



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film**

**NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg/25 mg compresse rivestite con film**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 5 mg di nebivololo (come nebivololo cloridrato) e 12,5 mg di idroclorotiazide  
Eccipiente con effetti noti: una compressa contiene 148,79 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

Una compressa rivestita con film contiene 5 mg di nebivololo (come nebivololo cloridrato) e 25 mg di idroclorotiazide  
Eccipiente con effetti noti: una compressa contiene 136,29 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg/12,5 mg

Comprese rivestite con film da 9,2 mm, di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse, con "515" impresso su un lato e una linea di incisione sull'altro.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg/25 mg

Comprese rivestite con film da 9,2 mm, di colore giallo pallido, rotonde, biconvesse, con impresso "525" su un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

La combinazione in dose fissa NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg/12,5 mg è indicata nei pazienti la cui pressione sanguigna è adeguatamente controllata con la somministrazione concomitante di nebivololo 5 mg e idroclorotiazide 12,5 mg.

La combinazione in dose fissa NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg/25 mg è indicata nei pazienti la cui pressione sanguigna è adeguatamente controllata con la somministrazione concomitante di nebivololo 5 mg e idroclorotiazide 25 mg.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Adulti*

NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg/12,5 è indicato nei pazienti la cui pressione sanguigna risulta adeguatamente controllata con la somministrazione concomitante di nebivololo 5 mg e idroclorotiazide 12,5 mg.

La dose è di una compressa (5 mg/12,5 mg) al giorno, preferibilmente alla stessa ora del giorno. Le compresse possono essere prese ai pasti.

NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg/25 è indicato nei pazienti la cui pressione sanguigna risulta adeguatamente controllata con la somministrazione concomitante di nebivololo 5 mg e idroclorotiazide 25 mg.

La dose è di una compressa (5 mg/25 mg) al giorno, preferibilmente alla stessa ora del giorno. Le compresse possono essere prese ai pasti.

##### *Pazienti con insufficienza renale*

NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici non deve essere somministrato ai pazienti con insufficienza renale grave (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

##### *Pazienti con insufficienza epatica*

I dati sui pazienti con insufficienza epatica o con compromissione della funzionalità epatica sono limitati. Per questo motivo l'uso di NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici in questi pazienti è controindicato.

##### *Persone anziane*

In considerazione delle scarse esperienze maturate sui pazienti di età superiore a 75 anni, occorre usare cautela e monitorare accuratamente questi pazienti.

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Pertanto l'uso nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse possono essere assunte ai pasti.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità ad altri derivati della sulfonamide (perché l'idroclorotiazide è un medicinale derivato dalla sulfonamide).
- Insufficienza epatica o compromissione della funzionalità epatica.
- Anuria, insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).
- Insufficienza cardiaca acuta, shock cardiogeno o episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedano una terapia endovenosa inotropica.
- Sindrome del seno malato, compreso il blocco seno-atriale.
- Blocco atrioventricolare di secondo e terzo grado (senza pacemaker).
- Bradicardia (frequenza cardiaca <60 bpm prima dell'inizio della terapia).
- Ipotensione (pressione sanguigna sistolica < 90 mmHg).
- Gravi patologie circolatorie periferiche
- Storia di broncospasmo e asma bronchiale.
- Feocromocitoma non trattato.
- Acidosi metabolica.
- Ipokaliemia refrattaria, ipercalcemia, iponatremia ed iperuricemia sintomatica.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Tutte le avvertenze relative a ciascun monocomponente, elencate sotto, si applicano anche alla combinazione fissa NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici (Vedere anche paragrafo 4.8).

#### Nebivololo

Le seguenti avvertenze e precauzioni di impiego riflettono quelle generalmente riferibili ai medicinali antagonisti beta adrenergici.

#### *Anestesia*

Il mantenimento del blocco dei recettori beta riduce il rischio di aritmie durante l'induzione e l'intubazione. Qualora, in previsione di un intervento chirurgico si decida di interrompere il blocco dei recettori beta, la terapia con antagonisti beta-adrenergici deve essere interrotta almeno 24 ore prima.

Occorre particolare attenzione nell'uso di alcuni anestetici che causano depressione del miocardio. Il paziente può essere protetto contro le reazioni vagali tramite somministrazione endovenosa di atropina.

#### *Sistema cardiovascolare*

In generale, gli antagonisti beta-adrenergici non devono essere usati nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (CHF) non trattata, a meno che la loro condizione non si sia stabilizzata.

