

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Co-Nebilet 5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta zdravila Co-Nebilet vsebuje 5 mg nebivolola (kot nebivololijevega klorida: 2,5 mg SRRR-nebivolola ali d-nebivolola in 2,5 mg RSSS-nebivolola ali l-nebivolola) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 129,25 mg laktoze (glejte poglavje 4.4).  
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

Co-Nebilet 5 mg/12,5 mg: skoraj rožnate, okrogle, rahlo bikonveksne filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani reliefno oznako "5/12.5" in na drugi strani zarezo.  
Zareza je namenjena le za prelamljanje, ki bolniku olajša požiranje, ne za delitev tablete na enaka odmerka.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1. Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Fiksna kombinacija Co-Nebilet 5 mg/12,5 mg je indicirana za bolnike, ki imajo krvni tlak ustrezno urejen med sočasno uporabo 5 mg nebivolola in 12,5 mg hidroklorotiazida.

### 4.2. Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Zdravilo Co-Nebilet 5 mg/12,5 mg je indicirano za bolnike, ki imajo krvni tlak potrjeno ustrezno urejen med sočasno uporabo 5 mg nebivolola in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Odmerek je ena tableta (5 mg/12,5 mg) na dan; po možnosti naj se ga vzame vsak dan ob istem času.

##### *Bolniki z insuficienco ledvic*

Bolniki s hudo insuficienco ledvic ne smejo dobiti zdravila Co-Nebilet (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

##### *Bolniki z insuficienco jeter*

Podatkov o bolnikih z insuficienco jeter ali okvarjenim delovanjem jeter je malo. Zato je uporaba zdravila Co-Nebilet pri teh bolnikih kontraindicirana.

##### *Starejši*

Zaradi omejenih izkušenj sta pri bolnikih, starejših od 75 let, potrebna previdnost in natančen nadzor.

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Co-Nebilet pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Zato uporaba pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

### Način uporabe

Peroralna uporaba.

Bolnik lahko tablete vzame ob jedi.

## **4.3. Kontraindikacije**

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- preobčutljivost na druge sulfonamidne snovi (hidroklorotiazid je namreč sulfonamidno zdravilo)
- insuficienca jeter ali okvarjeno delovanje jeter
- anurija, huda insuficienca ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min)
- akutno srčno popuščanje, kardiogeni šok ali obdobja dekompenziranega srčnega popuščanja, ki zahtevajo intravensko inotropno zdravljenje
- bolezen sinusnega vozla, vključno s sinoatrijskim blokom
- atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje (brez spodbujevalnika)
- bradikardija (srčni utrip < 60/min pred začetkom zdravljenja)
- hipotenzija (sistolčni krvni tlak < 90 mmHg)
- hude motnje perifernega krvnega obtoka
- anamneza bronhospazma ali bronhialne astme
- nezdravljen feokromocitom
- metabolična acidoza
- refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija, hiponatriemija in simptomatska hiperurikemija.

## **4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Vsa spodaj navedena opozorila za vsako posamezno sestavino veljajo tudi za fiksno kombinacijo Co-Nebilet. Glejte tudi poglavje 4.8.

### Nebivolol

Naslednja opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za antagonist adrenergičnih receptorjev beta na splošno.

- *Anestezija:* Vzdrževanje beta-blokade zmanjšuje tveganje za motnje srčnega ritma med indukcijo in intubacijo. Če se beta-blokado med pripravo na operacijo prekine, je treba antagonist adrenergičnih receptorjev beta opustiti vsaj 24 ur prej. Previdnost je potrebna pri določenih anestetikih, ki povzročajo depresijo miokarda. Bolnika je mogoče z intravensko uporabo atropina zaščititi pred vaginalno reakcijo.
- *Srčne in žilne bolezni:* Na splošno antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ni dovoljeno uporabljati pri bolnikih z nezdravljenim kongestivnim srčnim popuščanjem, če bolnikovo stanje ni stabilizirano. Pri bolnikih z ishemično boleznijo srca je treba zdravljenje z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta opustiti postopoma, tj. v 1 do 2 tednih. Če je treba, morate hkrati uvesti nadomestno zdravljenje za preprečitev poslabšanja angine pectoris. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko izzovejo bradikardijo: če srčna frekvenca v mirovanju pade pod 50 do 55/min in/ali ima bolnik simptome, ki nakazujejo bradikardijo, je treba odmerek zmanjšati. Antagoniste adrenergičnih receptorjev beta je treba uporabljati previdno: pri bolnikih z motnjami perifernega krvnega obtoka (Raynaudova bolezen ali sindrom, intermitentna klavdikacija), ker se te bolezni lahko poslabšajo, pri bolnikih z atrioventrikularnim blokom prve stopnje, ker blokatorji beta podaljšajo čas prevajanja,

pri bolnikih s Prinzmetalovo angino pectoris zaradi neoponirane vazokonstrikcije koronarnih arterij prek receptorjev alfa: beta-adrenergični antagonisti lahko povečajo število in trajanje napadov angine pectoris.

