

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hypoloc-plus 5 mg/25 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο Hypoloc-plus περιέχει 5mg νεμιβολόλης (ως υδροχλωρική νεμιβολόλη: 2,5 mg SRRR- νεμιβολόλης ή d-νεμιβολόλης και 2,5 mg RSSS- νεμιβολόλης ή l-νεμιβολόλης), και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 116,75mg λακτόζη μονοϋδρική (βλέπε παράγραφο 4.4.).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Hypoloc-plus 5 mg/25 mg: ελαφρώς βιολετί, στρογγυλά, ελαφρώς αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο “5/25” στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Ο συνδυασμός σταθερής δόσης Hypoloc-plus 5 mg/25 mg, ενδείκνυται σε ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση ελέγχεται επαρκώς με ταυτόχρονη χορήγηση νεμιβολόλης 5 mg και υδροχλωροθειαζίδης 25 mg.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Το Hypoloc-plus 5 mg/25 mg ενδείκνυται σε ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση έχει δειχθεί ότι ελέγχεται επαρκώς με ταυτόχρονη χορήγηση νεμιβολόλης 5 mg και υδροχλωροθειαζίδης 25 mg.

Η δόση είναι ένα δισκίο (5 mg/25 mg) την ημέρα, κατά προτίμηση την ίδια ώρα της ημέρας..

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Το Hypoloc-plus δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.3. και 4.4.)

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Τα στοιχεία σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή διαταραγμένη ηπατική λειτουργία είναι περιορισμένα. Συνεπώς η χορήγηση Hypoloc-plus σε αυτούς τους ασθενείς αντενδείκνυται.

Ηλικιωμένοι

Λόγω της περιορισμένης εμπειρίας σε ασθενείς άνω των 75 ετών, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Hypoloc-plus σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Συνεπώς η χορήγηση σε παιδιά και έφηβους δεν συνιστάται.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος

Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με τα γεύματα

4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υπερευαισθησία σε άλλα παράγωγα των σουλφοναμιδών (εφόσον η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν, παράγωγο των σουλφοναμιδών).
- Ηπατική ανεπάρκεια ή διαταραγμένη ηπατική λειτουργία
- Ανουρία, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min).
- Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενής καταπληξία ή επεισόδια απορύθμισης της καρδιακής ανεπάρκειας που χρειάζονται ενδοφλέβια θεραπεία με ινοτρόπα.
- Σύνδρομο του νοσούντος φλεβοκόμβου (sick sinus syndrome), συμπεριλαμβανομένου και του φλεβοκοιλιακού αποκλεισμού
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου και τρίτου βαθμού (χωρίς βηματοδότη).
- Βραδυκαρδία (καρδιακός ρυθμός <60 παλμούς ανά λεπτό πριν από την έναρξη της θεραπείας)
- Υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση <90 mm Hg).
- Σοβαρές διαταραχές της περιφερικής κυκλοφορίας.
- Ιστορικό βρογχόσπασμου και βρογχικού άσθματος.
- Μη αντιμετωπισθέν φαιοχρωμοκύττωμα
- Μεταβολική οξέωση
- Δυσίατη υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία, υπονατρίαμία και συμπτωματική υπερουριχαιμία.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όλες οι προειδοποιήσεις που σχετίζονται με κάθε ένα από τα συστατικά, όπως αναγράφονται κατωτέρω, θα πρέπει επίσης να ισχύουν και για το σταθερό συνδυασμό του Hypoloc-plus. Βλέπετε επίσης την παράγραφο 4.8.

Νεμπιβολόλη

Οι παρακάτω προειδοποιήσεις και προφυλάξεις ισχύουν για τους β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές γενικότερα.

- *Αναισθησία:* Η συνέχιση του β-αποκλεισμού μειώνει τον κίνδυνο των αρρυθμιών κατά την εισαγωγή και τη διασωλήνωση. Εάν ο β-αποκλεισμός διακοπεί κατά την προετοιμασία για χειρουργείο, ο β-αδρενεργικός ανταγωνιστής θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν.
Προσοχή απαιτείται με ορισμένα αναισθητικά που προκαλούν καταστολή του μυοκαρδίου. Ο ασθενής μπορεί να προστατευθεί από βαγοτονικές αντιδράσεις με ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης.

- Καρδιαγγειακό:** Γενικά, οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με μη αντιμετωπιζόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εκτός εάν η κατάστασή τους έχει σταθεροποιηθεί.

Σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο, η θεραπεία με β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές θα πρέπει να διακόπτεται σταδιακά, π.χ. σε διάστημα 1-2 εβδομάδων. Εάν χρειάζεται, θα πρέπει ταυτόχρονα να ξεκινάει θεραπεία υποκατάστασης, για να προληφθούν οι παροξυσμοί της στηθάγχης.

Οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές μπορεί να προκαλέσουν βραδυκαρδία: εάν η συχνότητα των παλμών πέσει κάτω από 50-55 παλμούς ανά λεπτό στην ηρεμία και/ή ο ασθενής αισθανθεί συμπτώματα που υποδηλώνουν βραδυκαρδία, η δόση θα πρέπει να μειώνεται.

Οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή: σε ασθενείς με διαταραχές της περιφερικής κυκλοφορίας (νόσος ή σύνδρομο Raynaud, διαλείπουσα χωλότητα) καθώς μπορεί να συμβεί έξαρση αυτών των διαταραχών

Σε ασθενείς με πρώτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, λόγω του αρνητικού αποτελέσματος των β-αποκλειστών στον χρόνο αγωγιμότητας.

Σε ασθενείς με στηθάγχη Prinzmetal λόγω μη αντιρροπούμενης αγγειοσπαστικής των στεφανιαίων αρτηριών, προκαλούμενης από τους α-υποδοχείς: οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές μπορεί να αυξήσουν τον αριθμό και τη διάρκεια των επεισοδίων στηθάγχης.