In pazienti con cardiopatia ischemica il trattamento con gli antagonisti beta-adrenergici deve essere interrotto gradualmente, cioè in 1-2 settimane. Se necessario, allo stesso tempo deve essere instaurata una terapia sostitutiva per prevenire un'esacerbazione dell'angina pectoris.

Gli antagonisti beta-adrenergici possono indurre bradicardia: se la frequenza scende al di sotto dei 50-55 bpm a riposo e/o il paziente manifesta sintomi riconducibili alla bradicardia, il dosaggio deve essere ridotto.

Gli antagonisti beta-adrenergici devono essere usati con cautela:

- nei pazienti con patologie circolatorie periferiche (sindrome o malattia di Raynaud, claudicatio intermittens), poiché può verificarsi un peggioramento di questi disturbi;
- nei pazienti con blocco atrioventricolare di primo grado, a causa dell'effetto negativo dei beta-bloccanti sul tempo di conduzione;
- nei pazienti con angina di Prinzmetal a causa della vasocostrizione coronarica dovuta alla non contrastata stimolazione alfa-adrenergica: gli antagonisti beta-adrenergici possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina.

La somministrazione di neivololo associata a calcioantagonisti del tipo verapamil e diltiazem a medicinali antiaritmici di Classe I e ad antiipertensivi ad azione centrale non è generalmente raccomandata, per i dettagli vedere il paragrafo 4.5.

#### *Metabolismo/sistema endocrino*

Il neivololo non interferisce con la glicemia nei pazienti diabetici. Tuttavia va usato con attenzione nei pazienti diabetici, in quanto il neivololo può mascherare alcuni sintomi dell'ipoglicemia (tachicardia, palpitazioni).

Gli agenti antagonisti beta-adrenergici possono mascherare i sintomi di tachicardia nell'ipertiroidismo. L'interruzione improvvisa della somministrazione può intensificare questi sintomi.

### *Apparato respiratorio*

Nei pazienti con disturbi polmonari cronici ostruttivi, gli antagonisti beta-adrenergici devono essere usati con cautela, in quanto si può aggravare la costrizione delle vie respiratorie.

### *Altro*

I pazienti con storia di psoriasi possono essere trattati con gli antagonisti beta-adrenergici solo dopo attenta valutazione.

Gli antagonisti beta-adrenergici possono aumentare la sensibilità verso allergeni e la gravità delle reazioni anafilattiche.

### Idroclorotiazide

#### *Compromissione renale*

Dai diuretici tiazidici si può ottenere il massimo dei benefici solo se la funzionalità renale non è alterata. Nei pazienti con patologia renale le tiazidi possono aumentare l'azotemia. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa possono svilupparsi effetti di accumulo di questa sostanza attiva. Se si evidenzia una progressiva compromissione della funzionalità renale, come indicato dall'aumento dell'azoto non proteico, si rende necessaria un'attenta revisione della terapia, valutando la possibilità di interrompere la terapia diuretica.

#### *Metabolismo ed effetti endocrini*

La terapia con tiazide può diminuire la tolleranza al glucosio. Possono rendersi necessari aggiustamenti del dosaggio dell'insulina o degli agenti ipoglicemizzanti orali (vedere paragrafo 4.5). Durante la terapia con tiazide può divenire manifesto un diabete mellito latente.

Alla terapia diuretica tiazidica sono stati associati aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi. Tale terapia può precipitare l'iperuricemia e/o la gotta in determinati pazienti.

#### *Sbilanciamento elettrolitico*

Come per qualsiasi paziente sottoposto a terapia con diuretici, va eseguita, a intervalli appropriati, la determinazione periodica degli elettroliti sierici.

Le tiazidi, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare uno sbilanciamento dei liquidi o degli elettroliti (ipokaliemia, iponatremia ed alcalosi ipocloremica). Sintomi che fanno pensare ad uno sbilanciamento dei liquidi o degli elettroliti sono: secchezza delle fauci, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolori muscolari o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea e vomito.

Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti con eccesso di diuresi, nei pazienti che ricevono una quantità inadeguata di elettroliti per bocca e nei pazienti cui viene somministrata una terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5). I pazienti con una sindrome del QT lungo, congenita o iatrogena, sono soggetti a un rischio particolarmente elevato in caso di ipokaliemia. L'ipokaliemia aumenta la cardiotoxicità dei glicosidi digitalici e il rischio di aritmia cardiaca. Nei pazienti a rischio di ipokaliemia è indicato un monitoraggio del potassio plasmatico più frequente, iniziando entro una settimana dopo l'inizio della terapia.