Na splošno nebivolola ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z antagonisti kalcijevih kanalčkov verapamilskega in diltiazemskega tipa, antiaritmiki I. skupine in centralno delujočimi antihipertenzivi. Za podrobnosti glejte poglavje 4.5.

- *Presnovne/endokrinološke bolezni:* Nebivolol ne vpliva na koncentracijo glukoze pri sladkornih bolnikih. Kljub temu je pri sladkornih bolnikih potrebna previdnost, kajti nebivolol lahko prikrrije določene simptome hipoglikemije (tahikardijo, palpitanje). Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrrijejo tahikardne simptome pri hipertiroidizmu. Nenadna odtegnitev lahko simptome stopnjuje.
- *Bolezni dihal:* Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo je treba antagoniste adrenergičnih receptorjev beta uporabljati previdno, ker lahko poslabšajo strikcijo dihalnih poti.
- *Drugo:* Bolniki z anamnezo luskavice smejo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta dobiti le po natančnem razmisleku. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo občutljivost za alergene in izrazitost anafilaktičnih reakcij.

#### Hidroklorotiazid

- *Okvara ledvic:* Polno korist tiazidnih diuretikov je mogoče doseči le, če delovanje ledvic ni okrnjeno. Bolnikom z boleznijo ledvic lahko tiazidi povečajo azotemijo. Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic se lahko pojavijo kumulativni učinki te zdravilne učinkovine. V primeru napredujoče okvare ledvic, ki se kaže z naraščanjem nebeljakovinskega dušika, je treba zdravljenje znova natančno pretehtati. V poštevek pride prenehanje zdravljenja z diuretikom.
- *Presnovni in endokrini učinki:* Zdravljenje s tiazidi lahko poslabša toleranco za glukozo. Potrebna je lahko prilagoditev odmerkov insulina ali peroralnih antidiabetikov (glejte poglavje 4.5). Prikrita sladkorna bolezen lahko postane med zdravljenjem s tiazidi očitna. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki je opisano zvišanje koncentracije holesterola in trigliceridov. Zdravljenje s tiazidi lahko nekaterim bolnikom sproži hiperurikemijo in/ali protin.
- *Neravnovesje elektrolitov:* V ustreznih presledkih je treba občasno kontrolirati elektrolite v serumu, tako kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike. Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo neravnovesje tekočine ali elektrolitov (hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Opozorilni znaki neravnovesja tekočin ali elektrolitov so suhost ust, žeja, šibkost, letargija, zaspanost, nemir, mišične bolečine ali krči, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, npr. navzea ali bruhanje. Tveganje za hipokaliemijo je največje pri bolnikih s cirozo jeter, bolnikih, ki se jim pojavi hitra diureza, bolnikih, ki ne uživajo dovolj elektrolitov, in tistih, ki sočasno dobivajo kortikosteroide ali ACTH (glejte poglavje 4.5). V primeru hipokaliemije je tveganje posebno veliko pri bolnikih z dolgim sindromom QT, naj bo kongenitalen ali iatrogen. Hipokaliemija poveča kardiotskične učinke digitalisnih glikozidov in tveganje za motnje srčnega ritma. Pogostejše kontrole kalija v plazmi so potrebne pri bolnikih z velikim tveganjem za hipokaliemijo; kontrole je treba začeti v tednu dni po uvedbi zdravljenja. Edematoznim bolnikom se lahko v vročem vremenu pojavi dilucijska hiponatriemija. Pomanjkanje klorida je praviloma blago in po navadi ne zahteva zdravljenja. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija v urinu in lahko povzročijo intermitentno in rahlo zvišanje kalcija v serumu, ne da bi imel bolnik kakšne znane motnje presnove kalcija. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred preiskavo paratiroidnega delovanja je treba uporabo tiazidov prekiniti.

Tiazidi povečajo izločanje magnezija v urinu; posledica je lahko hipomagnezija.

- *Eritematozni lupus*: Med uporabo tiazidov je opisano poslabšanje ali aktiviranje sistemskega eritematoznega lupusa.
- *Protidopinški test*: Hidroklorotiazid v tem zdravilu lahko povzroči pozitiven rezultat analize na protidopinškem testu.
- *Nemelanomski kožni rak*

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).
- *Drugo*: Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo tako pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme kot pri bolnikih brez takšne anamneze.

