

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nebilet HCT 5 mg + 25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de Nebilet HCT contém 5 mg de nebivolol (sob a forma de cloridrato de nebivolol: 2,5 mg de SRRR-nebivolol ou d-nebivolol e 2,5 mg de RSSS-nebivolol ou l-nebivolol) e 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido contém 116,75 mg de lactose (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Nebilet HCT 5 mg + 25 mg: comprimidos revestidos por película, redondos, ligeiramente biconvexos, arroxeados e com "5/25" gravados num lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

Nebilet HCT 5 mg + 25 mg combinação de dose fixa é indicado em doentes cuja tensão arterial é controlada adequadamente com nebivolol 5 mg e hidroclorotiazida 25 mg administrados concomitantemente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos:

Nebilet HCT 5 mg + 25 mg está indicado em doentes em que está provado que a tensão arterial é controlada adequadamente com nebivolol 5 mg e hidroclorotiazida 25 mg administrados concomitantemente.

A dose é um comprimido (5 mg + 25 mg) por dia, de preferência à mesma hora.

Doentes com insuficiência renal:

Nebilet HCT não deve ser administrado a doentes com insuficiência renal grave (ver também 4.3 e 4.4).

Doentes com insuficiência hepática:

Os dados sobre doentes com insuficiência hepática ou com compromisso da função hepática são limitados. Por isso, a utilização de Nebilet HCT nestes doentes está contraindicada.

Idosos:

Face à experiência limitada em doentes com idade superior a 75 anos, devem ser tomadas precauções e submeter estes doentes a uma monitorização rigorosa.

População pediátrica:

A eficácia e segurança do Nebilet HCT em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Portanto, não se recomenda a utilização em crianças e adolescentes.

Modo de administração

Uso oral.

Os comprimidos podem ser tomados com as refeições.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a algum dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade a outras substâncias derivadas da sulfonamida (dado que a hidroclorotiazida é uma substância derivada da sulfonamida).

Insuficiência hepática ou compromisso da função hepática.

Anúria, insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30ml/min).

Insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogénico ou episódios de descompensação da insuficiência cardíaca a requerer terapêutica inotrópica por via I.V.

Síndrome do nódulo sinusal, incluindo o bloqueio sinoauricular.

Bloqueio auriculoventricular de segundo e terceiro grau (sem pacemaker).

Bradycardia (frequência cardíaca < 60 b.p.m. antes do início do tratamento).

Hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg).

Perturbações circulatórias periféricas graves.

História de broncospasmo e asma brônquica.

Feocromocitoma não tratado.

Acidose metabólica.

Hipocaliemia refractária, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Todas as precauções relativas a cada componente individual, conforme listadas de seguida, são também aplicáveis à combinação de dose fixa de Nebilet HCT. Ver também a secção 4.8.

Nebivolol

As seguintes advertências e precauções são, em geral, aplicáveis aos antagonistas beta-adrenérgicos.

Anestesia: A manutenção do bloqueio beta reduz o risco de arritmias durante a indução e intubação. Quando se decide interromper um bloqueio beta na preparação para uma cirurgia, a terapêutica com um antagonista beta-adrenérgico deve ser interrompida pelo menos 24 horas antes.

Devem ser tomadas precauções na utilização de certos fármacos anestésicos que causem depressão do miocárdio. O doente pode ser protegido contra reações vagais por administração intravenosa de atropina.

Cardiovascular: Em geral, os antagonistas b-adrenérgicos não devem ser administrados a doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) não tratada, a não ser que a sua situação tenha sido estabilizada.

Nos doentes com doença cardíaca isquémica, o tratamento com um antagonista beta-adrenérgico deve ser interrompido gradualmente, isto é, durante 1 a 2 semanas. Se for necessária uma terapêutica de substituição esta deverá ser iniciada ao mesmo tempo para evitar exacerbação de angina de peito.

Os antagonistas beta-adrenérgicos podem induzir bradicardia: se a frequência cardíaca diminuir para menos de 50-55 pulsações por minuto em descanso e/ou o doente apresentar sintomas sugestivos de bradicardia, a posologia deve ser reduzida.

Os antagonistas beta-adrenérgicos devem ser usados com precaução: em doentes com perturbações circulatórias periféricas (doença ou síndrome de Raynaud, claudicação intermitente) porque pode ocorrer agravamento dessas perturbações;

em doentes com bloqueio auriculoventricular do primeiro grau, devido ao efeito negativo dos beta-bloqueadores sobre o tempo de condução;

em doentes com angina de Prinzmetal devido à vasoconstrição da artéria coronária mediada pelo recetor alfa: os antagonistas beta-adrenérgicos podem aumentar o número e a duração dos ataques anginosos.