In caso di temperatura ambiente molto elevata si può manifestare un'iponatremia diluizionale nei pazienti edematosi. Il deficit di cloruro è in genere lieve e di solito non richiede trattamento.

Le tiazidi possono ridurre l'escrezione di calcio nell'urina e causare un aumento leggero e intermittente del calcio sierico in assenza di disordini noti del metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia marcata può essere l'evidenza di un iperparatiroidismo nascosto. La somministrazione di tiazidi deve essere interrotta prima di eseguire il test di funzionalità paratiroidea.

È stato dimostrato che le tiazidi aumentano l'escrezione urinaria del magnesio, cosa che può causare ipomagnesemia.

#### *Lupus eritematoso*

È stata riportata esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico con l'uso di tiazidi.

#### *Test antidoping*

L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può dare un risultato positivo in un test antidoping.

#### *Altro*

Reazioni di sensibilizzazione possono verificarsi in pazienti con o senza storia di allergia o asma bronchiale.

In rari casi sono state riportate reazioni di fotosensibilizzazione con i diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento compaiono reazioni di fotosensibilizzazione, si raccomanda di interrompere il trattamento. Se la risomministrazione del medicinale è ritenuta necessaria, si raccomanda di proteggere le aree esposte dal sole o dalla luce UV artificiale.

#### *Legame iodio-proteina*

Le tiazidi possono ridurre i livelli dello iodio legato alle proteine sieriche senza segni di disfunzione tiroidea.

#### *Miopia acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso*

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincratca che può portare a miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono insorgenza acuta di diminuita acuità visiva o dolore oculare e si manifestano di solito entro ore o settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nell'interruzione dell'idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico se la pressione intraoculare rimane non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono comprendere storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

#### Associazione nebivololo/idroclorotiazide

Oltre alle avvertenze relative ai singoli componenti, la seguente avvertenza si applica specificamente a NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici:

*Intolleranza al galattosio, deficit della lapp-lattasi, malassorbimento del glucosio-galattosio* Questo prodotto medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit della Lapp-lattasi o di malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Interazioni farmacodinamiche

##### *Nebivololo*

Le seguenti interazioni riflettono si applicano agli antagonisti beta-adrenergici in generale.

#### Associazioni non raccomandate

*Antiarritmici di classe I (chinidina, idrochinidina, cibenzolina, flecainide, disopiramide, lidocaina, mexiletina, propafenone):* l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato e può essere aumentato l'effetto inotropo negativo (vedere paragrafo 4.4).

*Calcioantagonisti tipo verapamil/diltiazem:* effetto negativo sulla contrattilità e sulla conduzione atrioventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con beta-bloccanti può portare a profonda ipotensione e blocco atrio-ventricolare (vedere paragrafo 4.4).

*Antiipertensivi ad azione centrale (clonidina, guanfacina, monoxidina, metildopa, rilmenidina):* l'uso concomitante di antiipertensivi ad azione centrale può aggravare l'insufficienza cardiaca mediante diminuzione del tono simpatico centrale (riduzione della frequenza e della gittata cardiaca, vasodilatazione) (vedere paragrafo 4.4). L'improvvisa interruzione, in particolare se prima dell'interruzione del beta-bloccante, può aumentare il rischio di "ipertensione arteriosa da rebound".

#### Associazioni da usare con cautela

*Antiarritmici di classe III (amiodarone):* può potenziare l'effetto sul tempo di conduzione atrioventricolare.

*Anestetici volatili alogenati:* l'uso concomitante di antagonisti beta adrenergici ed anestetici può attenuare la tachicardia riflessa e aumentare il rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4). Come regola generale, evitare l'improvvisa interruzione del trattamento con beta-bloccanti. L'anestesista deve essere informato del fatto che il paziente assume NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici.

*Insulina e farmaci antidiabetici orali:* nonostante il nebivololo non abbia influenza sulla glicemia, l'uso concomitante può mascherare alcuni sintomi di ipoglicemia (palpitazioni, tachicardia).

