**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nebilet Plus 5 mg/25 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Nebilet Plus 5 mg/25 mg apvalkotajā tabletē ir 5 mg nebivolola (*nebivololum*) – 2,5 mg SRRR-nebivolola (D-nebivolola) un 2,5 mg RSSS-nebivolola (L-nebivolola) – nebivolola hidrohlorīda veidā un 25 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazidum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: tabletē ir arī 116,75 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete

Nebilet Plus 5 mg/25 mg apvalkotās tabletes: gaiši violetas, apaļas, abpusēji mazliet izliektas apvalkotas tabletes ar iespiestu “5/25” vienā pusē.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

Nebilet Plus 5 mg/25 mg apvalkoto tablešu fiksēto devu kombinācija ir indicēta pacientiem, kuriem asinsspiediens tiek pienācīgi kontrolēts, vienlaicīgi lietojot 5 mg nebivolola un 25 mg hidrohlortiazīda.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

# Pieaugušajiem

Nebilet Plus 5 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir indicētas pacientiem, kuriem ir pierādīts, ka asinsspiediens var tikt pienācīgi kontrolēts, vienlaicīgi lietojot 5 mg nebivolola un 25 mg hidrohlortiazīda.

Deva ir pa vienai (5 mg/25 mg) tabletei dienā, ieteicams vienā un tai pašā laikā.

# Pacientiem ar nieru mazspēju

Nebilet Plus nevajadzētu lietot pacientiem ar smagu nieru mazspēju (skatīt arī 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

# Pacientiem ar aknu mazspēju

Dati par lietošanu pacientiem ar aknu mazspēju vai aknu darbības traucējumiem ir nepietiekami, tāpēc Nebilet Plus lietošana šiem pacientiem ir kontrindicēta.

# Gados vecākiem cilvēkiem

Ņemot vērā nelielo lietošanas pieredzi pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem, šādi pacienti jāārstē rūpīgā ārsta uzraudzībā.

# Pediatriskā populācija

Nebilet Plus drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav pierādīta. Dati nav pieejami, tādēļ šo preparātu bērniem un pusaudžiem nav ieteicams lietot.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletes var lietot ēšanas laikā.

**4.3. Kontrindikācijas**

* Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
* Paaugstināta jutība pret citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (jo hidrohlortiazīds arī ir sulfonamīdu atvasinājums).
* Aknu mazspēja vai aknu darbības traucējumi.
* Anūrija, smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
* Akūta sirds mazspēja, kardiogēns šoks vai sirds mazspējas dekompensācijas epizodes, kad bijusi nepieciešama i.v. terapija ar inotropiem līdzekļiem.
* Sīnusa mezgla vājuma sindroms, arī sinuatriāla blokāde.
* 2. un 3. pakāpes AV blokāde (bez kardiostimulatora).
* Bradikardija (pirms ārstēšanas uzsākšanas pulss lēnāks par 60 reizēm/min).
* Hipotensija (sistoliskais asinsspiediens < 90 mmHg).
* Smagi perifērās asinsrites traucējumi.
* Bronhu spazmas un bronhiālā astma anamnēzē.
* Neārstēta feohromocitoma.
* Metabola acidoze.
* Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalcēmija, hiponatriēmija un simptomātiska hiperurikēmija.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Visi brīdinājumi, kas attiecas atsevišķi uz katru Nebilet Plus aktīvo vielu (kā tālāk minēts), attiecas arī uz Nebilet Plus fiksēto kombināciju. Skatīt arī 4.8. apakšpunktu.

## Nebivolols

Tālāk minētie brīdinājumi un piesardzība lietošanā attiecas kopumā uz visiem beta-adrenoreceptoru blokatoriem.

* *Anestēzija:* beta adrenoreceptoru blokāde mazina aritmiju risku ievadnarkozes un intubācijas laikā. Ja beta adrenoreceptoru blokāde tiek pārtraukta, gatavojoties ķirurģiskai operācijai, beta blokatora lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms tās.

Jāievēro piesardzība, lietojot dažus narkozes līdzekļus, kas izraisa sirds darbības nomākumu. Pacientu var pasargāt no vagālas reakcijas, intravenozi ievadot atropīnu.

* *Sirds un asinsvadu sistēma*: parasti beta blokatorus nedrīkst lietot pacientiem ar neārstētu sastrēguma sirds mazspēju (SSM), kamēr stāvoklis nav stabilizējies.

Pacientiem ar sirds išēmisko slimību ārstēšana ar beta blokatoriem jāpārtrauc pakāpeniski, t. i., 1 – 2 nedēļu laikā. Nepieciešamības gadījumā vienlaikus jāsāk aizstājterapija, lai novērstu stenokardijas paasinājumu.

Beta blokatori var izraisīt bradikardiju. Ja pulss miera stāvoklī kļūst lēnāks par 50 – 55 sitieniem/min un/vai pacientam ir simptomi, kas liecina par bradikardiju, beta blokatora deva ir jāsamazina.

Beta blokatori jālieto piesardzīgi šādos gadījumos:

* pacientiem ar perifērās asinsrites traucējumiem (Reino slimību vai sindromu, mijklibošanu), jo šie traucējumi var pastiprināties;
* pacientiem ar 1. pakāpes AV blokādi, jo beta blokatori palēnina impulsu pārvadi;
* pacientiem ar Princmetala stenokardiju beta blokatori var palielināt stenokardijas lēkmju biežumu un ilgumu.

Nebivolola kombinācija ar verapamila un diltiazema tipa kalcija kanāla antagonistiem, ar I klases antiaritmiskajiem līdzekļiem un ar centrālas darbības antihipertensīvām zālēm parasti nav ieteicama. Vairāk, lūdzu, lasiet 4.5. apakšpunktā.