Ο συνδυασμός της νεπιβολόλης με ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου τύπου διλτιαζέμης και βεραπαμίλης με αντιαρρυθμικά Τάξης I και με κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά, γενικά δεν συνιστάται. Για λεπτομέρειες δείτε την παράγραφο 4.5.
- Μεταβολισμός/Ενδοκρινολογικό:** Το nebivolol δεν επηρεάζει τα επίπεδα γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς. Παρ' όλα αυτά θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε διαβητικούς ασθενείς, καθώς η νεπιβολόλη μπορεί να συγκαλύψει ορισμένα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας (ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών).

Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές μπορεί να συγκαλύψουν συμπτώματα ταχυκαρδίας στον υπερθυρεοειδισμό. Η απότομη διακοπή μπορεί να εντείνει τα συμπτώματα.
- Αναπνευστικό:** Σε ασθενείς με χρόνιες αποφρακτικές πνευμονικές διαταραχές, οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, καθώς μπορεί να επιδεινωθεί η στένωση των αεραγωγών.
- Άλλα:** Ασθενείς με ιστορικό ψωρίασης πρέπει να παίρνουν β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση.

Οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές μπορεί να αυξήσουν την ευαισθησία σε αλλεργιογόνα και τη σοβαρότητα των αναφυλακτικών αντιδράσεων.

Υδροχλωροθειαζίδη

- Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας:** Πλήρες όφελος από τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να αποκομισθεί μόνο εάν η λειτουργία των νεφρών δεν έχει μεταβληθεί. Σε ασθενείς με νεφρική νόσο, οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν την αζωθαιμία.

Αθροιστικές δράσεις μπορεί να παρουσιάσει αυτό το δραστικό συστατικό σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

Εάν η προοδευτική διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας γίνει εμφανής, όπως υποδεικνύεται από την αύξηση του μη-πρωτεϊνικού αζώτου, είναι απαραίτητη η προσεκτική επαναξιολόγηση της θεραπείας, με εκτίμηση της πιθανότητας διακοπής της διουρητικής θεραπείας.

- Μεταβολικές και ενδοκρινολογικές δράσεις:* Η θειαζιδική θεραπεία μπορεί να διαταράξει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δοσολογίας της ινσουλίνης ή των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων (βλέπε παράγραφο 4.5). Ο λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια θειαζιδικής θεραπείας.

Αύξηση της χοληστερόλης και των επιπέδων των τριγλυκεριδίων έχει συσχετισθεί με τη θειαζιδική διουρητική θεραπεία. Η θειαζιδική θεραπεία μπορεί να επιδεινώσει την υπερουριχαιμία και/ή την ουρική αρθρίτιδα σε ορισμένους ασθενείς.
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές:* Όπως για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν διουρητική θεραπεία, πρέπει να γίνεται περιοδικός καθορισμός των ηλεκτρολυτών ορού σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα.

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανόμενης και της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή των υγρών και των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπονατρία και υποχλωραιμική αλκάλωση). Προειδοποιητικά σημεία της διαταραχής των υγρών ή των ηλεκτρολυτών είναι: ξηροστομία, δίψα, αδυναμία, λήθαργος, υπνηλία, ανησυχία, μυϊκοί πόνοι ή κράμπες, μυϊκή κόπωση, υπόταση, ολιγουρία, ταχυκαρδία, και γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία ή έμετος.

Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν ανεπαρκείς ποσότητες ηλεκτρολυτών από το στόμα και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH (βλέπε παράγραφο 4.5). Ασθενείς με σύνδρομο long QT, είτε εκ γενετής ή ιατρογενούς, βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο σε περίπτωση υποκαλιαιμίας. Η υποκαλιαιμία αυξάνει την καρδιοτοξικότητα των γλυκοσίδων δακτυλίτιδας και τον κίνδυνο της καρδιακής αρρυθμίας. Σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο υποκαλιαιμίας ενδείκνυται συχνότερη παρακολούθηση του καλίου του πλάσματος, αρχίζοντας μέσα στην εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας.

Υπονατρίαμία εκ διαλύσεως μπορεί να συμβεί σε οίδηματώδεις ασθενείς σε ζεστό περιβάλλον. Η ανεπάρκεια χλωρίου είναι γενικά ήπια και συνήθως δεν χρειάζεται θεραπεία.

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την αποβολή ασβεστίου και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα και ήπια αύξηση του ασβεστίου του ορού, με απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Η σοβαρή υπερασβεστιαμία μπορεί να είναι ένδειξη κεκαλυμμένου υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακόπτονται πριν τη διενέργεια εξετάσεων της λειτουργίας των παραθυρεοειδών.

Έχει δειχθεί ότι οι θειαζίδες αυξάνουν την νεφρική απέκκριση μαγνησίου, που μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαμία.
- Ερυθριματώδης λύκος:* Έξαρση ή ενεργοποίηση του συστηματικού ερυθριματώδους λύκου, έχει αναφερθεί με τη χρήση θειαζιδών.
- Εξέταση anti-doping:* Η υδροχλωροθειαζιδική που περιέχεται σε αυτό το σκεύασμα, μπορεί να παράγει θετικά αναλυτικά αποτελέσματα στην εξέταση anti-doping.
- Άλλα:* Αντιδράσεις ευαισθησίας μπορεί να εμφανισθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικό άσθμα.

Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με τα θειαζιδικά διουρητικά σε σπάνιες περιπτώσεις (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν αντιδράσεις φωτοευαισθησίας συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, προτείνεται να σταματήσει η θεραπεία. Εάν θεωρηθεί απαραίτητη η επανέναρξη χορήγησης, προτείνεται η προστασία των εκτεθειμένων περιοχών από το ηλιακό φως ή από τεχνητό φως UVA.
- Πρωτεϊνική δέσμευση ιωδίου:* Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα ιωδίου που συνδέονται με την πρωτεΐνη του ορού χωρίς συμπτώματα διαταραχής του θυρεοειδούς.

- *Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*
 Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζιδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζιδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.
 Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζιδή πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν τακτικά το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιοσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζιδης (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8).

Συνδυασμός Νεμιπιβολόλης/Υδροχλωροθειαζιδης

Επιπρόσθετα από τις προειδοποιήσεις που αφορούν το κάθε συστατικό, τα ακόλουθα ισχύουν για το Hyrolac-plus:

- *Δυσανεξία στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια Lapp λακτάσης, δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης:* Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp-λακτάσης και δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.
- Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύτερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις:

Νεμιπιβολόλη

Οι παρακάτω αλληλεπιδράσεις, ισχύουν για τους β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές γενικά.

- Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Αντιαρρυθμικά Τάξης I (κινιδίνη, υδροκινιδίνη, σιμπενζολίνη, φλεκαϊνίδη, δισοπυραμίδη, λιδοκαϊνη, μεξιλετίνη, προπαφαινόνη): Η δράση της στον χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας μπορεί να ενισχυθεί και να αυξηθεί η αρνητική ινοτρόπος δράση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου του τύπου της βεραπαμίλης/διλτιαζέμης: Αρνητική επιρροή στην συστατικότητα και την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Ενδοφλέβια χορήγηση βεραπαμίλης σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αποκλειστές μπορεί να οδηγήσει σε βαριά υπόταση και κολποκοιλιακό αποκλεισμό (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά (κλονιδίνη, γουανφασίνη, μονοξιδίνη, μεθυλντόπα, ριλεμενιδίνη): Η ταυτόχρονη χρήση κεντρικώς δρώντων αντιυπερτασικών μπορεί να επιδεινώσει την καρδιακή ανεπάρκεια μέσω μείωσης του κεντρικού συμπαθητικού τόνου (μείωση του καρδιακού ρυθμού και της καρδιακής παροχής, αγγειοδιαστολή) (βλέπε παράγραφο 4.4). Απότομη διακοπή (ειδικότερα εάν γίνει πριν τη διακοπή του β-αποκλειστή), μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της υποτροπής της υπέρτασης.

- Συνδυασμοί που απαιτούν προσοχή

Αντιαρρυθμικά φάρμακα Τάξης III (αμιωδαρόνη): Η δράση στον χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, μπορεί να ενισχυθεί.

Αναισθητικά – πτητικά αλογονούχα: Η ταυτόχρονη χρήση β-αδρενεργικών ανταγωνιστών και αναισθητικών μπορεί να αμβλύνει την αντανακλαστική ταχυκαρδία και να αυξήσει τον κίνδυνο υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4). Ως γενικός κανόνας, η απότομη διακοπή της θεραπείας με β-αποκλειστές, θα πρέπει να αποφεύγεται. Ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να ενημερώνεται όταν ο ασθενής λαμβάνει Hyraloc-plus.

Ινσουλίνη και από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα: Παρ' όλο που η νευπιβολόλη δεν επηρεάζει τα επίπεδα γλυκόζης, η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να συγκαλύψει ορισμένα συμπτώματα υπογλυκαιμίας (αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία).

Βακλοφαίνη (αντισπασμωδικός παράγοντας), αμιφοστίνη (αντινεοπλασματικό συμπλήρωμα): Η ταυτόχρονη χρήση με αντιυπερτασικά είναι πιθανόν να αυξήσει την πτώση της αρτηριακής πίεσης, συνεπώς η δοσολογία του αντιυπερτασικού φαρμάκου πρέπει να αναπροσαρμοσθεί ανάλογα

- Συνδυασμοί που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν

Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας: Η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να αυξήσει τον χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Οι κλινικές μελέτες με τη νευπιβολόλη δεν έχουν δείξει καμία κλινική απόδειξη αλληλεπίδρασης. Η νευπιβολόλη δεν επηρεάζει την κινητική της διγοξίνης.

Ανταγωνιστές ασβεστίου του τύπου της διδροπυριδίνης (αμλοδιπίνη, φελοδιπίνη, λασιδιπίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιμοδιπίνη, νιτρενδιπίνη): Η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπότασης και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, δεν μπορεί να αποκλεισθεί μία αύξηση του κινδύνου περαιτέρω επιδείνωσης της λειτουργίας της κοιλιακής αντλίας.

Αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά, βαρβιτουρικά και φαινοθειαζίνες): ταυτόχρονη χρήση μπορεί να ενισχύσει την υποτασική δράση των β-αποκλειστών (αθροιστική δράση).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): Δεν έχουν επίδραση στην υποτασική δράση της νευπιβολόλης.

Συμπαθομιμητικοί παράγοντες: Η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να αντισταθμίσει τη δράση των β-αδρενεργικών ανταγωνιστών. Οι β-αδρενεργικοί παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε μη αντιρροπούμενη α-αδρενεργική δραστηριότητα των συμπαθομιμητικών παραγόντων με ταυτόχρονη άλφα- και βήτα-αδρενεργική δράση (κίνδυνος υπέρτασης, σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού).