V redkih primerih so bile med uporabo tiazidnih diuretikov opisane fotosenzibilnostne reakcije (glejte poglavje 4.8). Če se fotosenzibilnostne reakcije pojavijo med zdravljenjem, je zdravljenje priporočljivo končati. Če ponovna uporaba zdravila izkaže za potrebno, je izpostavljene predele priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetno svetlobo UVA.
- *Na beljakovine vezani jod*: Tiazidi lahko znižajo koncentracijo na beljakovine vezanega joda v serumu brez znakov ščitničnih motenj.
- *Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem*:

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečino v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejše prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če se intraokularni tlak ne uravna, je treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.
- *Akutna toksičnost za dihala*

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo Co-Nebilet ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

Kombinacija nebivolol/hidroklorotiazid

Poleg opozoril, povezanih s posameznima sestavinama, veljajo posebej za zdravilo Co-Nebilet še naslednja opozorila:

- *Intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze, malabsorpcija glukoze-galaktoze:* Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.
- To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na filmsko-obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

#### 4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

##### Farmakodinamične interakcije:

##### Nebivolol

Naslednje interakcije veljajo za antagoniste adrenergičnih receptorjev beta na splošno.

##### - Nepriporočljive kombinacije

*Antiaritmiki I. skupine (kinidin, hidrokinidin, cibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon):* lahko dodatno podaljšajo čas atrioventrikularnega prevajanja in povečajo negativni inotropni učinek (glejte poglavje 4.4).

*Antagonisti kalcijevih kanalčkov verapamilskega/diltiazemskega tipa:* poslabšanje kontraktilnosti in upočasnitev atrioventrikularnega prevajanja. Bolnikom, ki dobivajo blokatorje beta, lahko intravensko dajanje verapamila povzroči hudo hipotenzijo in atrioventrikularni blok (glejte poglavje 4.4).

*Centralno delujoči antihipertenzivi (klonidin, guanfacin, moksonidin, metildopa, rilmenidin):* sočasna uporaba centralno delujočih antihipertenzivov lahko poslabša srčno popuščanje z zmanjšanjem centralnega simpatičnega tonusa (upočasnitev srčne frekvence in minutnega volumna srca, vazodilatacija) (glejte poglavje 4.4). Nenadna odtegnitev, zlasti pred prekinitvijo blokatorja beta, lahko poveča tveganje za "preobratno hipertenzijo" (»rebound hypertension«).

##### - Kombinacije, ki jih je treba uporabljati previdno

*Antiaritmiki III. skupine (amiodaron):* stopnjujejo lahko učinek na čas atrioventrikularnega prevajanja.

*Anestetiki – hlapni halogenirani:* sočasna uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in anestetikov lahko priduši refleksno tahikardijo in poveča tveganje za hipotenzijo (glejte poglavje 4.4). Splošno pravilo je, da se izogibajte odtegnitvi zdravljenja z blokatorjem beta. Anesteziolog mora biti seznanjen, da bolnik dobiva Co-Nebilet.

*Insulin in peroralna antidiabetična zdravila:* nebololol sicer nima neugodnega vpliva na koncentracijo glukoze, vendar lahko njegova sočasna uporaba prikrije določene simptome hipoglikemije (palpitacije, tahikardijo).

*Baklofen (antispastična učinkovina), amifostin (dodatek pri antineoplastičnem zdravljenju):* zelo mogoče je, da lahko sočasna uporaba z antihipertenzivi poveča padec krvnega tlaka, zato je potrebno odmerke antihipertenzivov ustrezno prilagoditi.

##### - Kombinacije, na katere je treba paziti

*Digitalisovi glikozidi:* sočasna uporaba lahko podaljša čas atrioventrikularnega prevajanja. Klinična preskušanja z nebolololom niso pokazale kliničnih znakov interakcije. Nebololol ne vpliva na kinetiko digoksina.

*Kalcijevi antagonisti dihidropiridinskega tipa (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin):* sočasna uporaba lahko poveča tveganje za hipotenzijo; ni

mogoče izključiti večjega tveganja za nadaljnje poslabšanje črpalnega delovanja prekatov pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

*Antipsihotiki, antidepresivi (triciklični antidepresivi, barbiturati in fenotiazini):* sočasna uporaba lahko poveča hipotenzivni učinek blokatorjev beta (aditivni učinek).

*Nesteroidna protivnetna zdravila (NSPVZ):* ne vplivajo na znižanje krvnega tlaka z nebivololom.

*Simpatikomimetiki:* sočasna uporaba lahko nasprotuje učinku antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Beta-adrenergična zdravila lahko povzročijo neoponirano alfa-adrenergično delovanje simpatikomimetikov z alfa- in beta-adrenergičnimi učinki (tveganje za hipertenzijo, hudo bradikardijo in srčni blok).

