provoca o creștere ușoară și intermitentă a concentrației serice de calciu în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. O hipercalcemie marcată poate reprezenta un semn de hiperparatiroidism nedagnosticat. Administrarea de tiazide trebuie întreruptă înainte de efectuarea testării funcției paratiroidelor.

S-a demonstrat că tiazidele determină creșterea excreției urinare de magneziu, fapt ce poate duce la hipomagneziemie.

Lupus eritematos diseminat: În timpul utilizării de tiazide s-a raportat exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Test anti-doping: Hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate determina un rezultat pozitiv la testul anti-doping.

Altele: La pacienții cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronșic pot apare reacții de sensibilizare. În cazuri rare au fost raportate reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu diuretice (vezi pct. 4.8). Dacă reacțiile de fotosensibilitate apar în timpul tratamentului se recomandă întreruperea acestuia. Dacă este imperios necesară reînceperea tratamentului se recomandă protecția suprafeței expuse la soare sau la lumina artificială U.V.

Legarea iodului de proteine: Tiazidele pot determina scăderea valorilor iodului legat de proteinele serice fără semne de afectare tiroidiană.

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis:

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincronică ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ un debut acut al scăderii acuității vizuale sau al durerii oculare și se manifestă, de obicei, într-un interval de ore până la săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal este întreruperea medicamentului, în cel mai scurt timp. În cazul în care presiunea intraoculară nu poate fi controlată, poate fi luată în considerare inițierea promptă a unui tratament medicamentos sau chirurgical. Factorii de risc pentru apariția unui glaucom cu unghi închis pot include antecedente de alergie la penicilină sau sulfonamidă.

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri severe foarte rare de toxicitate respiratorie acută, incluzând sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemul pulmonar apare de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune arterială. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, trebuie întreruptă administrarea Co-Nebilet și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida nu trebuie administrată la pacienții care au avut ARDS ca urmare a utilizării de hidroclorotiazidă.

Combinatia neбиволол/хидрохлоротиазидă

Pe lângă atenționările legate de fiecare componentă în parte, următoarele atenționări sunt valabile doar în cazul Co-Nebilet:

Intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp, malabsorbție glucoză-galactoză: Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

- Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe comprimat filmat, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice:

Nebivolol

Următoarele interacțiuni sunt valabile pentru antagoniști beta-adrenergici în general.

- Asocieri nerecomandate

Antiaritmice din clasa I (chinidină, hidrochinidină, cibenzolină, flecainidă, disopiramidă, lidocaină, mexiletină, propafenonă): efectul asupra conducerii atrio-ventriculare poate fi potențat, iar efectul inotrop negativ crescut (vezi pct. 4.4).

Blocante ale canalelor de calciu de tipul verapamil/diltiazem: influență negativă asupra contractilității și conducerii atrio-ventriculare. Administrarea intravenoasă de verapamil la pacienții în tratament cu beta-blocante poate determina hipotensiune arterială extremă și bloc atrio-ventricular (vezi pct. 4.4).

Antihipertensive care acționează la nivel central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): utilizarea concomitentă a medicamentelor antihipertensive care acționează la nivel central poate agrava insuficiența cardiacă printr-o scădere a tonusului simpatic la nivel central (scăderea frecvenței cardiace și a debitului cardiac, vasodilatație) (vezi pct. 4.4). Întreruperea bruscă a administrării, în special anterior deciziei de întrerupere a tratamentului cu beta-blocante, poate determina creșterea riscului de “hipertensiune arterială de rebound”.

- Asocieri care trebuie utilizate cu precauție

Antiaritmice din clasa III (amiodaronă): efectul asupra timpului de conducere atrio-ventriculară poate fi potențat.

Anestezice halogenate volatile: utilizarea concomitentă a antagoniștilor beta-adrenergici și a anestezicelor poate atenua tahicardia reflexă și poate crește riscul de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4). Ca regulă generală, a se evita întreruperea bruscă a tratamentului cu beta-blocant. Anestezistul trebuie informat dacă pacientul urmează tratament cu Co-Nebilet.

Insulină și antidabetice orale: cu toate că nebivolol nu influențează glicemia, utilizarea concomitentă poate masca anumite simptome de hipoglicemie (palpitații, tahicardie).