A associação de nebivolol com antagonistas dos canais de cálcio do tipo verapamilo e diltiazem, com medicamentos antiarrítmicos de Classe I e com medicamentos anti-hipertensores de ação central não é geralmente recomendada (para mais informações consultar a secção 4.5).

Metabólico/Endocrinológico: Nebivolol não interfere com os níveis de glucose em doentes diabéticos. Contudo, deve utilizar-se com precaução em doentes diabéticos, porque o nebivolol pode mascarar certos sintomas de hipoglicemia (taquicardia, palpitações).

Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar os sintomas de taquicardia no hipertiroidismo. A suspensão abrupta pode intensificar os sintomas.

Respiratório: Em doentes com doenças pulmonares obstrutivas crónicas, os antagonistas beta-adrenérgicos devem ser usados com precaução, porque a constrição das vias respiratórias pode ser agravada.

Outros: Doentes com história de psoríase só devem tomar antagonistas beta-adrenérgicos após cuidadosa ponderação.

Os antagonistas beta-adrenérgicos podem aumentar a sensibilidade aos alérgenos e a gravidade das reações anafiláticas.

Hidroclorotiazida

Compromisso renal: O benefício total dos diuréticos tiazídicos só pode ser obtido em doentes cuja função renal não esteja alterada. Em doentes com doença renal, as tiazidas podem aumentar o risco de azotémia. Em doentes com a função renal diminuída podem manifestar-se efeitos cumulativos desta substância ativa. Se houver evidência de compromisso renal progressivo, comprovado pela elevação do

azoto não proteico, é necessária a reavaliação do tratamento, podendo considerar-se a possibilidade de descontinuação da terapêutica diurética.

Efeitos metabólicos e endócrinos: A terapêutica com tiazidas pode diminuir a tolerância à glucose. Pode ser necessário o ajuste posológico da insulina ou dos hipoglicemiantes orais (ver secção 4.5). Durante a terapêutica tiazídica a diabetes mellitus latente pode manifestar-se.

O aumento dos níveis de colesterol e triglicéridos foram associados à terapêutica diurética tiazídica. Em alguns doentes, a terapêutica com tiazidas pode precipitar hiperuricemia e/ou gota.

Desequilíbrio eletrolítico: Em qualquer doente sob terapêutica diurética, deverá ser feita a determinação periódica dos eletrólitos séricos.

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hidroeletrólítico (incluindo hipocaliemia, hiponatremia e alcalose hipoclorémica). Os sinais de aviso de desequilíbrio hidroeletrólítico são secura da boca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, inquietação, dores musculares ou câibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e distúrbios gastrointestinais tais como náuseas e vômitos.

O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, em doentes com diurese estimulada, em doentes com ingestão oral inadequada de eletrólitos e em doentes submetidos a terapêutica concomitante com corticosteroides ou ACTH (ver secção 4.5). Doentes com síndrome do prolongamento do intervalo QT, seja congénito ou iatrogénico, correm um risco particularmente elevado de hipocaliemia. A hipocaliemia aumenta a cardiotoxicidade dos glicosídeos digitálicos e o risco de arritmia cardíaca. Em doentes de risco de hipocaliemia, está indicada uma monitorização mais frequente e adequada do potássio sérico, a partir da semana seguinte ao início do tratamento.

A temperaturas elevadas, pode ocorrer hiponatremia de diluição em doentes com edemas. O défice de cloretos é geralmente ligeiro e, normalmente, não requer tratamento.

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária do cálcio e causar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de perturbações conhecidas do metabolismo do cálcio. Uma hipercalcemia acentuada pode evidenciar um hiperparatiroidismo não diagnosticado. As tiazidas deverão ser descontinuadas antes de se efetuarem os testes da função paratiroideia.

Foi demonstrado que as tiazidas aumentam a excreção urinária de magnésio, o que pode originar uma hipomagnesemia.

Lúpus eritematoso: Foi referida a exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistémico com a utilização de diuréticos tiazídicos.

Teste antidoping: A hidroclorotiazida presente neste medicamento pode induzir um resultado analítico positivo num teste antidoping.

Outras: Podem ocorrer reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em doentes com ou sem história de alergia ou asma brônquica.

Foram notificados casos raros de reações de fotossensibilidade com os diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reações de fotossensibilidade durante o tratamento, recomenda-se a suspensão do mesmo. Se a readministração do tratamento for muito necessária, recomenda-se a proteção das áreas expostas ao sol ou à luz artificial-UVA.

Ligação do iodo às proteínas: As tiazidas podem diminuir os níveis séricos do iodo ligado às proteínas, sem evidência de distúrbios da tiroide.

Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado:

As sulfonamidas ou os medicamentos derivados das sulfonamidas podem causar uma reação idiossincrática que resulta em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado.

Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular e geralmente ocorrem poucas horas a semanas após o início do medicamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário é interromper a ingestão de medicamentos o mais rápido possível. Se a pressão intra-ocular permanecer descontrolada podem ser necessário considerar tratamentos médicos ou cirúrgicos imediatos. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir uma história de alergia à sulfonamida ou à penicilina.

Toxicidade respiratória aguda

Foram notificados casos muito raros graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS), após a toma de hidroclorotiazida. O edema pulmonar desenvolve-se tipicamente no espaço de minutos ou horas após a toma de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Em caso de suspeita de diagnóstico de ARDS, Nebilet HCT deve ser retirado e deve ser administrado o tratamento adequado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada a doentes que tenham apresentado anteriormente ARDS após a toma de hidroclorotiazida.

Associação Nebivolol + Hidroclorotiazida

Adicionalmente às precauções relativas aos componentes individuais, são aplicáveis especificamente ao Nebilet HCT as seguintes:

Intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, má absorção de glucose-galactose: Este medicamento contém lactose. Os doentes com situações hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Nebivolol

As seguintes interações são as geralmente aplicáveis aos antagonistas beta-adrenérgicos.

Associações não recomendadas

Antiarrítmicos de classe I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecaínida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): o efeito no tempo da condução auriculoventricular pode ser potenciado e o efeito inotrópico negativo aumentado (ver secção 4.4).

Antagonistas dos canais de cálcio tipo verapamilo/diltiazem: influência negativa na contractilidade e condução auriculoventricular. A administração intravenosa de verapamilo em doentes tratados com β -bloqueadores pode levar a uma hipotensão profunda e bloqueio auriculoventricular (ver secção 4.4).

Anti-hipertensores de ação central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): o uso concomitante de medicamentos anti-hipertensores de ação central pode agravar a insuficiência cardíaca devido a uma diminuição do tônus simpático central (redução da frequência cardíaca e débito cardíaco, vasodilatação) (ver secção 4.4). A suspensão abrupta, principalmente se for anterior à descontinuação do β -bloqueador, pode aumentar o risco de hipertensão recidiva.

Associações que devem ser utilizadas com precaução

Antiarrítmicos de classe III (Amiodarona): o efeito no tempo da condução auriculoventricular pode ser potenciado.

Anestésicos-halogenados voláteis: o uso concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos e de fármacos anestésicos pode reduzir a taquicardia reflexa e aumentar o risco de hipotensão (ver secção 4.4). Como regra geral, deve evitar-se a interrupção brusca do tratamento com o beta-bloqueador. O anestesista deve ser informado sempre que o doente estiver a tomar Nebilet HCT.

Insulina e antidiabéticos orais: embora o neбиволol não afete os níveis de glucose, o uso concomitante pode mascarar alguns sintomas de hipoglicemia (palpitações, taquicardia).

Baclofeno (agente antiespástico), amifostina (adjuvante antineoplásico): é provável que a utilização concomitante com anti-hipertensores aumente a queda da pressão arterial, pelo que a posologia da medicação anti-hipertensora deve ser ajustada.

Associações a serem tidas em consideração

Glicosídeos digitálicos: o uso concomitante pode aumentar o tempo da condução auriculoventricular. Os ensaios clínicos com neбиволol não mostraram evidência clínica de interação. O neбиволol não influencia a cinética da digoxina.

Antagonistas do cálcio do tipo dihidropiridina (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina): o uso concomitante pode aumentar

o risco de hipotensão, e não pode ser excluído um aumento do risco de uma posterior deterioração da bomba ventricular em doentes com insuficiência cardíaca.

Antipsicóticos, antidepressivos (tricíclicos, barbitúricos e fenotiazinas): o uso concomitante pode potenciar o efeito hipotensor dos beta-bloqueadores (efeito aditivo).

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs): não produzem efeito na diminuição da pressão arterial produzida pelo nebivolol.

Agentes simpatomiméticos: o uso concomitante pode contrariar o efeito dos antagonistas beta-adrenérgicos. Os agentes beta-adrenérgicos podem conduzir a uma atividade alfa-adrenérgica não oposta dos agentes simpatomiméticos com efeitos alfa e beta-adrenérgicos (risco de hipertensão, bradicardia grave e bloqueio cardíaco).

Hidroclorotiazida

Potenciais interações relacionadas com a hidroclorotiazida

Associação não recomendada:

Lítio: A depuração renal do lítio é reduzida pelas tiazidas, pelo que, conseqüentemente, o risco de toxicidade do lítio pode aumentar quando usado em concomitância com a hidroclorotiazida.