* + *Vielmaiņa un endokrīnā sistēma*: nebivolols neietekmē glikozes līmeni asinīs cukura diabēta slimniekiem. Cukura diabēta slimniekiem tomēr jāievēro piesardzība, jo nebivolols var maskēt dažas hipoglikēmijas pazīmes (tahikardiju, sirdsklauves).

Beta blokatori var maskēt tahikardiju vairogdziedzera hiperfunkcijas gadījumā. Pēkšņa lietošanas pārtraukšana var pastiprināt šo simptomu.

* + *Elpošanas sistēma*: pacientiem ar hroniskām obstruktīvām plaušu slimībām beta blokatori jālieto piesardzīgi, jo var pastiprināties elpceļu obstrukcijas simptomi.
  + *Citi brīdinājumi*: pacienti ar psoriāzi anamnēzē beta blokatorus drīkst lietot tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas.

Beta blokatori var palielināt jutību pret alergēniem, kā arī anafilaktisko reakciju smaguma pakāpi.

## Hidrohlortiazīds

* *Nieru darbības traucējumi*: vislielākais ieguvums no tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošanas iespējams tikai tajos gadījumos, ja nav nieru darbības traucējumu. Pacientiem ar nieru slimību iespējama tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu izraisīta slāpekli saturošo vielmaiņas galaproduktu koncentrācijas palielināšanās asinīs. Ja parādās progresējoša nieru bojājuma pazīmes (par ko liecina slāpekli saturošo vielmaiņas galaproduktu koncentrācijas palielināšanās asinīs), terapija uzmanīgi jāpārskata, apsverot diurētiskā līdzekļa lietošanas pārtraukšanas nepieciešamību.
* *Vielmaiņa un endokrīnā sistēma*: ārstēšana ar tiazīdiem var nelabvēlīgi ietekmēt glikozes toleranci. Cukura diabēta slimniekiem var būt nepieciešama insulīna vai perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā ar tiazīdiem var manifestēties latents cukura diabēts.

Holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanās ir blakusparādības, kuras, kā zināms, ir saistītas ar tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu terapiju. Dažiem pacientiem, kuri ārstējas ar tiazīdu grupas diurētiskajiem līdzekļiem, var rasties hiperurikēmija vai rasties podagras paasinājums.

* *Elektrolītu līdzsvara traucējumi*: periodiski jānosaka elektrolītu līmenis serumā – tāpat kā jebkuram pacientam, kurš saņem diurētisku līdzekli.

Tiazīdi, tostarp hidrohlortiazīds, var izraisīt šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumus (tostarp hipokaliēmiju, hiponatriēmiju un hipohlorēmisku alkalozi). Šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumu brīdinošās pazīmes ir sausuma sajūta mutē, slāpes, vājums, letarģija, miegainība, nemiers, muskuļu sāpes vai krampji, muskuļu nogurums, hipotensija, oligūrija, tahikardija un gastrointestināli traucējumi, piemēram, slikta dūša vai vemšana.

Vislielākais hipokaliēmijas risks ir pacientiem ar aknu cirozi, pacientiem, kuriem ir intensīva diurēze, pacientiem, kuri saņem perorāli elektrolītus nepietiekamā daudzumā, kā arī pacientiem, kuri vienlaikus ārstējas ar kortikosteroīdiem vai AKTH (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem ar iedzimtu vai jatrogēnu pagarinātu QT intervālu hipokaliēmijas gadījumā ir palielināts risks - paaugstinās sirds glikozīdu kardiotoksicitāte un sirds aritmijas iespējamība. Pacientiem ar hipokaliēmijas risku daudz biežāk jāpārbauda kālija līmenis serumā. Pirmo reizi to vēlams veikt nedēļas laikā pēc ārstēšanas sākšanas.

Pacientiem ar tūsku karstā laikā var rasties dilūcijas hiponatriēmija. Hlorīdu deficīts parasti ir mērens, un tā ārstēšana parasti nav nepieciešama.

Tiazīdi var mazināt kalcija izdalīšanos urīnā un izraisīt pārejošu un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā, ja nav diagnosticēti kalcija metabolisma traucējumi. Hiperkalciēmija var liecināt par slēptu hiperparatireoidismu. Pirms epitēlijķermenīšu darbības pārbaudes jāpārtrauc tiazīdu lietošana.

Konstatēts, ka tiazīdi palielina magnija izdalīšanos urīnā, kas var izraisīt hipomagniēmiju.

* *Lupus erythematosus:* tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošanas gadījumā ziņots par sistēmiskās vilkēdes paasināšanos vai aktivēšanos.
* *Antidopinga tests:* šo zāļu sastāvā esošais hidrohlortiazīds antidopinga testā var dot pozitīvu rezultātu.
* *Citi:* pacientiem ar alerģiju vai bronhiālo astmu anamnēzē iespējamas alerģiskas reakcijas.

Reti ziņots par fotosensitivitāti, kas saistīta ar tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicams ārstēšanu pārtraukt, ja tās laikā rodas fotosensitivitāte. Ja nepieciešams atsākt ārstēšanu, tad ieteicams aizsargāt atklātās ķermeņa daļas no saules vai mākslīgās UVA gaismas.