Baclofen (miorelaxant central), amifostina (antineoplazic): este posibil ca administrarea concomitentă cu medicamente antihipertensive să potențeze scăderea bruscă a presiunii sanguine, de aceea doza de medicament antihipertensiv trebuie adaptată corespunzător.

- Asocieri care trebuie luate în considerare

Glicozide digitale: utilizarea concomitentă poate prelungi timpul de conducere atrio-ventriculară. Studiile clinice cu nebivolol nu au evidențiat nicio dovadă clinică de interacțiune. Nebivolol nu influențează cinetica digoxinei.

Blocante ale canalelor de calciu de tipul dihidropiridine (amlodipină, felodipină, lacidipină, nifedipină, nicardipină, nimodipină, nitrendipină): utilizarea concomitentă poate crește riscul de hipotensiune arterială și, la pacienții cu insuficiență cardiacă, nu poate fi exclusă o creștere a riscului de deteriorare suplimentară a funcției de pompă ventriculare.

Antipsihotice, antidepresive (triciclice, barbiturice și fenotiazine): utilizarea concomitentă poate intensifica efectul hipotensiv al beta-blocantelor (efect aditiv).

Medicamente antiinflamatorii non-steroidiene (AINS): fără influență asupra efectului hipotensiv al nebivolol.

Medicamente simpatomimetice: utilizarea concomitentă poate contracara efectul antagoniștilor beta-adrenergici. Medicamentele beta-adrenergice pot determina activitatea alfa-adrenergică necontracarată a medicamentelor simpatomimetice, cu efecte atât alfa cât și beta-adrenergice (risc de hipertensiune arterială, bradicardie severă și bloc atrio-ventricular).

Hidroclorotiazidă

Interacțiuni potențiale legate de hidroclorotiazidă:

-Utilizare concomitentă nerecomandată

Litiu: Clearance-ul renal al litiului este scăzut de către tiazide și, astfel, riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut în cazul utilizării concomitente cu hidroclorotiazidă. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea de Co-Nebilet concomitent cu litiu. Dacă utilizarea unei astfel de asocieri este necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor serice de litiu.

Medicamente care influențează potasemia: Efectul de depleție a potasiului indus de hidroclorotiazidă (vezi pct. 4.4) poate fi potențat de administrarea concomitentă a altor medicamente care determină pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu alte diuretice care elimină potasiul, laxative, glucocorticoizi, ACTH, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică sau derivați ai acidului salicilic). Prin urmare, utilizarea concomitentă cu acestea nu este recomandată.

- Utilizare concomitentă care necesită precauție

Medicamente antiinflamatorii non-steroidiene (AINS): AINS (adică acid acetilsalicilic (>3 g/zi), inhibitori ai COX-2 și AINS neselective) pot reduce efectul antihipertensiv al diureticelor tiazidice.

Săruri de calciu: Diureticele tiazidice pot determina creșterea concentrațiilor serice de calciu ca urmare a scăderii excreției. Dacă este necesară prescrierea de suplimente de calciu, trebuie monitorizate concentrațiile serice de calciu, iar doza de calciu trebuie ajustată corespunzător.

Glicozide digitalice: Hipokaliemia sau hipomagnezemia induse de tiazide pot favoriza apariția aritmiilor cardiace induse de către digitalice.

Medicamente influențate de modificările potasemiei: Se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor serice de potasiu și ECG în cazul administrării Co-Nebilet cu medicamente influențate de modificările potasemiei (de exemplu glicozide digitalice și antiaritmice) și cu următoarele medicamente care induc torsada vârfurilor (tahicardie ventriculară) (inclusiv anumite antiaritmice), hipokaliemia fiind un factor predispozant pentru torsada vârfurilor (tahicardie ventriculară):

- Antiaritmice din clasa Ia (de exemplu chinidină, hidrochinidină, disopiramidă).
- Antiaritmice din clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă).
- Anumite medicamente antipsihotice (de exemplu tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol).
- Altele (de exemplu bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidină, sparfloxacină, terfenadină, vincamină i.v).