Portanto, não se recomenda o uso de Nebilet HCT em associação com o lítio. Se o uso desta associação for necessário, recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

Medicamentos que afetam os níveis de potássio:

O efeito depletor de potássio da hidroclorotiazida (ver secção 4.4) pode ser potenciado pela administração concomitante de outros medicamentos associados à diminuição de potássio e hipocaliemia (por exemplo, diuréticos caluréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica ou derivados do ácido salicílico). Não se recomenda, portanto, o uso concomitante destes medicamentos.

Precauções necessárias em caso de uso concomitante com:

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs): Os AINEs (i.e. ácido acetilsalicílico (> 3 g/dia), inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos) podem reduzir o efeito anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos.

Sais de cálcio: Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis séricos de cálcio devido à redução da excreção. Em caso de necessidade de prescrição de suplementos de cálcio, deve proceder-se à monitorização adequada dos níveis séricos de cálcio e a um ajuste posológico do cálcio.

Glicosídeos digitálicos: A hipocaliemia ou hipomagnesemia induzida pelas tiazidas pode favorecer o aparecimento de arritmia cardíaca induzida pelos digitálicos.

Medicamentos afetados pelos distúrbios do potássio sérico: Recomenda-se uma monitorização periódica dos níveis séricos do potássio e a realização de ECG quando se administra Nebilet HCT com medicamentos afetados pelos distúrbios do potássio sérico (por exemplo, glicosídeos digitálicos e antiarrítmicos) e com os seguintes

medicamentos indutores de "torsades de pointes" (taquicardia ventricular) (incluindo alguns antiarrítmicos), sendo que a hipocaliemia é um fator de predisposição para "torsades de pointes" (taquicardia ventricular):

Antiarrítmicos Classe IA (por exemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).

Antiarrítmicos Classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).

Alguns antipsicóticos (por exemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amissulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).

Outros (por exemplo, bepridilo, cisaprida, difemanil, eritromicina I.V., halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacina, terfenadina, vincamina I.V.).

Relaxantes musculares, não despolarizantes (ex tubocurarina): O efeito dos relaxantes musculares, não despolarizantes pode ser potenciado pela hidroclorotiazida.

Medicamentos antidiabéticos (orais e insulina): O tratamento com tiazida pode influenciar a tolerância à glucose. Pode ser necessário ajustar a dosagem do medicamento antidiabético (ver secção 4.4).

Metformina: A metformina deve ser utilizada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por uma possível insuficiência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.

Bloqueadores beta e diazóxido: O efeito hiperglicémico dos bloqueadores beta, além do neбиволол, e do diazóxido pode ser potenciado pelas tiazidas.

Aminas vasopressoras (ex. noradrenalina): O efeito das aminas vasopressoras pode ser diminuído.

Medicamentos usados no tratamento da gota (probenecida, sulfipirazona e alopurinol): Poderá ser necessário proceder a um ajuste da posologia dos medicamentos uricosúricos uma vez que a hidroclorotiazida pode aumentar os níveis séricos de ácido úrico. Poderá ser necessário o aumento da dose de probenecida ou sulfipirazona. A administração concomitante de uma tiazida pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Amantadina: As tiazidas podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis causados pela amantadina.

Salicilatos: No caso de dosagens elevadas de salicilatos, a hidroclorotiazida pode aumentar o efeito tóxico dos salicilatos no sistema nervoso central.

Ciclosporina: A terapêutica concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e complicações do tipo gota.

Meios de contraste iodados: Em caso de desidratação induzida pelos diuréticos, existe um risco acrescido de insuficiência renal aguda, especialmente com doses elevadas de produtos com iodados. Antes da administração, os doentes devem ser rehidratados.

Potenciais interações relacionadas com o Nebivolol e a Hidroclorotiazida:

Uso concomitante a ser tido em consideração

Outros medicamentos anti-hipertensores: podem provocar efeitos aditivos hipotensores ou de potenciação durante o tratamento concomitante com outros medicamentos anti-hipertensores.

Antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, medicamentos narcóticos e álcool: a administração concomitante de Nebilet HCT com estes medicamentos pode evidenciar o efeito hipotensor e/ou conduzir a uma hipotensão postural.

Interações farmacocinéticas:

Nebivolol

Uma vez que o metabolismo do nebivolol envolve a isoenzima CYP2D6, a administração concomitante de substâncias inibidoras desta enzima, nomeadamente a paroxetina, fluoxetina, tioridazina e quinidina podem levar a um aumento dos níveis plasmáticos de nebivolol associado a um risco acrescido de bradicardia excessiva e de acontecimentos adversos.