*Baclofene (un agente antispastico), amifostina (in aggiunta agli antineoplastici):* è probabile che l'uso concomitante con antiipertensivi possa aumentare la caduta della pressione sanguigna, pertanto il dosaggio del farmaco antiipertensivo deve essere aggiustato di conseguenza.

#### Associazioni da tenere in considerazione

*Glicosidi digitalici:* l'uso concomitante può aumentare il tempo di conduzione atrioventricolare. Studi clinici con nebivololo non hanno fornito alcuna evidenza clinica di interazione. Il nebivololo non ha effetto sulla cinetica della digossina.

*Calcioantagonisti di tipo diidropiridinico (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina):* l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e, nei pazienti con insufficienza cardiaca, non può essere escluso un aumento del rischio di ulteriore deterioramento della funzione di pompa ventricolare.

*Antipsicotici, antidepressivi (triciclici, barbiturici e fenotiazine):* l'uso concomitante può potenziare l'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti (effetto additivo).

*Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS):* nessuna interferenza sull'effetto ipotensivo del nebivololo.

*Agenti simpaticomimetici:* l'uso concomitante può contrastare l'effetto degli antagonisti beta-adrenergici. I medicinali beta-adrenergici possono portare ad una non contrastata attività alfa-adrenergica dei medicinali simpaticomimetici con effetti sia alfa sia beta-adrenergici (rischio di ipertensione, grave bradicardia e blocco cardiaco).

## *Idroclorotiazide*

Potenziamenti interazioni connesse all'idroclorotiazide:

### Uso concomitante non raccomandato

*Litio*: la clearance renale del litio viene ridotta dalle tiazidi e, di conseguenza, il rischio di tossicità da litio può aumentare quando usato in concomitanza con l'idroclorotiazide. L'uso di NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici in associazione con il litio è quindi sconsigliato. Se l'uso di tale combinazione risulta necessario, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio.

*Prodotti medicinali che influiscono sui livelli di potassio*: l'effetto potassio-depletivo dell'idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.4) può essere potenziato somministrando contemporaneamente altri prodotti medicinali associati a perdita di potassio e ipokaliemia (per esempio altri diuretici kaliuretici, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica o derivati dell'acido salicilico). Tale uso concomitante è quindi sconsigliato.

### Uso concomitante che richiede cautela

*Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS)*: i FANS (cioè acido acetilsalicilico (>3 g/die), inibitori della COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre l'effetto antiipertensivo dei diuretici tiazidici.

*Sali di calcio*: i diuretici tiazidici possono incrementare i livelli del calcio sierico a causa della ridotta escrezione. Se devono essere prescritti integratori di calcio, i livelli sierici del calcio devono essere monitorati e il dosaggio del calcio deve essere adeguato di conseguenza.

*Glicosidi digitalici*: l'ipokaliemia o l'ipomagnesemia indotti dalle tiazidi possono favorire l'insorgenza di aritmie cardiache indotte dalla digitale.

*Prodotti medicinali interessati da alterazioni del potassio sierico*: il monitoraggio periodico del potassio sierico e un ECG sono raccomandati quando NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici viene somministrato insieme a farmaci i cui effetti sono influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (per esempio glicosidi della digitale e antiaritmici) e insieme a prodotti medicinali (tra cui alcuni antiaritmici) che inducono torsioni di punta (tachicardia ventricolare), poiché l'ipokaliemia è un fattore predisponente per le torsioni di punta (tachicardia ventricolare):

- antiaritmici di classe Ia (per esempio chinidina, idrochinidina, disopiramide);
- antiaritmici di classe III (per esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide);
- alcuni antipsicotici (per esempio tioridazina, clopromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo);
- altri (per esempio bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, terfenadina, vincamina IV).

*Miorilassanti non depolarizzanti (per esempio tubocurarina)*: l'idroclorotiazide può potenziare l'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti.

*Medicinali antidiabetici (agenti orali e insulina)*: il trattamento con una tiazide può influenzare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio del medicinale antidiabetico (vedere paragrafo 4.4).

*Metformina*: la metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale correlata all'idroclorotiazide.

*Beta-bloccanti e diazossido*: l'effetto iperglicemizzante dei beta-bloccanti diversi dal nebivololo e dal diazossido può essere potenziato dalle tiazidi.

*Ammine pressorie (per esempio noradrenalina)*: l'effetto delle ammine pressorie può diminuire.