Miorelaxante nedepolarizante (de exemplu tubocurarină): Efectul miorelaxantelor nedepolarizante poate fi potențat de hidroclorotiazidă.

Medicamente antidiabetice (insulină și antidiabetice orale): Tratamentul cu o tiazidă poate influența toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozelor medicamentelor antidiabetice (vezi pct. 4.4).

Metformina: Metformina trebuie utilizată cu precauție din cauza riscului de acidoză lactică indus de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.

Beta-blocante și diazoxid: Efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor altele decât nebivolol și al diazoxidului poate fi intensificat de către tiazide.

Catecolamine (de exemplu noradrenalină): Efectul catecolaminelor poate fi scăzut.

Medicamentele utilizate pentru tratamentul gutei (probenecid, sulfînpirazonă și alopurinol): Poate fi necesară ajustarea dozei de medicamente uricozurice, deoarece hidroclorotiazida poate determina creșterea concentrației serice de acid uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfînpirazonă. Administrarea concomitentă a unui tiazidic poate determina creșterea incidenței reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Amantadină: Tiazidele pot determina creșterea riscului de reacții adverse determinate de amantadină.

Salicilați: În cazul administrării de doze mari de salicilați, hidroclorotiazida poate intensifica efectul toxic al salicilaților asupra sistemului nervos central.

Ciclosporină: Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate determina creșterea riscului de hiperuricemie și de complicații de tipul gutei.

Substanțe de contrast cu iod: În cazul deshidratării indusă de diuretice există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special la doze mari de medicamente cu iod. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.

Posibile interacțiuni legate atât de nebivolol cât și de hidroclorotiazidă:

- Utilizări concomitente care trebuie avute în vedere

Alte medicamente antihipertensive: pot exista efecte hipotensive aditive sau de potențare în timpul tratamentului concomitent cu alte medicamente antihipertensive.

Antipsihotice, antidepressive triciclice, barbiturice, medicamente narcotice și alcool etilic: administrarea concomitentă a Co-Nebilet cu aceste medicamente poate accentua efectul hipotensiv sau/și poate duce la hipotensiune arterială posturală.

Interacțiuni farmacocinetice:

Nebivolol

Deoarece metabolizarea nebivolol implică izoenzima CYP2D6, administrarea concomitentă cu substanțe care inhibă această enzimă, în special paroxetină, fluoxetină, tioridazină și chinidină poate determina concentrații plasmatiche crescute de nebivolol asociate cu un risc crescut de bradicardie excesivă și de evenimente adverse.

Administrarea concomitentă de cimetidină a determinat creșterea concentrațiilor plasmatiche de nebivolol, fără modificarea efectului clinic. Administrarea concomitentă de ranitidină nu a afectat farmacocinetica nebivolului. Cele două medicamente pot fi prescrise concomitent cu condiția ca să se administreze Co-Nebilet la masă, iar antiacidul între mese.

Asocierea nebivolol cu nicardipină a determinat o creștere ușoară a concentrațiilor plasmatiche a ambelor medicamente, fără modificarea efectului clinic. Administrarea concomitentă de alcool etilic, furosemid sau hidroclorotiazidă nu a afectat farmacocinetica nebivolol. Nebivolol nu a afectat farmacocinetica sau farmacodinamia warfarinei.

Hidroclorotiazidă

Absorbția hidroclorotiazidei este afectată în prezența rășinilor schimbătoare de anioni (de exemplu *colestiramină și colestipol*).

Medicamente citotoxice: În cazul utilizării concomitente de hidroclorotiazidă și medicamente citotoxice (*de exemplu ciclofosfamidă, fluorouracil, metotrexat*) este de așteptat creșterea toxicității la nivelul măduvei osoase hematogene (în special granulocitopenie).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea Co-Nebilet la gravide. Studiile la animale sunt insuficiente în ceea ce privește efectul combinației nebivolol și hidroclorotiazidă asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Nebivolol

Nu există suficiente date cu privire la utilizarea de nebivolol la gravide pentru a determina potențialul efect dăunător. Cu toate acestea, Co-Nebilet prezintă proprietăți farmacologice, care pot determina efecte adverse asupra sarcinii și/sau la făt/nou-născut. În general, beta-blocantele reduc perfuzia placentară, fapt asociat cu creștere întârziată, moarte intrauterină, avort sau naștere prematură. Reacțiile adverse (de exemplu, hipoglicemia și bradicardia) pot să apară la făt și la nou născut. Dacă este necesar tratamentul cu blocante beta-adrenergice, sunt de preferat blocantele selective beta1-adrenergice.