A administração concomitante de cimetidina aumenta os níveis plasmáticos de nebivolol, sem alterar o efeito clínico. A administração concomitante de ranitidina não afeta a farmacocinética do nebivolol. Desde que Nebilet HCT seja tomado com a refeição e os antiácidos entre as refeições, ambos os tratamentos podem ser prescritos simultaneamente. A associação de nebivolol com nicardipina aumenta ligeiramente os níveis plasmáticos de ambos os fármacos, sem alterar o efeito clínico. A administração concomitante de álcool, furosemida ou hidroclorotiazida não afetou a farmacocinética do nebivolol. O nebivolol não tem efeito sobre a farmacocinética e a farmacodinamia da varfarina.

Hidroclorotiazida

A absorção da hidroclorotiazida é comprometida em presença de resinas de troca aniónica (como, colestiramina e resinas colestipol).

Agentes citotóxicos: com o uso concomitante de hidroclorotiazida e citotóxicos (por exemplo, ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato) deve-se esperar um aumento da toxicidade para a medula óssea (particularmente granulocitopenia).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados específicos sobre a utilização de Nebilet HCT em mulheres grávidas. Os estudos efetuados em animais com os dois componentes individuais são insuficientes relativamente aos efeitos da associação de nebivolol e hidroclorotiazida na reprodução (ver secção 5.3).

Nebivolol

Não existem dados suficientes sobre a utilização de nebivolol na gravidez humana para determinar a sua potencial toxicidade. No entanto, o nebivolol apresenta efeitos farmacológicos que podem causar efeitos nocivos na gravidez e/ou no feto/recém-nascido. Em geral, os bloqueadores b-adrenérgicos reduzem a perfusão placentária que tem sido associada com atraso do crescimento, morte intrauterina, aborto ou parto prematuro. Podem ainda ocorrer efeitos adversos (como hipoglicemia e bradicardia) no feto ou no recém-nascido. Se for necessário tratamento com

bloqueadores b-adrenérgicos, são preferíveis os bloqueadores adrenérgicos b1 seletivos.

Nebivolol não deve ser usado durante a gravidez a menos que estritamente necessário. Se o tratamento com neбиволol for considerado necessário, o fluxo sanguíneo uteroplacentário e o crescimento fetal devem ser monitorizados. Em caso de efeitos nocivos sobre a gravidez ou o feto deve considerar-se um tratamento alternativo. O recém-nascido deve ser cuidadosamente monitorizado. São geralmente expectáveis sintomas de hipoglicemia e bradicardia durante os primeiros 3 dias.

Hidroclorotiazida

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de ação farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada para edema gestacional, hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeitos benéficos no relativamente ao curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada na hipertensão essencial em mulheres grávidas, exceto nas raras situações em que não pode ser utilizada outra alternativa terapêutica.

Amamentação

Desconhece-se se o neбиволol é excretado no leite humano. Estudos em animais demonstraram que neбиволol é excretado no leite materno. A maioria dos beta-bloqueadores, particularmente os compostos lipofílicos como o neбиволol e os seus metabolitos ativos, passam para o leite materno embora em extensão variável.

A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas provocam uma intensa diurese e podem inibir a produção de leite. O uso de Nebilet HCT durante a amamentação não está recomendado. Se Nebilet HCT for utilizado durante o aleitamento as doses devem ser mantidas o mais baixas possível.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e de usar máquinas. Contudo, quando estiver a conduzir ou a utilizar máquinas deve ser tido em consideração que, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas e fadiga, enquanto estiver a ser submetido a uma terapêutica anti-hipertensora.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os acontecimentos adversos encontram-se mencionados separadamente para cada uma das substâncias ativas.

Nebivolol

As reações adversas notificadas após a administração do nebivolol em monoterapia, que são na maioria dos casos de intensidade ligeira a moderada, estão descritas na tabela seguinte, classificadas por classes de sistemas de órgãos e ordenadas pela sua frequência:

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco Frequentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$)	Muito raros ($\leq 1/10.000$)	Desconhecidos
Doenças do sistema imunitário				edema angioneurótico, hipersensibilização
Perturbações do foro psiquiátrico		pesadelos; depressão		
Doenças do sistema nervoso	cefaleias, tonturas, parestesia.		síncope	
Afeções oculares		diminuição da visão		
Cardiopatias		bradicardia, insuficiência cardíaca, redução da condução auriculoventricular/ bloqueio auriculoventricular		
Vasculopatias		hipotensão, (agudização de) claudicação intermitente		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	dispneia	broncospasmo		
Doenças gastrointestinais	obstipação, náuseas e diarreia	dispepsia, flatulência, vômitos		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		prurido, erupção eritematosa	agravamento da psoríase	urticária
Doenças dos órgãos genitais e da mama		impotência		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	fadiga, edema			

Foram ainda notificadas as seguintes reações adversas com alguns antagonistas β -adrenérgicos: alucinações, psicoses, confusão, extremidades frias/cianóticas, fenómeno de Raynaud, olhos secos e toxicidade oculo-mucocutânea do tipo practolol.