Υδροχλωροθειαζίδη

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη:

- Ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

Λίθιο: Η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τις θειαζίδες και συνεπώς ο κίνδυνος τοξικότητας του λιθίου μπορεί να αυξηθεί όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με την

υδροχλωροθειαζίδη. Συνεπώς η χρήση του Hypoloc-plus σε συνδυασμό με λίθιο δεν συνιστάται. Εάν η χρήση ενός τέτοιου συνδυασμού κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου του ορού.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου: Η εξάντληση των αποθεμάτων καλίου που οφείλεται στη δράση της υδροχλωροθειαζίδης (βλέπε παράγραφο 4.4) μπορεί να ενισχυθεί από την συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. άλλα καλιουρητικά διουρητικά, καθαρτικά, κορτικοστεροειδή, ACTH, αμφοτερικίνη, καρμπενοξολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G, ή παράγωγα του σαλικυλικού οξέος). Συνεπώς τέτοια ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται.

- Ταυτόχρονη χρήση που απαιτεί προσοχή

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): ΜΣΑΦ (π.χ. σαλικυλικό οξύ [$>3\text{g}/\text{ημέρα}$], αναστολείς COX-2 και μη-εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση των θειαζιδικών διουρητικών.

Άλατα ασβεστίου: Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό, λόγω μειωμένης απέκκρισης. Εάν είναι απαραίτητο να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού και η δόση του ασβεστίου θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας: Η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησaiμία που προκαλείται από τις θειαζίδες, μπορεί να επιτείνει την έναρξη καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από τη δακτυλίτιδα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού: Η περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού και του ΗΚΓ συνιστάται όταν το Hypoloc-plus χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδας και αντιαρρυθμικά) και με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν torsade de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία), (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων αντιαρρυθμικών), η υποκαλιαιμία είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας για torsade de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία):

- Αντιαρρυθμικά Τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδη).
- Αντιαρρυθμικά Τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη).
- Μερικά αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφθοροπεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλπριδία, σουλτοπριδία, αμισουλπιριδία, τιαπριδία, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη).
- Άλλα (π.χ. μεπριδία, σισαπριδία, διφεμανίλη, ερυθρομυκίνη IV, αλοφάντρινη, μίζολαστίνη, πενταμιδία, σπαρφλοξασίνη, τερφεναδία, βινκαμίνη IV).

Μη-εκπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη): Η δράση των μη εκπολωτικών χαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχυθεί από την υδροχλωροθειαζίδη.

Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (από του στόματος παράγοντες και ινσουλίνη): Η θεραπεία με μία θειαζίδη, μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μετορμίνη: Η μετορμίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, λόγω του κινδύνου της γαλακτικής οξέωσης που προκαλείται από πιθανή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που σχετίζεται με την υδροχλωροθειαζίδη.

B-αποκλειστές και διαζοξίδη: Η υπεργλυκαιμική δράση των βήτα- αποκλειστών, εκτός της νεπιβολόλης, και της διαζοξίδης, μπορεί να ενισχυθεί από τις θειαζίδες.

Αγγειοσυσπαστικές αμίνες (π.χ. νοραδρεναλίνη): Η δράση των αγγειοσυσπαστικών αμινών μπορεί να μειωθεί.

Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (προβενεσίδη, σουλφινπυραζόνη και αλλοπουρινόλη): Μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης των ουρικοζουρικών φαρμακευτικών προϊόντων, αφού η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος του ορού. Αύξηση της δόσης της προβενεσίδης ή της σουλφινπυραζόνης μπορεί να είναι απαραίτητη. Συγχορήγηση μίας θειαζίδης μπορεί να αυξήσει την επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

Αμανταδίνη: Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που προκαλούνται από την αμανταδίνη.

Σαλικυλικά: Σε περίπτωση υψηλών δόσεων σαλικυλικών, η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να ενισχύσει την τοξική δράση των σαλικυλικών στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Κυκλοσπορίνη : Ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει το κίνδυνο της υπερουριχαιμίας και τις επιπλοκές τύπου ουρικής αρθρίτιδας.

Ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα: Σε περίπτωση πρόκλησης αφυδάτωσης λόγω διουρητικών, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα με υψηλές δόσεις ιωδιούχων προϊόντων. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν αρκετά υγρά πριν τη χορήγηση.

Ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με τη νεπιβολόλη και τη υδροχλωροθειαζίδα

- Ταυτόχρονη χρήση που πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν

Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα: μπορεί να υπάρξουν αθροιστικές υποτασικές δράσεις ή ενίσχυση κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα.

Αντιψυχωσικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, βαρβιτουρικά, ναρκωτικά φάρμακα και αλκοόλ: ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμάκων με Hyroloc-plus, μπορεί να αυξήσει το υποτασικό αποτέλεσμα και/ή να οδηγήσει σε ορθοστατική υπόταση.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Νεπιβολόλη

Καθώς ο μεταβολισμός της νεπιβολόλης εμπλέκει το ισοένζυμο CYP2D6, συγχορήγηση με ουσίες που αναστέλλουν αυτό το ένζυμο και ειδικά με την παροξετίνη, τη φλουοξετίνη, τη θειοριδαζίνη και την κινιδίνη, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα της νεπιβολόλης στο πλάσμα που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εξεσημασμένης βραδυκαρδίας και ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Η συγχορήγηση σιμετιδίνης, αύξησε τα επίπεδα της νεπιβολόλης στο πλάσμα, χωρίς όμως να αλλάξει την κλινική δράση. Η συγχορήγηση ρανιτιδίνης δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της νεπιβολόλης. Με την προϋπόθεση ότι το Hyroloc-plus λαμβάνεται μαζί με το γεύμα και ένα αντιόξινο μεταξύ των γευμάτων, οι δύο θεραπείες μπορούν να συνταγογραφηθούν μαζί.

Ο συνδυασμός της νεπιβολόλης μαζί με νικαρδιπίνη, αύξησε ελαφρώς τα επίπεδα πλάσματος και των δύο φαρμάκων χωρίς να αλλάξει την κλινική δράση. Η συγχορήγηση με αλκοόλ, φουροσεμίδη ή υδροχλωροθειαζίδα, δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της νεπιβολόλης. Η νεπιβολόλη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης διαταράσσεται παρουσία ανιονικών ρητινών ανταλλαγής (π.χ. χολεστυραμίνη και ρητίνες κολεστυπόλης).