### Hidroklorotiazid

Možne interakcije, povezane s hidroklorotiazidom:

#### - Sočasna uporaba ni priporočljiva

*Litij:* Tiazidi zmanjšajo ledvični očistek litija in toksični učinki litija se lahko med hkratno uporabo s hidroklorotiazidom povečajo. Zato zdravila Co-Nebilet ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z litijem. Če je takšna kombinacija potrebna, je treba natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu.

*Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija:* Hidroklorotiazid izplavlja kalij (glejte poglavje 4.4). Ta učinek lahko stopnjuje sočasna uporaba drugih zdravil, ki jih spremljata izgubljanje kalija in hipokaliemija (npr. drugih kaliuretičnih diuretikov, odvajal, kortikosteroidov, ACTH, amfotericina, karbenoksolona, natrijevega penicilina G ali derivatov salicilne kisline). Zato sočasna uporaba ni priporočljiva.

#### - Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

*Nesteroidna protivnetna zdravila (NSPVZ):* Nesteroidna protivnetna zdravila (tj. acetilsalicilna kislina (> 3 g/dan), zaviralci COX-2 in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek tiazidnih diuretikov.

*Kalcijeve soli:* Tiazidni diuretiki lahko zaradi zmanjšane izločanja kalcija povečajo njegovo koncentracijo v serumu. Če je treba predpisati dodatke kalcija, morate kontrolirati koncentracijo kalcija v serumu in odmerjanje kalcija ustrezno prilagoditi.

*Digitalisovi glikozidi:* Hipokaliemija ali hipomagneziemija zaradi tiazidov lahko poveča tveganje za motnje srčnega ritma zaradi uporabe digitalisa.

*Zdravila, na katera vplivajo motnje kalija v serumu:* Občasne kontrole kalija v serumu in EKG so priporočljive med uporabo zdravila Co-Nebilet z zdravili, na katera vplivajo motnje kalija v serumu (npr. digitalisovi glikozidi in antiaritmiki) in naslednjimi zdravili (vključno z nekaterimi antiaritmiki), ki lahko izzovejo *torsades de pointes* (ventrikularno tahikardijo), kajti hipokaliemija povečuje nagnjenost k *torsades de pointes* (ventrikularni tahikardiji):

- antiaritmiki iz skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid).
- antiaritmiki iz skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol).
- druga zdravila (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin intravensko, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin intravensko).

*Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin):* Hidroklorotiazid lahko stopnjuje učinek nedepolarizirajočih relaksantov skeletnih mišic.

*Antidiabetična zdravila (peroralna zdravila in insulin):* Zdravljenje s tiazidom lahko vpliva na toleranco za glukozo. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4).

*Metformin:* Metformin je treba uporabljati previdno: obstaja namreč tveganje za laktacidozo, sproženo z možno funkcijsko odpovedjo ledvic zaradi hidroklorotiazida.

*Blokatorji beta in diazoksid:* Tiazidi lahko stopnjujejo hiperglikemični učinek drugih blokatorjev beta razen nebilolola in diazoksida.

*Presorski amini (npr. noradrenalin):* Učinek presorskih aminov se lahko zmanjša.

*Zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfpirazon in alopurinol):* Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka urikozuričnih zdravil, ker lahko hidroklorotiazid zviša koncentracijo sečne kisline v serumu. Potrebno je lahko zvišanje odmerkov probenecida ali sulfpirazona. Sočasna uporaba tiazida lahko poveča incidenco preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

*Amantadin:* Tiazidi lahko povečajo tveganje za neželene učinke amantadina.

*Salicilati:* Pri uporabi velikih odmerkov salicilatov lahko hidroklorotiazid stopnjuje toksični učinek salicilatov na osrednje živčevje.

*Ciklosporin:* Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in zaplete protinske vrste.

*Kontrastna sredstva z jodom* V primeru dehidracije zaradi diuretikov obstaja večje tveganje za akutno odpoved ledvic, zlasti pri velikih odmerkih sredstev z jodom. Bolnike je treba pred uporabo rehidrirati.

Možne interakcije, povezane z nebilololom in hidroklorotiazidom:

- Sočasna uporaba, na katero je treba paziti

*Druga antihipertenzivna zdravila:* Med sočasnim zdravljenjem z drugimi antihipertenzivnimi zdravili se lahko pojavijo aditivni hipotenzivni učinki ali stopnjevanje.

*Antipsihotiki, triciklični antidepresivi, barbiturati, narkotična zdravila in alkohol:* Sočasna uporaba zdravila Co-Nebilet s temi zdravili lahko poveča hipotenzivni učinek in/ali povzroči posturalno hipotenzijo.

Farmakokinetične interakcije:

Nebivolol

V presnovi nebilolola sodeluje izoenzim CYP2D6. Sočasna uporaba učinkovin, ki zavirajo ta encim (zlasti uporaba paroksetina, fluoksetina, tioridazina in kinidina), lahko zato zviša koncentracijo nebilolola v plazmi, kar je povezano z večjim tveganjem za čezmerno bradikardijo in neželene učinke.