* *Ar olbaltumvielām saistītais jods*: tiazīdi var pazemināt ar olbaltumvielām saistītā joda līmeni serumā bez vairogdziedzera darbības traucējumu pazīmēm.
* *Nemelanomas ādas vēzis:* divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai. Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējamais nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacientiem, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

* *Dzīslenes izsvīdums, akūta miopija un sekundāra slēgta kakta glaukoma*: sulfonamīdi vai to atvasinājumi var izraisīt idiosinkrātisku reakciju, kas savukārt var izraisīt dzīslenes izsvīdumu ar redzes lauka defektu, pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukomu. Simptomi ir pēkšņi samazināts redzes asums vai sāpes acī, kas parasti rodas no dažām stundām līdz vairākām nedēļām pēc zāļu lietošanas sākšanas. Neārstētas slēgta kakta glaukomas sekas var būt pastāvīgs redzes zudums. Primārā ārstēšana ir pēc iespējas ātrāka hidrohlortiazīda lietošanas pārtraukšana. Varētu būt apsverama tūlītēja medikamentoza vai ķirurģiska ārstēšana, ja intraokulāro spiedienu neizdodas pazemināt. Iespējamie akūtas slēgta kakta glaukomas rašanās riska faktori ir alerģija pret sulfonamīdu atvasinājumiem vai penicilīnu anamnēzē.
* *Akūta respiratorā toksicitāte*

Ļoti retos gadījumos pēc hidrohlortiazīda lietošanas ziņots par akūtu respiratoro toksicitāti, tostarp akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS). Plaušu tūska parasti attīstās dažu minūšu līdz stundu laikā pēc hidrohlortiazīda lietošanas. Simptomu rašanās brīdī ir aizdusa, drudzis, plaušu bojājums un hipotensija. Ja ir aizdomas par ARDS diagnozi, Nebilet Plus lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot pacienti, kuriem iepriekš ir bijis ARDS pēc hidrohlortiazīda lietošanas.

### Nebivolola/hidrohlortiazīda kombinācija

Tālāk minētie brīdinājumi attiecas tieši uz Nebilet Plus, papildus tiem brīdinājumiem, kas attiecas uz katru aktīvo vielu.

* *Galaktozes nepanesība, Lapp laktāzes nepietiekamība, glikozes-galaktozes malabsorbcija*: šo zāļu sastāvā ir laktoze. Pacientiem ar reti sastopamajiem pārmantotajiem traucējumiem – galaktozes nepanesamību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju – šīs zāles nav ieteicams lietot.
* Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### **Farmakodinamiskā mijiedarbība**

Nebivolols

Minētā mijiedarbība attiecas uz beta blokatoriem kopumā.

##### Nav ieteicamas kombinācijas

*I klases antiaritmiskie līdzekļi (hinidīns, hidrohinidīns, cibenzolīns, flekainīds, dizopiramīds, lidokaīns, meksiletīns, propafenons):* var pastiprināties to iedarbība uz atrioventrikulārās pārvades laiku, kā arī negatīvā inotropā iedarbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Verapamila/diltiazema tipa kalcija antagonisti*: negatīva ietekme uz kontraktilitāti un atrioventrikulāro vadīšanu. Intravenoza verapamila ievadīšana pacientiem, kuri tiek ārstēti ar beta blokatoriem, var izraisīt nopietnu hipotensiju un atrioventrikulāro blokādi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Centrālas darbības antihipertensīvie līdzekļi (klonidīns, guanfacīns, moksonidīns, metildopa, rilmenidīns):* vienlaicīga centrālas darbības antihipertensīvo līdzekļu lietošana var pastiprināt sirds mazspējas simptomus, samazinoties centrālajam simpātiskajam tonusam (sirdsdarbības palēnināšanās un sirds izsviedes samazināšanās, vazodilatācija) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēkšņa centrālas darbības antihipertensīvo līdzekļu lietošanas pārtraukšana, īpaši pirms beta blokatora lietošanas pārtraukšanas, var palielināt “rikošeta hipertensijas” risku.

###### Uzmanīgi lietojamas kombinācijas

*III klases antiaritmiskie līdzekļi (amiodarons):* var palielināties ietekme uz atrioventrikulāro vadīšanas laiku.

*Anestēzijas līdzekļi – halogenētie ogļūdeņraži*: beta blokatoru un narkozes līdzekļu vienlaicīga lietošana var nomākt reflektoro tahikardiju un palielināt hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vispārējs ieteikums ir pēkšņi nepārtraukt ārstēšanu ar beta blokatoriem. Anesteziologam jāzina, ka pacients lieto Nebilet Plus.

*Insulīns un perorālie pretdiabēta līdzekļi*: lai gan nebivolols neietekmē glikozes līmeni asinīs, vienlaicīga lietošana var maskēt dažus hipoglikēmijas simptomus (sirdsklauves, tahikardiju).

*Baklofēns (miorelaksants) un amifostīns (papildlīdzeklis, ārstējot ar antineoplastiskiem preparātiem)*: lietojot vienlaikus ar antihipertensīviem līdzekļiem, iespējama pastiprināta asinsspiediena pazemināšanās, tādēļ atbilstoši jāpielāgo antihipertensīvo līdzekļu deva.

###### Piesardzīgi lietojamas kombinācijas

*Sirds glikozīdi*:vienlaicīga lietošana var paildzināt atrioventrikulārās pārvades laiku. Nebivolola klīniskajos pētījumos nav konstatētas klīniskas šīs mijiedarbības pazīmes. Nebivolols neietekmē digoksīna farmakokinētiku.

*Dihidropiridīna tipa kalcija antagonisti (amlodipīns, felodipīns, lacidipīns, nifedipīns, nikardipīns, nimodipīns, nitrendipīns):* vienlaicīga lietošana var palielināt hipotensijas risku, kā arī nevar izslēgt turpmākas miokarda funkcijas pavājināšanos pacientiem ar sirds mazspēju.