Κυτταροτοξικοί παράγοντες: Με ταυτόχρονη χρήση χλωροθειαζίδης και κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, φθοριοουρακίλη, μεθοτρεξάτη) πρέπει να αναμένεται αυξημένη τοξικότητα του μυελού των οστών (και συγκεκριμένα κοκκιοκυτταροπενία).

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Hyraloc-plus σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα για τα δύο συστατικά ξεχωριστά είναι ανεπαρκείς σε σχέση με τις επιδράσεις του συνδυασμού νεμπιβολόλης και υδροχλωροθειαζίδης κατά την αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3.)

Νεμπιβολόλη

Ανεπαρκή στοιχεία υπάρχουν για τον καθορισμό των πιθανών βλαβερών επιδράσεων με τη χρήση νεμπιβολόλης κατά τη διάρκεια της κύησης. Εντούτοις, η νεμπιβολόλη έχει φαρμακολογικές δράσεις που μπορεί να έχουν βλαβερές επιδράσεις στην κύηση και/ή στο έμβρυο/νεογνό. Γενικά, οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές, μειώνουν την αιματική ροή του πλακούντα, το οποίο έχει συσχετισθεί με επιβράδυνση της ανάπτυξης, ενδομήτριο θάνατο, αποβολή ή πρόωρο τοκετό. Ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. υπογλυκαιμία και βραδυκαρδία) μπορεί να προκληθούν στο έμβρυο και το νεογνό. Αν είναι απαραίτητη η θεραπεία με β-αδρενεργικούς αποκλειστές τότε οι β-1- εκλεκτικοί αδρενεργικοί αποκλειστές είναι προτιμότεροι.

Η νεμπιβολόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός και αν είναι απολύτως απαραίτητο. Αν είναι απαραίτητη η θεραπεία με νεμπιβολόλη, θα πρέπει να παρακολουθείται η μητροπλακουντική αιματική ροή και η εμβρυϊκή ανάπτυξη. Εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να χορηγηθεί σε περιπτώσεις επιβλαβών επιδράσεων κατά την εγκυμοσύνη ή στο έμβρυο. Το νεογέννητο βρέφος πρέπει να παρακολουθείται στενά. Συμπτώματα υπογλυκαιμίας και βραδυκαρδίας είναι γενικά αναμενόμενα στις τρεις πρώτες ημέρες.

Υδροχλωροθειαζίδη

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Βάσει του φαρμακολογικού μηχανισμού της δράσης της υδροχλωροθειαζίδης η χορήγησή της κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου μπορεί να μειώσει την εμβρυοπλακουντική αιμάτωση και μπορεί να έχει εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις όπως ίκτερο, διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και θρομβοκυτταροπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χορηγείται για οίδημα κύησης, υπέρταση κύησης και προεκλαμψία λόγω του κινδύνου της μείωσης του όγκου του πλάσματος και της αιματικής ροής στον πλακούντα, χωρίς ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χορηγείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε εγκύες γυναίκες εκτός από σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να ληφθεί άλλη θεραπεία.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η νεμπιβολόλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η νεμπιβολόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Οι περισσότεροι β-αποκλειστές, ιδιαίτερα οι λιπόφιλες ενώσεις όπως η νεμπιβολόλη και οι ενεργοί μεταβολίτες, περνάνε στο μητρικό γάλα αν και σε μεταβλητό βαθμό. Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται

στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε μεγάλες δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Hyrolac-plus κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Αν το Hyrolac-plus χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις θα πρέπει να διατηρούνται όσο το δυνατόν μικρότερες.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και το χειρισμό μηχανημάτων

Δεν έχουν γίνει μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και το χειρισμό μηχανημάτων. Παρ' όλα αυτά, όταν οι ασθενείς οδηγούν οχήματα ή χειρίζονται μηχανήματα θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι περιστασιακά μπορεί να αισθανθούν ζάλη και αδυναμία, όταν λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναγράφονται ξεχωριστά για κάθε ένα από τα ενεργά συστατικά.

Νεμπιβολόλη

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί από τη χορήγηση νεμπιβολόλης μόνο, οι οποίες τις περισσότερες φορές είναι ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας, παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα, ταξινομημένες κατά συστήματα οργάνων και κατά συχνότητα:

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Σπάνιες (≥1/1.000 έως ≤1/100)	Πολύ σπάνιες (≤1/10.000)	Άγνωστες
Διαταραχές ανοποιητικού συστήματος				Αγγειονευρωτικό οίδημα, υπερευαισθησία
Ψυχιατρικές διαταραχές		εφιάλτες, κατάθλιψη		
Διαταραχές ΚΝΣ	κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησία		συγκοπή	
Οφθαλμικές διαταραχές		διαταραχή όρασης		
Καρδιακές διαταραχές		βραδυκαρδία, καρδιακή ανεπάρκεια, μειωμένη ΚΚ αγωγιμότητα, ΚΚ αποκλεισμός		
Αγγειακές διαταραχές		υπόταση, διαλείπουσα χωλότητα (αύξησή της)		
Αναπνευστικό, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές	δύσπνοια	βρογχόσπασμος		
Γαστρεντερικές διαταραχές	δυσκοιλιότητα, ναυτία, διάρροια	δυσπεψία, μετεωρισμός, έμετοι		
Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού		κνησμός, ερυθματώδες εξάνθημα	επιδείνωση ψωρίασης	κνίδωση
Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και μαστού		ανικανότητα		

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κόπωση, οίδημα			
---	----------------	--	--	--

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις, έχουν επίσης αναφερθεί με μερικούς β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές: παραισθήσεις, ψυχώσεις, σύγχυση, ψυχρά/κυανωτικά άκρα, φαινόμενο Raynaud, ξηροφθαλμία και οφθαλμο-βλεννοδερματική τοξικότητα του τύπου της πρακτολόλης.