*Medicinali usati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)*: può essere necessario aggiustare il dosaggio dei farmaci uricosurici, perché l'idroclorotiazide può accrescere il livello di acido urico sierico. Può essere necessario aumentare il dosaggio del probenecid o del sulfipirazone. La somministrazione contemporanea di una tiazide può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

*Amantadina*: le tiazidi possono aumentare il rischio di effetti negativi causati dall'amantadina.

*Salicilati*: in caso di alte dosi di salicilati, l'idroclorotiazide può potenziare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

*Ciclosporina*: il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e di complicanze di tipo gottoso.

*Mezzi di contrasto iodati*: in caso di disidratazione indotta da diuretici c'è un aumentato rischio di insufficienza renale acuta, specialmente in presenza di dosi elevate di prodotti iodati. Prima della somministrazione i pazienti devono essere reidratati.

*Potenziali interazioni connesse sia al neivololo sia all'idroclorotiazide*

Uso concomitante da prendere in considerazione

*Altri medicinali antiipertensivi:* durante un trattamento concomitante con altri medicinali antiipertensivi si possono manifestare effetti ipotensivi aggiuntivi o un potenziamento di essi.

*Antipsicotici, antidepressivi triciclici, barbiturici, narcotici e alcol:* la somministrazione concomitante di NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici con questi medicinali può potenziare l'effetto ipotensivo e/o causare ipotensione posturale.

Interazioni farmacocinetiche

*Nebivololo*

Poiché l'isoenzima CYP2D6 è coinvolto nel metabolismo del neivololo, la somministrazione concomitante di sostanze che inibiscono questo enzima, in particolare paroxetina, fluoxetina, tioridazina e chinidina, può portare ad un aumento dei livelli plasmatici di neivololo associati all'aumento del rischio di eccessiva bradicardia ed eventi avversi.

La somministrazione concomitante di cimetidina ha aumentato i livelli plasmatici di neivololo, senza modificare l'effetto clinico. La somministrazione concomitante di ranitidina non ha influenzato la farmacocinetica del neivololo. Se NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici viene assunto durante i pasti ed i medicinali antiacidi vengono assunti tra un pasto e l'altro, i due trattamenti possono essere co-prescritti.

L'associazione di neivololo con nicardipina ha aumentato debolmente i livelli plasmatici di entrambi i medicinali, senza modificare l'effetto clinico. L'assunzione concomitante di alcol, furosemide o idroclorotiazide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di neivololo. Nebivololo non ha effetto sulla farmacocinetica e la farmacodinamica di warfarina.

*Idroclorotiazide*

L'assorbimento dell'idroclorotiazide si riduce in presenza di resine a scambio ionico (per es. *colestiramina* e *colestipolo*).

*Agenti citotossici:* con l'uso concomitante di idroclorotiazide e agenti citotossici (per es. *ciclofosfamide*, *fluorouracile*, *metotrexato*) è da prevedersi un aumento della tossicità midollare (in particolare granulocitopenia).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso di NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici nelle donne in gravidanza. Esperimenti su animali relativi ai due componenti separati non sono sufficienti a chiarire gli effetti dell'associazione di neivololo e idroclorotiazide sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

*Nebivololo*

Non esistono sull'uso del neivololo nella gravidanza umana dati sufficienti a stabilirne la potenziale tossicità. Il neivololo, tuttavia, ha effetti farmacologici che possono causare effetti dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale, i bloccanti beta-adrenocettori riducono la perfusione placentare e ciò è stato associato a ritardi nella crescita, morte intrauterina, aborto o parto prematuro. Effetti indesiderati (per esempio ipoglicemia e bradicardia) possono verificarsi nel feto e nel neonato. Se si ritiene necessario il trattamento con antagonisti beta adrenergici, sono preferibili gli antagonisti beta 1-selettivi.

Nebivololo non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Se si ritiene necessario il trattamento con neivololo, si devono monitorare il flusso sanguigno utero-placentare e la crescita fetale. In caso di effetti dannosi sulla gravidanza o sul feto, si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo. I neonati devono essere attentamente monitorati. I sintomi di ipoglicemia e bradicardia si verificano di solito entro i primi 3 giorni dalla nascita.

*Idroclorotiazide*

L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo di azione farmacologica dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere impiegata nell'edema gestazionale, nell'ipertensione gravidica o pre-eclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza effetti favorevoli sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere impiegata per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza eccetto in quelle rare situazioni in cui nessun altro trattamento può essere usato.