*Antipsihotiskie līdzekļi, antidepresanti (tricikliskie antidepresanti, barbiturāti un fenotiazīni):* vienlaikus lietošana var pastiprināt beta blokatoru hipotensīvo efektu (papildinoša iedarbība).

*Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL):* nav nekādas ietekmes uz nebivolola hipotensīvo darbību.

*Simpatomimētiskie līdzekļi* vienlaicīgas lietošanas gadījumā var darboties pretēji beta adrenoreceptoru blokatoru darbībai. Beta adrenerģiskie līdzekļi var novest pie simpatomimētisko līdzekļu (kam ir gan alfa, gan beta adrenerģiskie efekti) alfa adrenerģiskas aktivitātes (hipertensijas, smagas bradikardijas un sirds blokādes risks).

## Hidrohlortiazīds

## Ar hidrohlortiazīdu iespējami saistītā mijiedarbība

###### Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

### *Litijs:* tiazīdi samazina litija nieru klīrensu un tāpēc var palielināties litija, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar hidrohlortiazīdu, toksiskuma risks. Tādēļ Nebilet Plus un litija lietošana kombinācijā nav ieteicama. Ja jālieto šī kombinācija, ieteicams uzmanīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

### *Kālija līmeni ietekmējošas zāles:* hidrohlortiazīda kāliju izvadošo darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu) var pastiprināt citu zāļu, kas izraisa kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, kāliju izvadošu diurētisku līdzekļu, caurejas līdzekļu, kortikosteroīdu, AKTH, amfotericīna, karbenoksolona, G penicilīna nātrija sāls un salicilskābes atvasinājumu), vienlaicīga lietošana. Tāpēc šāda vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

###### Vienlaikus jālieto piesardzīgi

*Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL):* NPL (piemēram, acetilsalicilskābe (> 3 g dienā), COX-2 inhibitori un neselektīvie NPL) var mazināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu antihipertensīvo darbību.

*Kalcija sāļi:* tiazīdi var izraisīt kalcija līmeņa paaugstināšanos asins serumā, jo tiek samazināta kalcija izvadīšanās no organisma. Ja pacientam jālieto kalciju saturoši uztura bagātinātāji, tad regulāri jāpārbauda kalcija līmenis asinīs un atbilstoši jāpielāgo kalcija preparāta deva.

*Sirds glikozīdi:* tiazīdu izraisīta hipokaliēmija vai hipomagniēmija var veicināt sirds glikozīdu izraisītas sirds aritmijas rašanos.

Zāles, kas ietekmē kālija līmeni serumā: Nebilet Plus lietojot kopā ar zālēm, kas ietekmē kālija līmeni serumā (piemēram, sirds glikozīdi un antiaritmiskie līdzekļi), un ar tālāk minētajām kambaru tahikardiju izraisošajām zālēm (tostarp dažiem antiaritmiskiem līdzekļiem), ieteicama periodiska kālija līmeņa kontrole serumā un EKG kontrole, jo hipokaliēmija ir kambaru tahikardijas predisponējošais faktors:

* Ia klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, hinidīns, hidrohinidīns, dizopiramīds);
* III klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, amiodarons, sotalols, dofetilīds, ibutilīds);
* daži antipsihotiskie līdzekļi (piemēram, tioridazīns, hlorpromazīns, levomepromazīns, trifluorperazīns, ciamemazīns, sulpirīds, sultoprīds, amisulprīds, tiaprīds, pimozīds, haloperidols, droperidols);
* citi (piemēram, bepridils, cisaprīds, difemanils, eritromicīns i.v., halofantrīns, mizolastīns, pentamidīns, sparfloksacīns, terfenadīns, vinkamīns i.v.).

*Nedepolarizējošie miorelaksanti (piemēram, tubokurarīns):* hidrohlortiazīds var pastiprināt nedepolarizējošo miorelaksantu iedarbību.

*Pretdiabēta līdzekļi (perorālie līdzekļi un insulīns):* ārstēšana ar tiazīdiem var iespaidot glikozes toleranci. Var būt jāpielāgo pretdiabēta zāļu deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metformīns lietojams piesardzīgi, jo pastāv ar hidrohlortiazīda lietošanu saistītās iespējamās nieru mazspējas izraisītas laktacidozes risks.

Beta blokatori un diazoksīds: Tiazīdi var pastiprināt beta blokatoru un diazoksīda hiperglikemizējošo darbību.

*Kateholamīni (piemēram, noradrenalīns):* var pavājināties kateholamīnu iedarbība.

*Podagras ārstēšanai izmantojamās zāles (probenecīds, sulfīnpirazons un allopurinols):* var būt nepieciešama urikozūrisko zāļu devas pielāgošana, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Nepieciešamības gadījumā probenecīda vai sulfīnpirazona deva var būt jāpalielina. Vienlaicīga tiazīda lietošana var palielināt alerģisku reakciju rašanās biežumu pret allopurinolu.

*Amantadīns:* tiazīdi var palielināt amantadīna izraisīto blakusparādību risku.

*Salicilāti:* lielu salicilātu devu lietošanas gadījumā hidrohlortiazīds var pastiprināt salicilātu toksisko iedarbību uz centrālo nervu sistēmu.

*Ciklosporīns:* vienlaicīga ārstēšana ar ciklosporīnu var palielināt hiperurikēmijas un podagras komplikāciju risku.

*Jodu saturošas kontrastvielas:* diurētisko līdzekļu izraisītas dehidratācijas gadījumā ir paaugstināts akūtas nieru mazspējas risks, it īpaši, ja jodu saturoši produkti lietoti lielās devās. Pacientiem pirms jodu saturošu kontrastvielu lietošanas ir jāveic rehidratācijas terapija.