Υδροχλωροθειαζίδη

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με τη χρήση υδροχλωροθειαζίδης μόνο, περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Συχνότητα «μη γνωστή»: Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου).

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλέπε επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Διαταραχές αίματος και λυμφατικού συστήματος: λευκοπενία, ουδετεροπενία, ακκοκυτταραιμία, θρομβοκυττοπενία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, ανεπάρκεια μυελού των οστών.

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος: αναφυλακτικές αντιδράσεις

Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης: ανορεξία, αφυδάτωση, ουρική αρθρίτιδα, σακχαρώδης διαβήτης, μεταβολική αλκάλωση, υπερουριχαιμία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένων υπονατριάμιας, υποκαλιαιμίας, υπομαγνησισμίας, υποχλωριαιμίας, υπερασβεστιαμίας), υπεργλυκαιμία, υπεραμυλασαιμία.

Ψυχιατρικές διαταραχές: απάθεια, σύγχυση, κατάθλιψη, νευρική κατάσταση, ανησυχία, διαταραχές ύπνου.

Διαταραχές νευρικού συστήματος: σπασμοί, καταθλιπτικό επίπεδο συνείδησης, κόμα, κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησία, πάρεση.

Οφθαλμικές διαταραχές: ξανθοψία, θάμβος όρασης, μυωπία (επιδεινώνεται), μειωμένη δακρύρροια.

Διαταραχές ωτών και λαβυρίνθου: ίλιγγος.

Καρδιακές διαταραχές: καρδιακή αρρυθμία, αίσθημα παλμών.

Αγγειακές διαταραχές: ορθοστατική υπόταση, θρόμβωση, εμβολισμός, σοκ.

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωράκιες διαταραχές: αναπνευστική δυσχέρεια, πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονική νόσος, πνευμονικό οίδημα.

Γαστρεντερικές διαταραχές: ξηροστομία, ναυτία, έμετος, στομαχική δυσφορία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακός πόνος, παραλυτικός ειλεός, τυμπανισμός, σιαλοαδενίτιδα, παγκρεατίτιδα.

Ηπατο-χοληφόρες διαταραχές: χολοστατικός ίκτερος, χολοκυστίτιδα.

Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού: κνησμός, πορφύρα, κνίδωση, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, εξάνθημα, δερματικός ερυθματώδης λύκος, νεκρωτική αγγειίτιδα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Μυοσκελετικές διαταραχές, συνδετικού ιστού και οστών: μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία.

Νεφρικές διαταραχές και ουροποιητικού: νεφρική δυσλειτουργία, οξεία ηπατική ανεπάρκεια, διάμεση νεφρίτιδα, γλυκοζουρία.

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και μαστών: στυτική δυσλειτουργία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: ασθένεια, πυρετός, κόπωση, δίψα.

Εξετάσεις: αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9. Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με υπερδοσολογία της νεμπιβολόλης.

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας με β-αποκλειστές είναι: βραδυκαρδία, υπόταση, βρογχόσπασμος και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.

Η υπερδοσολογία υδροχλωροθειαζίδης σχετίζεται με ανεπάρκεια ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπογλωραιμία, υπονατρίαμια) και αφυδάτωση που προκύπτει λόγω αυξημένης διούρησης. Τα πιο συχνά σημάδια και συμπτώματα της υπερδοσολογίας με υδροχλωροθειαζίδη είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει μυϊκούς σπασμούς και/ή επίταση των καρδιακών αρρυθμιών που σχετίζονται με την ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοσιδών δακτυλίτιδας ή συγκεκριμένων αντιαρρυθμικών προϊόντων.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή υπερευαισθησίας, ο ασθενής θα πρέπει να βρίσκεται κάτω από στενή παρακολούθηση και να αντιμετωπίζεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται. Οι ηλεκτρολύτες ορού και η κρεατινίνη θα πρέπει να ελέγχονται συχνά. Η απορρόφηση των υπολειμμάτων του φαρμάκου που παραμένουν στον γαστρεντερικό σωλήνα, μπορεί να αποτραπεί με γαστρική πλύση και χορήγηση ενεργού άνθρακα και υπακτικού. Μπορεί να χρειαστεί τεχνητός αερισμός. Η βραδυκαρδία ή οι εξεσημασμένες βαγοτονικές αντιδράσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση ατροπίνης ή μεθυλατροπίνης. Η υπόταση και η καταπληξία πρέπει να αντιμετωπίζεται με πλάσμα / υποκατάστατα πλάσματος και αν χρειάζεται, κατεχολαμίνες. Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές πρέπει να διορθώνονται. Η δράση β-αποκλεισμού μπορεί να αντirroπισθεί με αργή ενδοφλέβια χορήγηση υδροχλωρικής ισοπρεναλίνης, αρχίζοντας με μία δόση περίπου 5 mg/ λεπτό, ή δοβουταμίνη, αρχίζοντας με μία δόση 2,5 mg/λεπτό, μέχρις ότου επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις, η ισοπρεναλίνη μπορεί να συνδυαστεί με ντοπαμίνη. Εάν και αυτό δεν προκαλεί το επιθυμητό αποτέλεσμα, μπορεί να ληφθεί υπ' όψιν η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκαγόνης σε δόση 50-100mg/ kg. Εάν χρειαστεί, η ένεση πρέπει να επαναληφθεί μέσα σε μία ώρα, και να ακολουθηθεί – εάν χρειαστεί – από ενδοφλέβια έγχυση γλυκαγόνης 70 mg/kg/ώρα. Σε ακραίες περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία βραδυκαρδίας, μπορεί να τοποθετηθεί βηματοδότης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Εκλεκτικοί β-αποκλειστές και θειαζίδες
Κωδικός ATC: C07BB12

Το Hypoloc-plus είναι ένας συνδυασμός νεμπιβολόλης, ενός εκλεκτικού ανταγωνιστή των βήτα- υποδοχέων και της υδροχλωροθειαζίδης, ενός θειαζιδικού διουρητικού. Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το κάθε συστατικό ξεχωριστά.