Nebivolol nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Dacă tratamentul cu nebivolol este considerat necesar, fluxul sanguin uteroplacentar și creșterea fătului trebuie monitorizate. În cazul unor efecte nocive asupra sarcinii sau fătului ar trebui să fie luat în considerare un tratament alternativ. Copilul nou-născut trebuie să fie monitorizat cu atenție. Simptomele de hipoglicemie și bradicardie sunt, în general, de așteptat în primele 3 zile.

Hidroclorotiazida

Experiența cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii este limitată și în special în primul trimestru. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida traversează bariera placentară. Conform studiilor farmacologice al mecanismului de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea ei în al doilea și al treilea trimestru de sarcină compromite perfuzia fetoplacentară și poate cauza efecte cum sunt icterul la făt și nou născut, tulburări ale balanței electrolitice și trombocitopenie.

Hidroclorotiazida nu trebuie folosită în edemul gestațional, hipertensiunea arterială gestațională sau preeclampsie din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic și hipoperfuziei placentare fără a avea un efect benefic în evoluția bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la femeia gravidă cu excepția situațiilor rare când nu poate fi folosit un alt tratament.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nebivolol se excretă în laptele matern. Studiile la animale au demonstrat că nebivolol se excretă în lapte. Majoritatea beta-blocantelor, în special compușii lipofili cum sunt nebivolol și metaboliții săi activi, trec în laptele matern dar într-o măsură variabilă.

Hidroclorotiazida se excretă în laptele matern în cantități mici. La doze mari, tiazidele pot inhiba secreția lactică din cauza efectului intens diuretic. Utilizarea Co-Nebilet în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă se utilizează Co-Nebilet în timpul alăptării trebuie să se mențină doza cea mai mică posibil.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii cu privire la efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor trebuie luat în considerare faptul că în timpul tratamentului antihipertensiv pot să apară uneori amețeli și oboseală.

4.8 Reacții adverse

Evenimentele adverse sunt prezentate separat pentru fiecare substanță activă în parte.

Nebivolol

Reacțiile adverse raportate după administrarea de nebivolol în monoterapie, care în majoritatea cazurilor sunt ușoare până la moderate, sunt enumerate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență:

APARATE, SISTEME ȘI ORGANE	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$)	Foarte rare ($\leq 1/10000$)	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar				Angioedem, hipersensibilitate
Tulburări psihice		coșmaruri; depresie		
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, amețeli, parestezii		sincopă	
Tulburări oculare		tulburări de vedere		
Tulburări cardiace		bradicardie, insuficiență cardiacă, încetinirea conducerii AV/bloc AV		
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, (intensificarea) claudicație(i) intermitentă(e)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	dispnee	bronhospasm		
Tulburări gastro-intestinale	constipație, greață, diaree	dispepsie, flatulență, vărsături		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		prurit, reacție cutanată tranzitorie eritematoasă	agravarea psoriazisului	uticarie
Tulburări ale aparatului genital și sânului		impotență		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	oboseală, edem			

În cazul unora dintre antagoniștii beta-adrenergici au fost raportate, de asemenea, următoarele reacții adverse: halucinații, psihoze, stare de confuzie, extremități reci/cianotice, fenomen Raynaud, xeroftalmie și toxicitate oculo-muco-cutanată de tip practolol.

Hidroclorotiazidă

Evenimentele adverse care au fost raportate în cazul utilizării hidroclorotiazidei în monoterapie includ următoarele:

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

Cu frecvență necunoscută: Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Tulburări hematologice și limfatice: leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, trombocitopenie, anemie aplastică, anemie hemolitică, afectarea măduvei osoase.

Tulburări ale sistemului imunitar: reacții anafilactice.