Hidroclorotiazida

Os acontecimentos adversos que foram notificados com o uso de hidroclorotiazida em monoterapia incluem:

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)
Frequência «desconhecida»: Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)

Descrição de reações adversas selecionadas

Cancro da pele não-melanoma: Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

Doenças do sangue e do sistema linfático: leucopenia, neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplástica, anemia hemolítica, depressão da medula óssea.

Doenças do sistema imunitário: reações anafiláticas.

Doenças do metabolismo e da nutrição: anorexia, desidratação, gota, diabetes mellitus, alcalose metabólica, hiperuricemia, desequilíbrio eletrolítico (incluindo hiponatremia, hipocaliemia, hipomagnesemia, hipocloremia, hipercalcemia), hiperglicemia, hiperamilasemia.

Perturbações do foro psiquiátrico: apatia, estado de confusão, depressão, nervosismo, agitação, perturbações do sono.

Doenças do sistema nervoso: convulsões, diminuição do estado de consciência, coma, cefaleia, tonturas, parestesia, parésia.

Afeções oculares

Frequência desconhecida: efusão coroidal, miopia aguda, glaucoma secundário de ângulo fechado.

Xantopsia, visão turva, miopia (agravamento), diminuição da formação do líquido lacrimal.

Afeções do ouvido e do labirinto: vertigens.

Cardiopatias: arritmias cardíacas, palpitações.

Vasculopatias: hipotensão ortostática, trombose, embolia, choque.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: dificuldade respiratória, pneumonite, doença pulmonar intersticial e edema pulmonar.

Frequência muito rara: Síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS) (ver secção 4.4)

Doenças gastrointestinais: boca seca, náuseas, vômitos, desconforto gástrico, diarreia, obstipação, dor abdominal, ileus paralítico, flatulência, sialoadenite, pancreatite.

Afeções hepatobiliares: icterícia colestática e colecistite.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: prurido, púrpura, urticária, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea, lúpus eritematoso cutâneo, vasculite necrosante, necrólise epidérmica tóxica.

Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo: espasmos musculares, mialgia.

Doenças renais e urinárias: compromisso renal, insuficiência renal aguda, nefrite intersticial, glicosúria.

Doenças dos órgãos genitais e da mama: disfunção erétil.

Perturbações gerais e alterações no local de administração: astenia, pirexia, fadiga, sede.

Exames complementares de diagnóstico: alterações no eletrocardiograma, aumento do colesterol e dos triglicéridos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao Infarmed, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

Ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas:

Não existem dados disponíveis relativos à sobredosagem com nebivolol.

Os sintomas de sobredosagem com b-bloqueadores são: bradicardia, hipotensão, broncospasmo e insuficiência cardíaca aguda.

A sobredosagem com a hidroclorotiazida está associada à depleção eletrolítica (hipocaliemia, hipocloremia, hiponatremia) e desidratação resultantes da diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais frequentes de sobredosagem com hidroclorotiazida são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode originar espasmos musculares e/ou acentuar arritmias cardíacas associadas ao uso concomitante de glicosídeos digitálicos e certos medicamentos antiarrítmicos.

Tratamento:

Em caso de sobredosagem ou de hipersensibilidade, o doente deve ser mantido sob rigorosa vigilância e ser tratado numa unidade de cuidados intensivos. Devem ser controlados os níveis sanguíneos de glucose. Os níveis séricos de eletrólitos e da creatinina devem ser monitorizados frequentemente. A absorção de qualquer quantidade de substância residual no trato gastrointestinal deve ser evitada por

lavagem gástrica e pela administração de carvão ativado e de um laxante. Pode ser necessário instituir respiração artificial. Bradicardia ou reações vagais extensas devem ser tratadas por administração de atropina ou metilatropina. A hipotensão e o choque devem ser tratados com plasma/substitutos do plasma e, se necessário, com catecolaminas. Os desequilíbrios eletrolíticos devem ser corrigidos. O efeito β -bloqueador pode ser neutralizado por administração intravenosa lenta de cloridrato de isoprenalina, começando com uma dose de aproximadamente 5 $\mu\text{g}/\text{minuto}$, ou dobutamida, começando com uma dose de 2,5 $\mu\text{g}/\text{minuto}$, até ter sido obtido o efeito desejado. Em casos refractários, a isoprenalina pode ser associada com a dopamina. Caso não se obtenha ainda o efeito desejado, pode-se considerar a administração intravenosa de 50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de glucagon. Se necessário, a injeção pode ser repetida dentro de uma hora, e ser seguida, se necessário, por uma perfusão I.V. de glucagon na dose de 70 mg/kg/h. Em casos extremos de bradicardia resistente ao tratamento pode-se colocar um "pacemaker".