Sočasna uporaba cimetidina je povečala koncentracijo nebilolola v plazmi, ne da bi spremenila njegov klinični učinek. Sočasna uporaba ranitidina ni vplivala na farmakokinetiko nebilolola. Če je zdravilo Co-Nebilet uporabljeno s hrano, antacid pa med enim in drugim obrokom, je zdravilo mogoče uporabljati sočasno.

Med kombinirano uporabo nebilolola in nikardipina se je koncentracija obeh zdravil v plazmi rahlo povečala, klinični učinek pa se ni spremenil. Sočasna uporaba z alkoholom, furosemidom ali hidroklorotiazidom ni vplivala na farmakokinetiko nebilolola. Nebivolol ne vpliva na farmakokinetiko in farmakodinamiko varfarina.

Hidroklorotiazid

V prisotnosti anionskih izmenjevalcev (npr. *holestiramina in holestipolskih smol*) se absorpcija hidroklorotiazida poslabša.

*Citotoksična zdravila:* Med sočasno uporabo hidroklorotiazida in citotoksičnih zdravil (*npr. ciklofosfamida, fluorouracila, metotreksata*) je treba pričakovati izrazitejše toksične učinke na kostni mozeg (zlasti granulocitopenijo).

#### **4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Co-Nebilet pri nosečnicah. Raziskave obeh posameznih učinkovin na živalih so nezadostne, kar zadeva učinke kombinacije nebivolola in hidroklorotiazida na reprodukcijo (glejte poglavje 5.3).

##### Nebivolol

O uporabi nebivolola med nosečnostjo pri človeku ni dovolj podatkov, da bi lahko ocenili njegovo možno škodljivost. Vendar ima nebivolol farmakološke učinke, ki lahko povzročijo škodljive učinke na nosečnost in/ali plod/novorojenčka. Na splošno blokirajo adrenergičnih receptorjev beta zmanjšajo perfuzijo placente; ta učinek je bil povezan z upočasnitvijo rasti, intrauterino smrtjo, splavom ali prezgodnjim porodom. Pri plodu in novorojenčku se lahko pojavijo neželeni učinki (*npr. hipoglikemija in bradikardija*). Če je potrebno zdravljenje z blokatorji adrenergičnih receptorjev beta, je najbolje izbrati selektivne blokatorje adrenergičnih receptorjev beta.

Nebivolol se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je nedvomno potrebno. V primeru, da je zdravljenje z nebivololom ocenjeno kot potrebno, je potreben nadzor krvnega pretoka skozi placento in uterus ter nadzor rasti ploda. V primeru škodljivih učinkov na nosečnost ali plod, je potrebno razmisliti o drugi obliki zdravljenja. Novorojenec mora biti pod stalnim zdravniškim nadzorom. Na splošno lahko simptome hipoglikemije in bradikardije pričakujemo v prvih treh dneh po rojstvu.

##### Hidroklorotiazid

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih so nezadostne.

Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentarno perfuzijo in lahko pri plodu ali novorojenčku povzroči zlatenico, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi možnosti zmanjšanja plazemskega volumna in pojava placentarne hipoperfuzije, če ni koristnega učinka na potek bolezni.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, kadar ni možno drugo zdravljenje.

##### Dojenje

Ni znano, ali se nebivolol pri človeku izloča v materinem mleku. Študije na živalih so pokazale, da se nebivolol izloča v mleku. Večina beta blokatorjev, predvsem lipofilne spojine kot je nebivolol in njegovi aktivni presnovki, se izločajo v materino mleko, čeprav v spremenljivem obsegu. Hidroklorotiazid se pri človeku izloča v materino mleko v majhnih količinah. Tiazidi v velikih dozah povzročajo pospešeno izločanje urina in lahko zavirajo nastajanje mleka. Uporaba zdravila Co-Nebilet v času dojenja ni priporočljiva. V kolikor se zdravilo Co-Nebilet jemlje v času dojenja, naj bodo odmerki zdravila kar se da nizke.

#### **4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Toda v zvezi z vožnjo ali upravljanjem strojev je treba upoštevati, da se lahko med antihipertenzivnim zdravljenjem občasno pojavi omotica ali utrujenost.