Tulburări metabolice și de nutriție: anorexie, deshidratare, gută, diabet zaharat, alcaloză metabolică, hiperuricemie, dezechilibru electrolitic (inclusiv hiponatriemie, hipokaliemie, hipomagneziemie, hipocloremie, hipercalcemie), hiperglicemie, hiperamilazemie.

Tulburări psihice: apatie, stare de confuzie, depresie, stare de nervozitate, agitație, tulburări de somn.

Tulburări ale sistemului nervos: convulsii, scăderea progresivă a conștienței, comă, cefalee, amețeli, parestezie, pareze.

Tulburări oculare:

Cu frecvență necunoscută: efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom acut cu unghi închis.

Xantopsie, vedere încețoșată, miopie (agravare), reducerea secreției lacrimale.

Tulburări acustice și vestibulare: vertij.

Tulburări cardiace: aritmii cardiace, palpitații.

Tulburări vasculare: hipotensiune arterială ortostatică, tromboză, embolism, șoc.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: deprimare respiratorie, pneumonie, afecțiuni pulmonare interstițiale, edem pulmonar.

Foarte rare: sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi pct. 4.4)

Tulburări gastro-intestinale: xerostomie, greață, vărsături, disconfort gastric, diaree, constipație, durere abdominală, ileus paralytic, flatulență, sialadenită, pancreatită.

Tulburări hepatobiliare: icter colestatic, colecistită.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: prurit, purpură, urticarie, reacții de fotosensibilitate, reacții cutanate tranzitorii, lupus eritematos cutanat, vasculită necrozantă, necroliză epidermică toxică.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: spasme musculare, mialgii.

Tulburări renale și ale căilor urinare: afectare renală, insuficiență renală acută, nefrită interstițială, glicozurie.

Tulburări ale aparatului genital și sânelui: disfuncție erectilă.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: astenie, febră, stare de oboseală, sete.

Investigații diagnostice: modificarea electrocardiografei, creștere a colesterolului sanguin, creștere a valorii trigliceridelor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu sunt disponibile date cu privire la supradozajul cu nebivolol. Simptomele de supradozaj cu beta-blocante sunt: bradicardie, hipotensiune arterială, bronhospasm și insuficiență cardiacă acută.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleția electrolică (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatriemie) și deshidratarea care rezultă din diureza excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome de supradozaj cu hidroclorotiazidă sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate determina apariția de spasme musculare și/sau poate accentua aritmiile cardiace asociate cu utilizarea concomitentă de glicozide digitale sau anumite medicamente antiaritmice.

Tratament

În caz de supradozaj sau hipersensibilitate, pacientul trebuie ținut sub supraveghere atentă și trebuie tratat în cadrul unei unități de terapie intensivă. Trebuie verificată glicemia. Concentrațiile plasmatică ale electroliților și creatininemia trebuie monitorizate frecvent. Absorbția medicamentului încă prezent la nivelul tractului gastrointestinal poate fi prevenită prin lavaj gastric și prin administrarea de cărbune activat și a unui laxativ. Poate fi necesară respirația asistată. Bradicardia sau reacțiile vagale exagerate trebuie tratate prin administrarea de atropină sau metilatropină. Hipotensiunea arterială și șocul trebuie tratate cu plasmă/substituenți plasmatici, și, dacă este cazul, catecolamine.

Tulburările electrolitice trebuie corectate. Efectul beta-blocant poate fi contracarat prin administrarea intravenoasă lentă de clorhidrat de izoprenalină, începând cu o doză de aproximativ 5 μg/minut sau dobutamină, începând cu o doză de 2,5 μg/minut, până la obținerea efectului necesar. În cazurile refractare izoprenalina poate fi utilizată împreună cu dopamina. Dacă nici acest lucru nu produce efectul dorit, poate fi luată în considerare administrarea de glucagon 50-100 μg/kg i.v. Dacă este necesar, injectarea poate fi repetată la o oră, și urmată, dacă este necesar, de o perfuzie i.v. cu glucagon 70 μg/kg și oră. În cazuri extreme de bradicardie rezistentă la tratament, poate fi inserat un pacemaker.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente beta-blocante selective și tiazide, codul ATC: C07BB12

Co-Nebilet este o combinație de nebivolol, un antagonist selectiv al beta-receptorilor și hidroclorotiazidă, un diuretic tiazidic. Combinația acestor medicamente are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială mai mult decât fiecare component în monoterapie.