Ar nebivololu un hidrohlortiazīdu saistīta iespējamā mijiedarbība

###### Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāņem vērā

*Citi antihipertensīvie līdzekļi:* asinsspiedienu pazeminošā darbība var pastiprināties citu antihipertensīvo līdzekļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

Antipsihotiskie līdzekļi, tricikliskie antidepresanti, barbiturāti, narkotiskie līdzekļi un alkohols: vienlaikus lietojot ar Nebilet Plus, var pastiprināties hipotensīvā iedarbība un/vai rasties ortostatiskā hipotensija.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Nebivolols

Nebivolola metabolismā piedalās CYP2D6 izoenzīms, tāpēc šā enzīma inhibitoru, īpaši paroksetīna, fluoksetīna, tioridazīna un hinidīna vienlaikus lietošana var paaugstināt nebivolola līmeni plazmā, kas saistās ar palielinātu izteiktas bradikardijas un blakusparādību risku.

Cimetidīna vienlaikus lietošana paaugstināja nebivolola līmeni plazmā, nemainot tā klīnisko iedarbību. Ranitidīna vienlaikus lietošana neietekmēja nebivolola farmakokinētiku. Ja Nebilet Plus lieto ēšanas laikā un antacīdo līdzekli starp ēdienreizēm, abus preparātus var ordinēt vienlaikus.

Nebivolola kombinēšana ar nikardipīnu nedaudz palielināja abu zāļu koncentrāciju plazmā, nemainot to klīnisko iedarbību. Alkohola, furosemīda vai hidrohlortiazīda un nebivolola vienlaikus lietošana neietekmēja nebivolola farmakokinētiku. Nebivolols neietekmē varfarīna farmakokinētiku un farmakodinamiku.

#### Hidrohlortiazīds

Anjonu apmaiņas sveķu (piemēram, *kolestiramīna un kolestipola sveķu*) klātbūtnē ir traucēta hidrohlortiazīda uzsūkšanās.

*Citotoksiskie līdzekļi:* vienlaicīgi lietojot hidrohlortiazīdu un citotoksiskos līdzekļus (piemēram, *ciklofosfamīdu, fluoruracilu, metotreksātu)*, paredzama pastiprināta toksiska iedarbība uz kaulu smadzenēm (it īpaši granulocitopēnija).

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Nav informācijas par Nebilet Plus lietošanas pieredzi grūtniecēm. Dati par Nebilet Plus katru aktīvo vielu atsevišķi, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem, nav pietiekami, lai noteiktu nebivolola un hidrohlortiazīda kombinācijas ietekmi uz reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nebivolols

Lai noteiktu iespējamu nebivolola kaitīgu ietekmi, nav pietiekami daudz informācijas par tā lietošanu grūtniecības laikā cilvēkam. Nebivolola farmakoloģiskā iedarbība var izraisīt kaitīgu ietekmi uz grūtniecību un/vai augli, vai jaundzimušo. Beta adrenoreceptoru blokatori pasliktina placentas apasiņošanu, kas var izraisīt augļa attīstības aizkavēšanos, intrauterīnu augļa bojāeju, spontānu abortu vai priekšlaicīgas dzemdības. Auglim un jaundzimušajam turklāt iespējamas blakusparādības (piemēram, hipoglikēmija un bradikardija). Ja ārstēšana ar beta adrenoreceptoru blokatoriem ir nepieciešama, tad vēlams labāk lietot beta1 - selektīvos adrenoreceptoru blokatorus.

Nebivololu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūta nepieciešamība. Ja ārstēšana ar nebivololu tiek uzskatīta par nepieciešamu, tad ir jānovēro dzemdes-placentas asins plūsma un augļa augšana. Gadījumā, ja novēro kaitīgu ietekmi uz grūtniecību vai augli, ir jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas. Jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro**.** Parasti pirmajās 3 dienās ir sagaidāmi hipoglikēmijas simptomi un bradikardija.

Hidrohlortiazīds

Ir maz pieredzes par hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā, īpaši pirmajā trimestrī. Ar dzīvniekiem veikto pētījumu dati ir nepietiekami.

Hidrohlortiazīds šķērso placentu. Ņemot vērā hidrohlortiazīda farmakoloģisko darbības mehānismu, tā lietošana 2. un 3. trimestrī var pavājināt augļa-placentas apasiņošanu un izraisīt traucējumus auglim un jaundzimušajam, piemēram, dzelti, elektrolītu līdzsvara traucējumus un trombocitopēniju.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas un preeklampsijas ārstēšanai, jo pastāv samazināta plazmas tilpuma un placentas hipoperfūzijas risks bez labvēlīgas ietekmes uz slimības gaitu.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot esenciālas hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņemot retus gadījumus, kad citu terapiju nevar izmantot.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nebivolols izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem noskaidrots, ka tas izdalās pienā. Vairums beta blokatoru, īpaši lipofīlie savienojumi, piemēram, nebivolols un tā aktīvie metabolīti, izdalās mātes pienā, kaut gan daudzums var būt mainīgs.

Hidrohlortiazīds nelielā daudzumā izdalās mātes pienā cilvēkam. Lielas tiazīdu devas izraisa intensīvu diurēzi, kā dēļ var tikt nomākta piena sekrēcija, tāpēc Nebilet Plus lietošana zīdīšanas laikā nav ieteicama. Ja zīdīšanas laikā tiek lietots Nebilet Plus, tad devai jābūt pēc iespējas mazākai.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Par Nebilet Plus ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti pētījumi. Vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāatceras, ka atsevišķos gadījumos, lietojot antihipertensīvos līdzekļus, iespējams reibonis un nogurums.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Nevēlamās blakusparādības minētas katrai aktīvajai vielai atsevišķi.