Η νεμπιβολόλη είναι ένα ρακεμικό μείγμα δύο εναντιομερών, της SRRR-νεμπιβολόλης (ή d-νεμπιβολόλης) και της RSSS- νεμπιβολόλης (ή l-νεμπιβολόλης). Συνδυάζει δύο φαρμακολογικές δράσεις:

- Είναι ένας συναγωνιστικός και εκλεκτικός ανταγωνιστής των βήτα-υποδοχέων: αυτή η δράση αποδίδεται στο SRRR-εναντιομερές (d-εναντιομερές).
- Έχει ήπιες αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες λόγω της αλληλεπίδρασης με την οδό της L-αργινίνης/ μονοξειδίου του αζώτου.

Εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες δόσεις νεμπιβολόλης, μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση στην ηρεμία και κατά την άσκηση, τόσο σε νορμοτασικά άτομα όσο και σε υπερτασικούς ασθενείς. Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται κατά τη διάρκεια χρόνιας θεραπείας.

Σε θεραπευτικές δόσεις, η νεμπιβολόλη δεν παρουσιάζει α-αδρενεργικό ανταγωνισμό.

Κατά τη διάρκεια οξείας και χρόνιας θεραπείας με νεμπιβολόλη σε υπερτασικούς ασθενείς, οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις μειώνονται. Παρ' όλο που υπάρχει μείωση του καρδιακού ρυθμού, η μείωση της καρδιακής παροχής κατά την ηρεμία και κατά την άσκηση μπορεί να είναι περιορισμένη, λόγω αύξησης του όγκου παλμού. Η κλινική συσχέτιση αυτών των αιμοδυναμικών διαφορών, σε σύγκριση με άλλους ανταγωνιστές των β1-υποδοχέων, δεν έχει καθοριστεί πλήρως.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η νεμπιβολόλη αυξάνει την αγγειακή απόκριση στην ακετυλοχολίνη (ACh) που διαμεσολαβείται από το μονοξείδιο του αζώτου (NO), η οποία είναι μειωμένη σε ασθενείς με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Πειράματα *in vitro* και *in vivo* σε ζώα, έδειξαν ότι η νεμπιβολόλη δεν έχει ενδογενή συμπαθομιμητική δράση.

Πειράματα *in vitro* και *in vivo* σε ζώα, έδειξαν ότι σε φαρμακολογικές δόσεις, η νεμπιβολόλη δεν έχει σταθεροποιητική δράση στις μεμβράνες.

Σε υγιείς εθελοντές, η νεμπιβολόλη δεν έχει σημαντική δράση στη μέγιστη ικανότητα άσκησης ή την αντοχή.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Οι θειαζίδες επηρεάζουν τους νεφρικούς σωληναριακούς μηχανισμούς της επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών, αυξάνοντας άμεσα την απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε περίπου ίσες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος και αυξάνει την έκκριση αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις στην απώλεια καλίου και διττανθρακικών στα ούρα και μείωση του καλίου στον ορό. Με την υδροχλωροθειαζίδη, η διούρηση ξεκινά σε περίπου 2 ώρες και η μέγιστη δράση συμβαίνει σε περίπου 4 ώρες μετά τη λήψη της δόσης, ενώ η δράση διατηρείται για περίπου 6-12 ώρες.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλαμβάνονται 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης (≥ 50.000 mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25.000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ταυτόχρονη χορήγηση νεμπιβολόλης και υδροχλωροθειαζίδης, δεν έχει επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα των δύο ενεργών ουσιών. Το συνδυασμένο δισκίο έχει την ίδια βιοδιαθεσιμότητα με την ταυτόχρονη χορήγηση των ανεξάρτητων συστατικών.

Νεμπιβολόλη

Απορρόφηση

Αμφότερα τα εναντιομερή της νεμπιβολόλης, απορροφώνται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση. Η απορρόφηση της νεμπιβολόλης δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής· η νεμπιβολόλη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς γεύματα.

Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της νεμπιβολόλης είναι περίπου 12% στους ταχείς μεταβολιστές και είναι σχεδόν πλήρης στους αργούς μεταβολιστές. Σε κατάσταση ισορροπίας και στο ίδιο επίπεδο δόσης, η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της μη μεταβολισθείσας νεμπιβολόλης είναι περίπου 23 φορές μεγαλύτερη σε πτωχούς μεταβολιστές απ' ό,τι σε

εκτεταμένους μεταβολιστές. Όταν λαμβάνονται υπ' όψιν το ακέραιο φάρμακο συν τους ενεργούς μεταβολίτες, η διαφορά στις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος είναι 1,3 έως 1,4 φορές. Λόγω των διαφορών στον ρυθμό μεταβολισμού, η δόση του Hyraloc θα πρέπει πάντα να προσαρμόζεται στις ιδιαίτερες απαιτήσεις του ασθενούς: συνεπώς οι πτωχοί μεταβολιστές χρειάζονται μικρότερες δόσεις.

Οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι ανάλογες της δόσης μεταξύ 1 και 30 mg. Η φαρμακοκινητική της νεμπιβολόλης, δεν επηρεάζεται από την ηλικία.

Κατανομή

Στο πλάσμα, αμφότερα τα εναντιομερή της νεμπιβολόλης, συνδέονται κυρίως με την αλβουμίνη.