#### 4.8. Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni ločeno za vsako zdravilno učinkovino.

##### Nebivolol

Neželeni učinki, opisani po uporabi samega nebivolola (ki so večinoma blagi do zmerni), so prikazani v spodnji preglednici, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti:

ORGANSKI SISTEM	Pogosti ( $\geq 1/100$ do < $1/10$ )	Občasni ( $\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$ )	Zelo redki ( $\leq 1/10.000$ )	Ni znano
Bolezni imunskega sistema				angionevrotični edem, preobčutljivost
Psihiatrične motnje		nočne more, depresija		
Bolezni živčevja	glavobol, omotica, parestezije		sinkopa	
Očesne bolezni		okvara vida		
Srčne bolezni		bradikardija, srčno popuščanje, upočasnjeno AV-prevajanje/AV-blok		
Žilne bolezni		hipotenzija, (izrazitejša) intermitentna klavdikacija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	bronhospazem		
Bolezni prebavil	zaprtje, navzea, driska	dispepsija, flatulenca, bruhanje		
Bolezni kože in podkožja		srbenje, eritematozen izpuščaj	poslabšanje psoriaze	urtikarija
Motnje reprodukcije in dojk		impotenca		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, edemi			

Pri nekaterih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta so bili opisani tudi naslednji neželeni učinki: halucinacije, psihoze, zmedenost, hladne/cianotične okončine, Raynaudov pojav, suhe oči in okulomukokutana toksičnost praktololskega tipa.

##### Hidroklorotiazid

Med neželenimi učinki, opisanimi med uporabo samega hidroklorotiazida, so:

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Neznana pogostnost: nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom).

Nemelanomski kožni rak: na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: levkopenija, nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitična anemija, odpoved kostnega mozga.

Bolezni imunskega sistema: anafilaktična reakcija.

Presnovne in prehranske motnje: neješčnost, dehidracija, protin, sladkorna bolezen, metabolična alkalozna, hiperurikemija, neravnovesje elektrolitov (vključno s hiponatriemijo, hipokaliemijo, hipomagneziemijo, hipokloremijo, hiperkalcemijo), hiperglikemija, hiperamilazemija.

Psihiatrične motnje: apatija, stanje zmedenosti, depresija, živčnost, nemir, motnje spanja.

Bolezni živčevja: konvulzije, poslabšanje zavesti, koma, glavobol, omotica, parestizije, pareza.

Očesne bolezni:

Neznana pogostnost: odstop žilnice, akutna miopija, glavkom z zaprtim zakotjem.

Ksantopsija, zamegljen vid, miopia (poslabšanje), manjše solzenje.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta: vrtoglavica.

Srčne bolezni: motnje srčnega ritma, palpitacije.

Žilne bolezni: ortostatska hipotenzija, tromboza, embolija, šok

Bolezni dihal, prsne koše in mediastinalnega prostora: dihalna stiska, pnevmonitis, intersticijska bolezen pljuč, pljučni edem.

Pogostnost 'zelo redka': sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4).

Bolezni prebavil: suha usta, navzea, bruhanje, nelagodje v želodcu, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu, paralitični ileus, flatulenca, sialoadenitis, pankreatitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: holestatska zlatenica, holecistitis.

Bolezni kože in podkožja: srbenje, purpura, urtikarija, fotosenzibilnostna reakcija, izpuščaj, kožni eritematozni lupus, nekrotizirajoči vaskulitis, toksična epidermalna nekroliza.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: spazmi mišic, mialgija.

Bolezni sečil: okvara ledvic, akutna odpoved ledvic, intersticijski nefritis, glikozurija.

Motnje reprodukcije in dojk: erektilna disfunkcija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: astenija, pireksija, utrujenost, žeja.

Preiskave: spremembe elektrokardiograma, zvišan holesterol v krvi, zvišani trigliceridi v krvi.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si), spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## **4.9. Preveliko odmerjanje**

### *Simptomi*

O prevelikem odmerjanju nebivolola ni podatkov. Simptomi prevelikega odmerjanja blokatorjev beta so: bradikardija, hipotenzija, bronhospazem in akutna srčna insuficienca.

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano z izčrpanjem elektrolitov (hipokalemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracijo zaradi čezmerne diureze. Najpogostejša znaka oz. simptoma prevelikega odmerjanja hidroklorotiazida sta navzea in zaspanost. Hipokaliemija lahko povzroči spazem mišic in/ali stopnjuje motnje srčnega ritma, povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov ali določenih antiaritmičnih zdravil.