#### Nebivolols

Tabulā norādītas saistībā ar nebivololu novērotās blakusparādības (vairumā gadījumu vieglas vai vidēji smagas), sadalot tās pa orgānu sistēmām un pēc sastopamības biežuma.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ORGĀNU SISTĒMA | Bieži sastopamas blakusparādības  (>1/100 līdz <1/10) | Retāk sastopamas blakusparādības  (>1/1000 līdz <1/100) | Ļoti reti sastopamas blakusparādības (<1/10000) | Biežums nav zināms |
| Imūnās sistēmas traucējumi |  |  |  | Angioedēma, paaugstināta jutība |
| Psihiskie traucējumi |  | Murgi, depresija |  |  |
| Nervu sistēmas traucējumi | Galvassāpes, reibonis, parestēzija |  | Ģībonis |  |
| Acu slimības |  | Redzes traucējumi |  |  |
| Sirds funkcijas traucējumi |  | Bradikardija, sirds mazspēja, palēnināta AV vadīšana/AV blokāde |  |  |
| Asinsrites sistēmas traucējumi |  | Hipotensija, mijklibošana (pastiprināta) |  |  |
| Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības | Aizdusa | Bronhospazmas |  |  |
| Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi | Aizcietējums, slikta dūša, caureja | Dispepsija, meteorisms, vemšana |  |  |
| Ādas un zemādas audu bojājumi |  | Nieze, eritematozi izsitumi | Psoriāzes paasinājums | Nātrene |
| Reproduktīvās sistēmas un krūts dziedzera slimības |  | Impotence |  |  |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas zāļu ievadīšanas vietā | Nogurums, tūska |  |  |  |

Lietojot dažus beta adrenerģiskus antagonistus, novērotas arī šādas blakusparādības: halucinācijas, psihoze, apjukums, aukstas/cianotiskas ekstremitātes, Reino fenomens, sausuma sajūta acīs un praktolola tipa toksiska ietekme uz acīm, gļotādu, ādu.

## Hidrohlortiazīds

Tikai hidrohlortiazīda lietošanas gadījumā ziņots par šādām blakusparādībām.

Labdabīgi, ļaundabīgi un nezināmas etioloģijas audzēji (ieskaitot cistas un polipus).

Biežums “nav zināmi”: nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma).

*Nemelanomas ādas vēzis:* pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi: leikopēnija, neitropēnija, agranulocitoze, trombocitopēnija, aplastiskā anēmija, hemolītiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums.

*Imūnās sistēmas traucējumi:* anafilaktiskas reakcijas.

Metabolisma un barošanās traucējumi: anoreksija, dehidratācija, podagra, cukura diabēts, metabola alkaloze, paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs, elektrolītu līdzsvara traucējumi (tostarp hiponatriēmija, hipokaliēmija, hipomagnēmija, hipohlorēmija un hiperkalcēmija),

hiperglikēmija, paaugstināts amilāzes līmenis serumā.

Psihiskie traucējumi: apātija, apjukums, depresija, nervozitāte, nemiers, miega traucējumi.

*Nervu sistēmas traucējumi:* konvulsijas, apziņas nomākums, koma, galvassāpes, reibonis, parestēzija, parēze.

*Acu bojājumi*

Biežums “nav zināmi”: dzīslenes izsvīdums, akūta miopija, akūta slēgta kakta glaukoma.

Ksantopsija, neskaidra redze, miopija (pastiprināta), samazināta asaru izdalīšanās.

*Ausu un labirinta bojājumi:* vertigo.

*Sirds funkcijas traucējumi:* sirds aritmijas, sirdsklauves.

*Asinsrites sistēmas traucējumi:* ortostatiska hipotensija, tromboze, embolija, šoks.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības: respirators distress, pneimonīts, intersticiāla plaušu slimība, plaušu tūska.

Biežums “ļoti reti”: akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi:* sausuma sajūta mutē, slikta dūša, vemšana, diskomforts kuņģa apvidū, caureja, aizcietējums, sāpes vēderā, paralītisks ileuss, meteorisms, sialadenīts, pankreatīts.

*Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:* holestātiska dzelte, holecistīts.

Ādas un zemādas audu bojājumi: pruritus, purpura, nātrene, fotosensitivitātes reakcijas, izsitumi, sistēmiska sarkanā vilkēde (ādas forma), nekrotizējošs vaskulīts, toksiska epidermāla nekrolīze.

*Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:* muskuļu spazmas, muskuļu sāpes.

*Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:* nieru darbības traucējumi, akūta nieru mazspēja, intersticiāls nefrīts, glikozūrija.

*Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts dziedzera slimības:* erektīlā disfunkcija.

*Vispārēji traucējumi un reakcijas zāļu ievadīšanas vietā:* vājums, drudzis, nogurums, slāpes.

*Izmeklējumi:* izmaiņas elektrokardiogrammā, paaugstināts holesterīna un/vai triglicerīdu līmenis asinīs.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.   
Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv/../?id=613&sa=613&top=3).

**4.9. Pārdozēšana**

*Simptomi*

Par nebivolola pārdozēšanu datu nav. Beta blokatoru pārdozēšanas simptomi ir bradikardija, hipotensija, bronhospazmas un akūta sirds mazspēja.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana ir saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmiju, hipohlorēmiju, hiponatriēmiju) un dehidratāciju pārmērīgās diurēzes dēļ. Biežāk vērojamās pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmija var izraisīt muskuļu spazmas un/vai pastiprināt sirds aritmijas, kas saistītas ar vienlaicīgu sirds glikozīdu vai noteiktu antiaritmisko līdzekļu lietošanu.