Η πρωτεϊνική δέσμευση στο πλάσμα, είναι 98,1% για την SRRR-νεμπιβολόλη και 97,9% για την RSSS-νεμπιβολόλη.

Βιομετασχηματισμός

Η νεμπιβολόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα, κυρίως σε ενεργούς υδροξυ-μεταβολίτες. Η νεμπιβολόλη μεταβολίζεται μέσω αλικυκλικής και αρωματικής υδροξυλίωσης, N-απακλυλίωσης και γλυκουρονιδίωσης· επιπλέον, σχηματίζονται γλυκουρονίδια των υδροξυ-μεταβολιτών. Ο μεταβολισμός της νεμπιβολόλης μέσω αρωματικής υδροξυλίωσης, εξαρτάται από τον CYP2D6-εξαρτώμενο, γενετικό οξειδωτικό πολυμορφισμό.

Αποβολή

Σε ταχείς μεταβολιστές, οι χρόνοι ημιζωής της εξάλειψης των εναντιομερών της νεμπιβολόλης, είναι περίπου 10 ώρες. Σε αργούς μεταβολιστές, είναι 3-5 φορές μεγαλύτεροι. Σε ταχείς μεταβολιστές, τα επίπεδα πλάσματος του RSSS-εναντιομερούς είναι ελαφρώς υψηλότερα από αυτά του SRRR- εναντιομερούς. Σε αργούς μεταβολιστές, αυτή η διαφορά είναι μεγαλύτερη. Σε ταχείς μεταβολιστές, οι χρόνοι ημιζωής απέκκρισης των υδροξυμεταβολιτών και των δύο εναντιομερών, είναι περίπου 24 ώρες και είναι περίπου διπλάσιας διάρκειας στους αργούς μεταβολιστές.

Τα επίπεδα πλάσματος σε κατάσταση ισορροπίας στα περισσότερα άτομα (ταχείς μεταβολιστές) επιτυγχάνονται μέσα σε 24 ώρες για την νεμπιβολόλη και σε μερικές μέρες για τους υδροξυ-μεταβολίτες.

Μία εβδομάδα μετά τη χορήγηση, το 38% της δόσης αποβάλλεται στα ούρα και 48% στα κόπρανα. Η απέκκριση στα ούρα της αέρας νεμπιβολόλης είναι λιγότερη από 0,5% της δόσης.

Υδροχλωροθειαζίδη

Απορρόφηση

Η υδροχλωροθειαζίδη απορροφάται καλά (65 με 75%) μετά από την από του στόματος χορήγηση. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος, σχετίζονται γραμμικά με τη χορηγούμενη δόση. Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης εξαρτάται από τον εντερικό χρόνο διόδου, και αυξάνεται όταν ο εντερικός χρόνος διόδου είναι αργός, για παράδειγμα όταν λαμβάνεται με τροφή. Όταν τα επίπεδα πλάσματος παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 24 ώρες, ο χρόνος ημιζωής του πλάσματος παρατηρήθηκε ότι ποικίλει μεταξύ 5,6 και 14,8 ωρών και τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος παρατηρήθηκαν μεταξύ 1 και 5 ωρών μετά τη λήψη της δόσης.

Κατανομή

Η υδροχλωροθειαζίδη δεσμεύεται κατά 68% από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο φαινομενικός όγκος διανομής είναι 0,83-1,14 l/kg. Η υδροχλωροθειαζίδη περνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της υδροχλωροθειαζίδης είναι πολύ φτωχός. Σχεδόν όλη η υδροχλωροθειαζίδα αποβάλλεται αμετάβλητη στα ούρα.

Αποβολή

Η υδροχλωροθειαζίδα αποβάλλεται αρχικά από τη νεφρική οδό. Περισσότερο από 95% της υδροχλωροθειαζίδης αποβάλλεται στα ούρα ακέραιο μέσα σε 3-6 ώρες από την χορήγηση μίας από του στόματος δόσης. Σε ασθενείς με νεφρική νόσο, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της υδροχλωροθειαζίδης αυξάνονται και ο χρόνος ημιζωής απέκκρισης, παρατείνεται.

5.3. Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας

Προκλινικά στοιχεία δεν έδειξαν ιδιαίτερους κινδύνους για τον άνθρωπο από τον συνδυασμό νεμπιβολόλης και υδροχλωροθειαζίδης. Αυτό βασίζεται σε συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, επαναλαμβανόμενες δόσεις τοξικότητας, γενοτοξικότητα και καρκινογόνο δυναμικό των δύο ανεξάρτητων συστατικών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Πολυσορβικό 80 (E433)

Υπρομελλόζη (E464)

Λακτόζη μονοϋδρική

Άμυλο αραβοσίτου

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)

Κυτταρίνη μικροκρυσταλική (E460)

Κολλοειδές άνυδρο οξειδίο του πυριτίου (E551)

Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη (E464)

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)

Πολυαιθυλενογλυκόλη στεατικός 40 Τύπου I

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Καρμίνες (Καρμινικό οξύ λάκας αργιλίου, E120)

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3. Διάρκεια ζωής

3 έτη

6.4. Ειδικές προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν χρειάζεται ειδικές προφυλάξεις για την αποθήκευση

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία περιέχονται σε συσκευασίες κυψελών (blister) (PP/COC/PP/Aluminium)

* Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την αποκεντρωμένη διαδικασία :

- 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 επικαλυμμένα δισκία με λεπτό υμένιο
* Συσκευασία που θα κυκλοφορήσει στην αγορά :
BT x 28 επικαλυμμένα δισκία με υμένιο

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MENARINI International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare,
L-1611 Luxembourg

Τοπικός αντιπρόσωπος
GUIDOTTI HELLAS AE
Αν. Δαμβέργη 7,
104 Αθήνα

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

76802

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26-10-2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 02-06-2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 11/2018.