### *Zdravljenje*

V primeru prevelikega odmerjanja ali preobčutljivosti je treba bolnika natančno nadzirati in zdraviti na oddelku za intenzivno nego. Kontrolirati je treba koncentracijo glukoze v krvi. Pogosto je treba kontrolirati elektrolite in kreatinin v serumu. Absorpcijo morebitnih ostankov zdravila, ki so še v prebavilih, je mogoče preprečiti z izpiranjem želodca, uporabo aktivnega oglja in odvajala. Potrebno je lahko umetno dihanje. Bradikardijo ali izrazite vagalne reakcije je treba zdraviti z atropinom ali metilatropinom. Hipotenzijo in šok je treba zdraviti s plazmo ali nadomestki plazme ter, če je treba, s kateholamini. Neravnovesja elektrolitov je treba odpraviti. Proti učinku blokade beta je mogoče uporabiti počasno intravensko aplikacijo izoprenalinijevega klorida (z začetnim odmerkom približno 5 µg/minuto) ali dobutamina (z začetnim odmerkom 2,5 µg/minuto), dokler ni dosežen želeni učinek. V refraktarnih primerih je mogoče izoprenalin kombinirati z dopaminom. Če tudi to ne prinese želenega učinka, pride v poštev intravenska uporaba glukagona v odmerku 50–100 µg/kg. Po potrebi se injekcijo v teku ene ure ponovi in – v kolikor je potrebno – nadaljuje z intravensko infuzijo glukagona v odmerku 70 µg/kg/uro. V izjemnih primerih bradikardije, ki se ne odzove na zdravljenje, je mogoče vstaviti srčni spodbujevalnik.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni blokatorjev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidi.  
Oznaka ATC: C07BB12

Zdravilo Co-Nebilet je kombinacija neбивolola, ki je selektiven antagonist adrenergičnih receptorjev beta, in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Kombinacija teh dveh sestavin ima aditiven antihipertenziven učinek in znižuje krvni tlak bolj kot vsaka sestavina zase.

Nebivolol je racemat dveh enantiomerov, SRRR-neбивolola (ali d-neбивolola) in RSSS-neбивolola (ali l-neбивolola). Združuje dva farmakološka učinka:

- Je kompetitiven in selektiven antagonist adrenergičnih receptorjev beta: ta učinek pripisujejo SRRR-enantiomeru (d-enantiomeru).

- Zaradi interakcije s potjo L-arginina/dušikovega oksida deluje blago vazodilacijsko.

Posamični in večkratni odmerki neбивolola znižajo srčno frekvenco in krvni tlak v mirovanju in med telesno obremenitvijo, tako pri normotenzivnih osebah kot pri bolnikih s hipertenzijo. Antihipertenzivni učinek se med kroničnim zdravljenjem ohrani.

Nebivolol v terapevtskih odmerkih ne deluje kot alfa-adrenergičen antagonist.

Med akutnim in kroničnim zdravljenjem z neбивololom se sistemska žilna upornost pri hipertenzivnih bolnikih zmanjša. Kljub zmanjšanju srčne frekvence je zmanjšanje minutnega volumna srca v mirovanju lahko omejeno, ker se poveča utripni volumen. Klinični pomen teh hemodinamskih razlik v primerjavi z drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta1 ni povsem ugotovljen.

Pri hipertenzivnih bolnikih neбивolol poveča z NO posredovani žilni odziv na acetilholin (ACh), ki je pri bolnikih z endotelijsko disfunkcijo zmanjšan.

Poskusi *in vitro* in *in vivo* na živalih so pokazali, da neбивolol nima intrinzične simpatikomimetične aktivnosti.

Poskusi *in vitro* in *in vivo* na živalih so pokazali, da neбивolol v farmakoloških odmerkih ne stabilizira membrane.

Pri zdravih prostovoljcih neбивolol ni pomembno vplival na maksimalno zmogljivost za telesno obremenitev in na vzdržljivost.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Tiazidi vplivajo na ledvične tubulne mehanizme reabsorpcije elektrolitov ter neposredno in v približno enaki meri povečajo izločanje natrija in klorida. Diuretično delovanje hidroklorotiazida zmanjša volumen plazme, poveča aktivnost renina v plazmi in poveča izločanje aldosterona. Posledici sta večje izgubljanje kalija in bikarbonata v urinu in znižanje kalija v serumu. Pri hidroklorotiazidu se diureza začne približno

2 uri po odmerku in doseže vrh približno 4 ure po odmerku, delovanje pa traja približno 6–12 ur.

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno  $\geq 50.000$  mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obojestranskih (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih ( $\sim 25.000$  mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih ( $\sim 100.000$  mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

## 5.2. Farmakokinetične lastnosti

Sočasna uporaba nebivolola in hidroklorotiazid ne vpliva na biološko uporabnost ene ali druge učinkovine. Kombinirana tableta je biološko enakovredna sočasni uporabi obeh sestavin posamezno.

### Nebivolol

#### *Absorpcija*

Oba enantiomera nebivolola se po peroralni uporabi hitro absorbirata. Hrana ne vpliva na absorpcijo nebivolola in zdravilo se lahko vzame s hrano ali brez nje.