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.4.2. Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Depressores da actividade adrenérgica. Bloqueadores beta.

3.4.1.1. Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Diuréticos. Tiazidas e análogos.

Código ATC: C07BB12

Nebilet HCT é uma combinação de nebivolol, um antagonista seletivo dos receptores beta, e hidroclotiazida, um diurético tiazídico. A combinação destas substâncias apresenta um efeito anti-hipertensor aditivo, proporcionando uma redução da pressão arterial em maior grau que qualquer um dos componentes em monoterapia. O nebivolol é um racemato de dois enantiómeros, SRRR-nebivolol (ou d-nebivolol) e RSSS-nebivolol (ou l-nebivolol). Esta substância associa duas atividades farmacológicas: é um antagonista β -receptor competitivo e selectivo: este efeito é atribuído ao enantiómero SRRR (d-enantiómero).

Tem propriedades vasodilatadoras ligeiras, devidas a uma interacção com a via L-arginina/óxido nítrico.

Doses únicas e repetidas de nebivolol reduzem a frequência cardíaca e a pressão arterial em repouso e durante o exercício, tanto em indivíduos normotensos como em doentes hipertensos. O efeito anti-hipertensor é mantido durante o tratamento crónico.

Em doses terapêuticas o nebivolol é desprovido de antagonismo alfa-adrenérgico.

Durante o tratamento agudo e crónico com nebivolol em doentes hipertensos a resistência vascular sistémica é diminuída. Apesar da redução da frequência cardíaca, a redução do débito cardíaco durante o repouso e o exercício pode ser limitada devido a um aumento do volume de ejeção. A relevância clínica destas diferenças hemodinâmicas, quando comparadas com outros antagonistas dos recetores β_1 , não está completamente estabelecida.

Em doentes hipertensos, o nebivolol aumenta a resposta vascular mediada pelo NO à acetilcolina (ACh) que é reduzida em doentes com disfunção endotelial.

Experiências in vitro e in vivo em animais demonstraram que o nebivolol não tem atividade simpatomimética intrínseca.

Experiências in vitro e in vivo em animais demonstraram que em doses farmacológicas o nebivolol não apresenta ação estabilizadora da membrana.

Em voluntários saudáveis, o nebivolol não tem efeito significativo sobre a capacidade máxima de exercício ou o tempo de resistência ao exercício.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. As tiazidas afectam o mecanismo tubular renal distal de reabsorção dos electrólitos, aumentando diretamente a excreção de sódio e de cloretos em quantidades aproximadamente equivalentes. A ação diurética da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a atividade da renina plasmática e aumenta a secreção de aldosterona, com aumento consequente de potássio urinário e perda de bicarbonato, e diminuição de potássio sérico. Com a hidroclorotiazida, o início da diurese ocorre cerca de 2 horas após a administração e o efeito máximo ocorre cerca de 4 horas após a administração, enquanto a acção persiste durante cerca de 6 a 12 horas.

Cancro da pele não-melanoma:

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa amostragem longitudinal (risk-set sampling). Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox.100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração concomitante de nebivolol e de hidroclorotiazida não tem efeito na biodisponibilidade de qualquer uma das substâncias ativas. Os comprimidos desta associação são bioequivalentes à administração concomitante dos dois fármacos isoladamente.

Nebivolol

Absorção

Ambos os enantiómeros do nebivolol são rapidamente absorvidos após administração oral. A absorção de nebivolol não é afetada pelos alimentos; o nebivolol pode ser dado com ou fora das refeições.

A biodisponibilidade oral do nebivolol é, em média, de 12% nos metabolizadores rápidos e é virtualmente completa nos metabolizadores lentos. No estado estacionário e para a mesma dose, o pico máximo da concentração plasmática do nebivolol inalterado é cerca de 23 vezes mais elevado nos metabolizadores fracos do que nos metabolizadores extensos. Quando se considera o fármaco inalterado e os metabolitos ativos, a diferença dos picos das concentrações plasmáticas é 1,3 a 1,4 vezes. Devido à variação nas taxas de metabolismo a dose de Nebilet HCT deve ser sempre ajustada às exigências individuais do doente: os metabolizadores fracos podem necessitar de doses mais baixas.