*Ārstēšana*

Pārdozēšanas vai paaugstinātas jutības gadījumā pacients būtu pastāvīgi jānovēro un jāārstē intensīvās terapijas nodaļā. Jākontrolē glikozes līmenis asinīs. Regulāri jāpārbauda elektrolītu un kreatinīna līmenis asinīs. Kuņģī un zarnu traktā vēl palikušā preparāta uzsūkšanos var novērst ar kuņģa skalošanu un aktivētās ogles vai caurejas līdzekļa lietošanu. Varētu būt nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija. Bradikardija vai paaugstināta *n. vagus* tonusa izpausmes jāārstē ar atropīnu vai metilatropīnu. Hipotensija un šoks jāārstē ar asins plazmas vai plazmas aizstājēju ievadīšanu un nepieciešamības gadījumā ar kateholamīniem. Jāatjauno elektrolītu līdzsvars. Beta bloķējošo darbību var novērst, lēni intravenozi ievadot izoprenalīna hidrohlorīdu, sākot ar vidēji 5 μg/min, vai dobutamīnu, sākot ar 2,5 μg/min, līdz sasniegts vēlamais efekts. Neefektivitātes gadījumos izoprenalīnu var kombinēt ar dopamīnu. Ja arī šādi nevar sasniegt vēlamo efektu, var apsvērt 50 – 100 μg/kg i.v. glikagona ievadīšanu. Nepieciešamības gadījumā injekcija jāatkārto vienas stundas laikā, ja nepieciešams, i.v. infūzijas veidā ievadot 70 μg/kg/h glikagona. Ārkārtējos gadījumos, kad bradikardiju nevar novērst ar zālēm, jāizmanto kardiostimulators.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvi beta adrenoreceptoru blokatori un tiazīdi.

ATĶ kods: C07BB12

Nebilet Plus ir selektīva beta adrenoreceptoru blokatora nebivolola un tiazīdu grupas diurētiska līdzekļa hidrohlortiazīda kombinācija. Šo sastāvdaļu kombinācijai ir papildinoša antihipertensīva iedarbība, kas pazemina asinsspiedienu vairāk nekā katra sastāvdaļa atsevišķi.

Nebivolols ir divu enantiomēru – SRRR nebivolola (jeb D–nebivolola) un RSSS–nebivolola (jeb L–nebivolola) – racēmisks maisījums. Tas apvieno divējādu farmakoloģisko darbību:

* tas ir konkurējošs un selektīvs beta receptoru antagonists: šo iedarbību izraisa SRRR enantiomērs (D–enantiomērs);
* tam piemīt viegli izteiktas asinsvadus paplašinošas īpašības, kas rodas slāpekļa oksīda/L–arginīna mijiedarbības dēļ.

Nebivolola vienreizējas un atkārtotas devas palēnina sirdsdarbību un pazemina asinsspiedienu miera stāvoklī un slodzes laikā gan pacientiem ar normālu, gan ar paaugstinātu asinsspiedienu. Ilgstošas ārstēšanas gadījumā antihipertensīvais efekts saglabājas.

Nebivolols terapeitiskās devās neizraisa alfa adrenerģisko antagonismu.

Īslaicīgas un ilgstošas nebivolola terapijas laikā pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu pazeminās sistēmiskā asinsvadu pretestība. Neskatoties uz sirdsdarbības palēnināšanos, palielinātā sirds kontrakcijas spēka dēļ sirds izsviedes mazināšanās miera stāvoklī un slodzes laikā var nebūt izteikta. Šo hemodinamikas atšķirību, salīdzinājumā ar citiem beta1 receptoru antagonistiem, klīniskā nozīme nav pilnībā noskaidrota.

Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu nebivolols pastiprina NO izraisīto asinsvadu atbildes reakciju pret acetilholīnu (ACh), kas ir pavājināta pacientiem ar endotēlija disfunkciju.

*In vitro* un *in vivo* eksperimenti ar dzīvniekiem pierādījuši, ka nebivololam nepiemīt iekšēja simpatomimētiskā aktivitāte.

*In vitro* un *in vivo* eksperimenti ar dzīvniekiem pierādījuši, ka farmakoloģiskās devās nebivololam nepiemīt membrānas stabilizējoša darbība.

Veseliem brīvprātīgajiem nebivolols būtiski neietekmē maksimālo slodzes jaudu un izturību.

Hidrohlortiazīds ir tiazīdu grupas diurētisks līdzeklis. Tiazīdi ietekmē elektrolītu reabsorbcijas mehānismu nieru kanāliņos, aptuveni vienādā daudzumā palielinot gan nātrija, gan hlorīdu izvadi. Hidrohlortiazīda diurētiskā darbība samazina asins plazmas tilpumu, palielina asins plazmas renīna aktivitāti un palielina aldosterona veidošanos ar sekojošu kālija un bikarbonātu izvadīšanu urīnā, kā arī samazina kālija daudzumu asins serumā. Hidrohlortiazīda lietošanas gadījumā diurēze sākas aptuveni pēc 2 stundām un maksimālā iedarbība ir 4 stundas pēc devas ieņemšanas, darbība ilgst aptuveni 6 – 12 stundas.

Nemelanomas ādas vēzis: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem. Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva ≥50 000 mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR – odds ratio*) 1,29 (95% TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95% TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo šūnu gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaņoti ar 63 067 populācijas kontrolēm, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95% TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu (~25 000 mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas (~100 000 mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Nebivolols un hidrohlortiazīds, ja tos lieto vienlaikus, neietekmē viens otra biopieejamību. Šo aktīvo vielu kombinācija vienā tabletē ir bioekvivalenta vienlaicīgai katras aktīvās vielas monopreparāta lietošanai.