Peroralna biološka uporabnost nebivolola je pri hitrih metabolizatorjih v povprečju 12%, pri počasnih metabolizatorjih pa je skoraj popolna. V stanju dinamičnega ravnovesja in ob isti odmerni ravni je največja koncentracija nespremenjenega nebivolola v plazmi približno 23-krat večja pri slabih metabolizatorjih kot pri močnih metabolizatorjih. Če upoštevamo nespremenjeno zdravilo in aktivne presnovke, je razlika v največji koncentraciji v plazmi 1,3- do 1,4-kratna. Zaradi variabilnosti v hitrosti presnove je treba odmerek zdravila Co-Nebilet vedno prilagoditi individualnim bolnikovim potrebam: slabi metabolizatorji utegnejo zato potrebovati manjše odmerke.

Koncentracija v plazmi je v območju od 1 do 30 mg sorazmerna odmerku. Starost ne vpliva na farmakokinetiko nebivolola.

#### *Porazdelitev*

V plazmi sta oba enantiomera nebivolola pretežno vezana na albumin. Na beljakovine v plazmi je vezanega 98,1% SRRR-nebivolola in 97,9% RSSS-nebivolola.

#### *Biotransformacija*

Nebivolol se v veliki meri presnovi, delno v aktivne hidroksi-presnovke. Presnova nebivolola poteka z aliciklično in aromatsko hidroksilacijo, N-dealkilacijo in glukoronidacijo; poleg tega nastajajo tudi glukoronidi hidroksi-presnovkov. Presnova nebivolola z aromatsko hidroksilacijo je odvisna od genetskega polimorfizma oksidacije s CYP2D.

#### *Izločanje*

Pri hitrih metabolizatorjih sta eliminacijska razpolovna časa enantiomerov nebivolola v povprečju 10 ur. Pri počasnih metabolizatorjih sta 3- do 5-krat daljša. Pri hitrih metabolizatorjih je koncentracija RSSS-enantiomera v plazmi nekoliko višja kot koncentracija SRRR-enantiomera. Pri počasnih metabolizatorjih je razlika večja. Pri hitrih metabolizatorjih so

eliminacijski razpolovni časi hidroksi-presnovkov obeh enantiomerov v povprečju 24 ur, pri počasnih metabolizatorjih pa so približno dvakrat daljši.

Pri večini oseb (hitrih metabolizatorjev) doseže nebivolol plazemsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja v 24 urah, hidroksi-presnovki pa v nekaj dneh.

En teden po uporabi se 38% odmerka izloči v urinu in 48% v blatu. V nespremenjeni obliki se v urinu izloči manj kot 0,5% odmerka nebivolola.

### Hidroklorotiazid

#### *Absorpcija*

Hidroklorotiazid se po peroralni uporabi dobro absorbira (65 do 75%). Koncentracija v plazmi je linearno povezana z uporabljenim odmerkom. Absorpcija hidroklorotiazida je odvisna od časa prehoda skozi črevo in se poveča, če je ta čas podaljšan, npr. med uporabo s hrano. Če so koncentracijo v plazmi spremljali vsaj 24 ur, se je izkazalo, da je razpolovni čas v plazmi med 5,6 in 14,8 ure, največja koncentracija v plazmi pa se pojavi od 1 do 5 ur po uporabi.

#### *Porazdelitev*

Hidroklorotiazid je v 68% vezan na beljakovine v plazmi in njegov navidezni volumen porazdelitve je od 0,83 do 1,14 l/kg. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa tudi skozi krvno-možgansko pregrado.

#### *Biotransformacija*

Presnova hidroklorotiazida je zelo majhna. Skoraj ves hidroklorotiazid se nespremenjen izloči v urinu.

#### *Izločanje*

Hidroklorotiazid se izloči predvsem skozi ledvice. Več kot 95% hidroklorotiazida se v 3 do 6 urah po peroralnem odmerku pojavi nespremenjenega v urinu. Bolniki z boleznijo ledvic imajo večjo koncentracijo hidroklorotiazida v plazmi in podaljšan eliminacijski razpolovni čas.

### **5.3. Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki ne kažejo posebnega tveganja kombinacije nebivolola in hidroklorotiazida za človeka. To je ugotovljeno na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala obeh posameznih učinkovin.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1. Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

polisorbat 80 (E433)

hipromeloza (E464)

laktoza monohidrat

koruzni škrob

premreženi natrijev karmelozat (E468)

mikrokristalna celuloza (E460(i))

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

magnezijev stearat (E470b)

#### Obloga

hipromeloza (E464)

mikrokristalna celuloza (E460(i))

makrogol 40 stearat tip I (E431)

titanov dioksid (E171)

karmini (karminska kislina, E120)

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3. Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

Tablete so na voljo v pretisnih omotih (PP/COC/PP/aluminij).  
Velikosti pakiranj s 7, 14, 28, 30, 56, 90 filmsko obloženimi tabletami.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Menarini International O.L.S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luksemburg  
Luksemburg

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET) Z ZDRAVILOM**

H/09/00416/001-006

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 30.3.2009  
Datum zadnjega podaljšanja: 21.02.2013

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

3. 12. 2021