As concentrações plasmáticas são proporcionais às doses entre 1 e 30 mg. A farmacocinética do nebivolol não é afectada pela idade.

Distribuição

No plasma, ambos os enantiómeros do nebivolol estão predominantemente ligados à albumina. A ligação às proteínas plasmáticas é de 98,1% para o SRRR-nebivolol e de 97,9% para o RSSS-nebivolol.

Biotransformação

O nebivolol é extensamente metabolizado, parcialmente em hidroximetabolitos ativos. O nebivolol é metabolizado por hidroxilação alicíclica e aromática, N-desalquilação e glucuronidação; além disso, formam-se glucuronidos dos hidroximetabolitos. O metabolismo do nebivolol por hidroxilação aromática é condicionado pelo CYP2D6 dependente do polimorfismo genético oxidativo.

Eliminação

Nos metabolizadores rápidos o tempo de semivida de eliminação dos enantiómeros do nebivolol é em média 10 horas. Nos metabolizadores lentos é cerca de 3-5 vezes mais longa. Nos metabolizadores rápidos, os níveis plasmáticos do enantiómero RSSS são ligeiramente mais elevados que os do enantiómero SRRR. Nos metabolizadores lentos esta diferença é maior. Nos metabolizadores rápidos a semivida de eliminação dos hidroximetabolitos de ambos os enantiómeros é, em média, 24 horas e é duas vezes mais longa nos metabolizadores lentos.

Na maioria dos indivíduos (metabolizadores rápidos) o estado estacionário dos níveis plasmáticos é atingido em 24 horas para o nebivolol e em poucos dias para os hidroximetabolitos.

Uma semana após a administração, 38% da dose é excretada pela urina e 48% pelas fezes. A excreção urinária de nebivolol inalterado é inferior a 0,5% da dose.

Hidroclorotiazida

Absorção

A hidroclorotiazida é bem absorvida (65-75%), após administração por via oral. As concentrações plasmáticas são relacionadas linearmente com a dose administrada.

A absorção da hidroclorotiazida é dependente do tempo do trânsito intestinal, aumentando quando o trânsito intestinal é lento, por exemplo quando administrada em presença de alimentos. Quando os níveis plasmáticos foram estudados durante pelo menos 24 horas, observou-se que a semivida plasmática variou entre 5,6 e 14,8 horas e que os picos plasmáticos foram observados entre 1 e 5 horas após a administração.

Distribuição

No plasma, a hidroclorotiazida tem uma ligação de 68% às proteínas plasmáticas, e o seu volume de distribuição aparente de é 0,83-1,14 l/Kg. A hidroclorotiazida atravessa a placenta mas não a barreira hemato-encefálica.

Biotransformação

A hidroclorotiazida não é praticamente metabolizada. A quase totalidade da hidroclorotiazida é excretada na urina na forma inalterada.

Eliminação

A hidroclorotiazida é eliminada principalmente por via renal. Mais de 95% de hidroclorotiazida aparece inalterada na urina entre 3 a 6 horas, após administração de uma dose oral.

Em doentes com doença renal, as concentrações plasmáticas de hidroclorotiazida estão aumentadas e a semivida de eliminação está prolongada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelaram danos particulares da associação de nebivolol e hidroclorotiazida para os humanos. Estes são baseados nos estudos farmacológicos convencionais de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e do potencial carcinogénico dos componentes individuais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo do comprimido
Polissorbato 80 (E433),
Hipromelose (E464),
Lactose mono-hidratada,
Amido de milho,
Croscarmelose sódica (E468),
Celulose microcristalina (E460(i)),
Sílica coloidal anidra (E551),
Estearato de magnésio (E470b).

Revestimento
Hipromelose (E464),
Celulose microcristalina (E460(i)),
Estearato de macrogol 40 Tipo I (E431),
Dióxido de titânio (E171),
Carmim (Laca de alumínio de ácido carmínico, E120)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos apresentam-se em blisters de PP/COC/PP/Alumínio.
Embalagens de 7, 14, 28, 30, 56 e 90 comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Representante local:

A. Menarini Portugal-Farmacêutica, S.A.
Quinta da Fonte
Edifício D. Manuel I – Piso 2 A
Rua dos Malhões nº1
2770 – 071 Paço de Arcos
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5400312 - 14 comprimidos revestidos por película, 5 mg + 25 mg,
blister de PP/COC/PP/Alumínio

N.º de registo: 5400320– 28 comprimidos revestidos por película, 5 mg + 25 mg,
blister de PP/COC/PP/Alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29 de julho de 2011

Data da última renovação: 06 de dezembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2021