Nebivolol este un amestec racemic de doi enantiomeri, SRRR-nebivolol (sau d-nebivolol) și RSSS-nebivolol (sau l-nebivolol). El combină două acțiuni farmacologice:

- Este un antagonist competitiv și selectiv al beta-receptorilor: acest efect este atribuit enantiomerului SRRR (d-enantiomer).
- Are proprietăți vasodilatatoare ușoare, datorită interacțiunii cu calea L-arginină/oxid nitric.

Doze unice și multiple de nebivolol scad frecvența cardiacă și tensiunea arterială în repaus și în timpul efortului fizic, atât la subiecții normotensivi cât și la pacienții hipertensivi. Efectul antihipertensiv se menține în timpul tratamentului cronic. La doze terapeutice, nebivolol nu prezintă efect antagonist alfa-adrenergic.

În timpul tratamentului pe termen scurt și cronic cu nebivolol la pacienții hipertensivi rezistența vasculară sistemică este scăzută. Cu toate că frecvența cardiacă scade, scăderea debitului cardiac în repaus și în timpul efortului fizic, poate fi limitată datorită creșterii volumului bătaie. Importanța clinică a acestor diferențe hemodinamice comparativ cu alte blocante beta₁ nu a fost stabilită.

La pacienții hipertensivi, nebivolol crește răspunsul vascular la acetilcolină (ACh) mediat de NO care este scăzut la pacienții cu disfuncție endotelială.

Experimentele *in vitro* și *in vivo* la animale au arătat că nebivolol nu are activitate simpatomimetică intrinsecă. Experimente *in vitro* și *in vivo* la animale au arătat că la doze farmacologice nebivolol nu are nicio acțiune de stabilizare a membranei.

La voluntari sănătoși, nebivolol nu are niciun efect semnificativ asupra rezistenței sau capacității de efort maxime.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Tiazidele afectează mecanismele tubulare renale de reabsorbție a electroliților, crescând în mod direct eliminarea de sodiu și clorură în cantități aproximativ echivalente. Acțiunea diuretică a hidroclorotiazidei scade volumul plasmatic, crește activitatea plasmatică a reninei și crește sinteza de aldosteron, cu creșterea consecutivă a pierderilor renale de potasiu și bicarbonat și scăderea kaliemiei. În cazul hidroclorotiazidei, debutul diurezei apare la aproximativ 2 ore, iar efectul maxim apare la aproximativ 4 ore după administrarea dozei, acțiunea persistând aproximativ 6-12 ore.

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asocieră între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constatat din 71533 de cazuri de BCC și din 8629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1430833 și respectiv 172462. Dozele mari de HCTZ (≥ 50000 mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (ÎI 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (ÎI 95 %: 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asocieră între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (ÎI 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100000 mg) (vezi și pct. 4.4).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea concomitentă de nebivolol și hidroclorotiazidă nu are niciun efect asupra biodisponibilității niciuneia dintre substanțele active. Comprimatul ce conține combinația lor este bioechivalent cu administrarea concomitentă a componentelor separate.

Nebivolol

Absorbție

Ambii enantiomeri de nebivolol se absorb rapid după administrarea pe cale orală. Absorbția nebivolol nu este afectată de alimente; nebivolol poate fi administrat cu sau fără alimente.

Biodisponibilitatea orală a nebivolol este în medie de 12% la metabolizatorii rapizi și este practic completă, la metabolizatorii lenți. La starea de echilibru și la aceleași doze, concentrația plasmatică maximă a nebivolol nemetabolizat este de aproximativ 23 de ori mai mare la metabolizatorii lenți față de cei rapizi. Dacă se iau în considerare medicamentul nemetabolizat și metaboliții activi, diferența în ceea ce privește concentrațiile plasmatice maxime este de 1,3 -1,4 ori. Din cauza variațiilor ratei de metabolizare, doza de Co-Nebilet trebuie întotdeauna ajustată cerințelor individuale ale pacientului: astfel, este posibil ca metabolizatorii lenți să necesite scăderea dozelor.