#### Nebivolols

# Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas abi nebivolola enantiomēri ātri uzsūcas. Nebivolola uzsūkšanos neietekmē uztura uzņemšana; nebivololu var lietot gan ēšanas laikā, gan starp ēdienreizēm.

Iekšķīgi lietota nebivolola bioloģiskā pieejamība vidēji ir 12% cilvēkiem ar ātru metabolismu (ātrajiem metabolizētājiem) un gandrīz pilnīga cilvēkiem ar lēnu metabolismu (lēnajiem metabolizētājiem). Lietojot pastāvīgi un vienādas devas, nemainīta nebivolola maksimālā koncentrācija plazmā lēnajiem metabolizētājiem ir aptuveni 23 reizes lielāka nekā ātrajiem metabolizētājiem. Nosakot nemainītu aktīvo vielu kopā ar aktīvajiem metabolītiem, maksimālā koncentrācija plazmā atšķiras 1,3 – 1,4 reizes. Metabolisma ātruma atšķirību dēļ Nebilet Plus deva vienmēr jāpielāgo pacienta individuālai nepieciešamībai, tādēļ lēnajiem metabolizētājiem varētu būt nepieciešama mazāka deva.

Koncentrācija plazmā ir proporcionāla devai, t.i., no 1 līdz 30 mg. Vecums neietekmē nebivolola farmakokinētiku.

*Izkliede*

Plazmā abi nebivolola enantiomēri tiek saistīti pārsvarā ar albumīniem. 98,1% SRRR nebivolola un 97,9% RSSS nebivolola saistās ar plazmas olbaltumiem.

*Biotransformācija*

Nebivolols tiek plaši metabolizēts, daļēji par aktīviem hidroksimetabolītiem. Nebivolols tiek metabolizēts alicikliskās un aromātiskās hidroksilēšanās, N–dealkilēšanās un glikuronidēšanās ceļā, veidojas arī hidroksimetabolītu glikuronīdi. Nebivolola metabolizēšanos aromātiskās hidroksilēšanās ceļā ietekmē no CYP2D6 atkarīgs ģenētiski noteikts oksidatīvais polimorfisms.

*Eliminācija*

Ātrajiem metabolizētājiem nebivolola enantiomēru eliminācijas pusperiods vidēji ir 10 stundas. Lēnajiem metabolizētājiem tas ir 3 – 5 reizes ilgāks. Ātrajiem metabolizētājiem RSSS enantiomēra līmenis plazmā ir nedaudz augstāks nekā SRRR enantiomēra līmenis. Lēnajiem metabolizētājiem šī atšķirība ir lielāka. Ātrajiem metabolizētājiem abu enantiomēru hidroksimetabolītu eliminācijas pusperiods vidēji ir 24 stundas, lēnajiem metabolizētājiem – aptuveni divreiz lielāks.

Vairumam pacientu (ātrajiem metabolizētājiem) stabils nebivolola līmenis plazmā tiek sasniegts 24 stundās, hidroksimetabolītu līmenis – dažās dienās.

Vienu nedēļu pēc ievadīšanas 38% devas tiek izvadīti ar urīnu un 48% ar izkārnījumiem. Nemainīta nebivolola veidā urīnā izdalās mazāk nekā 0,5% lietotās devas.

#### Hidrohlortiazīds

*Uzsūkšanās*

Pēc iekšķīgas lietošanas hidrohlortiazīds labi uzsūcas organismā (65 – 75%). Tā koncentrācija plazmā lineāri atbilst ieņemtajai devai. Hidrohlortiazīda absorbcija nav atkarīga no tā kustības ātruma zarnās, t.i., tā nepalielinās, ja zarnu satura kustības ātrums samazinās, piemēram, zāles lietojot ēšanas laikā. 24 stundas novērojot aktīvās vielas līmeni plazmā, tika konstatēts, ka pusperiods plazmā mainās no 5,6 līdz 14,8 stundām un ka maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 – 5 h laikā pēc zāļu ieņemšanas.

*Izkliede*

68% hidrohlortiazīda saistās ar plazmas olbaltumiem, šķietamais izkliedes tilpums ir 0,83 – 1,14 l/kg. Hidrohlortiazīds šķērso placentāro barjeru, bet ne hematoencefālisko barjeru.

*Biotransformācija*

Hidrohlortiazīds cilvēka organismā metabolizējas ļoti vāji un tiek izvadīts gandrīz tikai nemainītas aktīvās vielas veidā urīnā.

*Eliminācija*

Hidrohlortiazīds izvadās galvenokārt caur nierēm. 3 – 6 stundas pēc zāļu iekšķīgas lietošanas urīnā ir vairāk kā 95% hidrohlortiazīda neizmainītā veidā. Pacientiem ar nieru slimību hidrohlortiazīda koncentrācija plazmā paaugstinās un eliminācijas pusperiods pagarinās.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par katras aktīvās vielas farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu nebivolola un hidrohlortiazīda kombinācijas risku cilvēkam.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Polisorbāts 80 (E433)

Hipromeloze (E464)

Laktozes monohidrāts

Kukurūzas ciete

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Mikrokristāliskā celuloze (E460(i))

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)

Magnija stearāts (E470b)

#### Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)

Mikrokristāliskā celuloze (E460(i))

I tipa makrogola 40 stearāts (E431)

Titāna dioksīds (E 171)

Karmīns (karmīnskābes alumīnija laka, E120)

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Tabletes iepakotas blisteros (PP/COK/PP/Al folijas blisteri).

Iepakojumā ir 7, 14, 28, 30, 56 vai 90 apvalkoto tablešu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare L-1611 Luxembourg

Luksemburga

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

09-0075

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2009. gada 3. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 9. janvāris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

12/2021