Concentrațiile plasmatice sunt proporționale cu doza, pentru doze cuprinse între 1 și 30 mg. Farmacocinetica nebivolol nu este influențată de vârstă.

Distribuție

În plasmă, ambii enantiomeri de nebivolol se leagă predominant de albumină.

Legarea de proteinele plasmatice este de 98,1% pentru SRRR-nebivolol și de 97,9% pentru RSSS-nebivolol.

Metabolizare

Nebivolol se metabolizează extensiv, parțial la hidroxi-metaboliți activi. Nebivolol se metabolizează prin hidroxilare aromatică și alicicică, N-dealchilare și glucuronoconjugare; în plus se formează glucuronoconjugăți ai hidroxi-metaboliților. Metabolizarea nebivolol prin hidroxilare aromatică se supune polimorfismului genetic oxidativ, dependent de CYP2D6.

Eliminare

La metabolizatorii rapizi, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al enantiomerilor de nebivolol este aproximativ de 10 ore. La metabolizatorii lenți, acesta este de 3-5 ori mai mare. La metabolizatorii rapizi, concentrațiile plasmatice de enantiomer RSSS sunt puțin mai mari decât cele de enantiomer SRRR. La metabolizatorii lenți, diferența este mai mare. La metabolizatorii rapizi, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al hidroximetaboliților ambilor enantiomeri este aproximativ de 24 de ore și este aproximativ de două ori mai mare la metabolizatorii lenți.

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru la majoritatea subiecților (metabolizatori rapizi) sunt atinse în primele 24 de ore pentru nebivolol și în câteva zile pentru metaboliții hidroxi.

La o săptămână după administrare, 38% din doză se elimină prin urină și 48% prin materiile fecale. Eliminarea urinară de nebivolol nemodificat este mai mică de 0,5% din doză.

Hidroclorotiazidă

Absorbție

Hidroclorotiazida este bine absorbită (65-75%) după administrarea orală. Concentrația plasmatică este legată în mod liniar de doza administrată. Absorbția hidroclorotiazidei depinde de durata tranzitului intestinal, fiind mai mare în cazul în care tranzitul intestinal este lent, de exemplu în cazul ingestiei de alimente. La monitorizarea concentrațiilor plasmatice timp de cel puțin 24 de ore, s-a observat că timpul de înjumătățire plasmatică variază între 5,6 și 14,8 ore, iar concentrațiile plasmatice maxime s-au înregistrat între 1 și 5 ore după administrarea dozei.

Distribuție

Hidroclorotiazida se leagă în proporție de 68% de proteinele plasmatice, iar volumul său de distribuție aparent este de 0,83-1,14 l/kg. Hidroclorotiazida traversează bariera placentară, însă nu și bariera hematoencefalică.

Metabolizare

Metabolizarea hidroclorotiazidei este foarte redusă. Aproximativ toată cantitatea de hidroclorotiazidă este eliminată în urină sub formă nemodificată.

Eliminare

Hidroclorotiazida se elimină în principal pe cale renală. Mai mult de 95% din hidroclorotiazidă apare la nivel urinar nemodificată la 3-6 ore după administrarea unei doze pe cale orală. La pacienții cu afecțiuni renale, concentrațiile plasmatice de hidroclorotiazidă sunt crescute, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele nonclinice referitoare la combinația nebivolol și hidroclorotiazidă nu au evidențiat niciun risc specific pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, fiecărei componente.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Polisorbat 80 (E 433)

Hipromeloză (E 464)

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Croscarmeloză sodică (E 468)

Celuloză microcristalină (E 460(i))

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E 551)

Stearat de magneziu (E 470b)

Film

Hipromeloză (E 464)

Celuloză microcristalină (E 460(i))

Stearat de macrogol 40 tip I (E 431)

Dioxid de titan (E 171)

Carmin (acid carminic, lac de aluminiu) (E 120)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt furnizate în blistere (PP-COC-PP/Aluminiu).

Cutii cu 7, 14, 28 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Luxemburg

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5382/2013/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 Mai 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 Februarie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024