Allattamento

Non è noto se il neivololo sia escreto nel latte materno umano. Studi su animali hanno dimostrato che il neivololo viene escreto nel latte materno. La maggior parte dei beta-bloccanti, in particolare i composti lipofili come il neivololo e i suoi metaboliti attivi, passano nel latte materno anche se in misura variabile. L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano

in piccole quantità. Le tiazidi ad alte dosi, causando intensa diuresi, possono inibire la produzione del latte. L'uso di NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici durante l'allattamento non è raccomandato. Se NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici viene utilizzato durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute più basse possibili.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non è stato eseguito alcuno studio sugli effetti relativi alla capacità di guidare veicoli e all'uso di macchinari. Quando tuttavia si guidano veicoli o si usano macchinari occorre tener conto che la terapia antipertensiva può occasionalmente causare capogiri e affaticamento.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati vengono elencati separatamente per ciascuno dei due principi attivi.

##### Nebivololo

Le reazioni avverse segnalate in seguito alla somministrazione del neivololo da solo, che nella maggior parte dei casi sono di intensità da lieve a moderata, sono riportate nella tabella sotto e classificate per organo e per ordine di frequenza.

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	Comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/10$ )	Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$ )	Molto raro ( $\leq 1/10.000$ )	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario				Edema angioneurotico, ipersensibilità
Disturbi Psichiatrici		Incubi, depressione		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri, parestesie		Sincope	
Patologie dell'occhio		Alterazione della vista		
Patologie cardiache		Bradycardia, insufficienza cardiaca, rallentata conduzione AV/ blocco AV		
Patologie vascolari		Ipotensione (aumento dell'ipotensione), claudicatio intermittens		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Broncospasmo		
Patologie gastrointestinali	Stipsi, nausea, diarrea	Dispepsia, flatulenza, vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, esantema eritematoso	Aggravamento di una psoriasi	Orticaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Impotenza		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza, edema			

Con alcuni antagonisti beta-adrenergici sono state inoltre riportate le seguenti reazioni avverse: allucinazioni, psicosi, confusione, estremità fredde/cianotiche, fenomeno di Raynaud, occhio secco e tossicità oculo-muco-cutanea prattololo simile.

##### Idroclorotiazide

Gli effetti indesiderati segnalati con l'uso di idroclorotiazide da sola sono i seguenti:

*Patologie del sistema emolinfopoietico:* leucopenia, neutropenia, agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, insufficienza midollare.

*Disturbi del sistema immunitario:* reazione anafilattica.

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione:* anoressia, disidratazione, gotta, diabete mellito, alcalosi metabolica, iperuricemia, sbilanciamento elettrolitico (comprende iponatremia, ipokaliemia, ipomagnesiemia, ipocloremia, ipercalcemia), iperglicemia, iperamilasemia.

*Disturbi psichiatrici:* apatia, stato confusionale, depressione, nervosismo, irrequietezza, disturbi del sonno.

*Patologie del sistema nervoso:* convulsioni, riduzione del livello di coscienza, coma, cefalea, capogiri, parestesie, paresi.

*Patologie dell'occhio:* xantopsia, visione confusa, aggravamento della miopia, riduzione della lacrimazione, miopia acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso secondario.

*Patologie dell'orecchio e del labirinto:* vertigine

*Patologie cardiache:* aritmie cardiache, palpitazioni.

*Patologie vascolari:* ipotensione ortostatica, trombosi, embolia, shock.

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:* difficoltà respiratoria, polmonite, malattia polmonare interstiziale, edema polmonare.

*Patologie gastrointestinali:* secchezza delle fauci, nausea, vomito, disturbi gastrici, diarrea, stipsi, dolore addominale, ileo paralitico, flatulenza, sialoadenite, pancreatite.

*Patologie epatobiliari:* ittero colestatico, colecistite.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:* prurito, porpora, orticaria, reazione di fotosensibilizzazione, eruzione cutanea, lupus eritematoso cutaneo, vasculite necrotizzante, necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:* spasmi muscolari, mialgia.

*Patologie renali e urinarie:* compromissione ed insufficienza renale, insufficienza renale acuta (non comune), nefrite interstiziale, glicosuria.

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:* disfunzione erettile.

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:* astenia, piressia, affaticamento, sete.

*Esami diagnostici:* alterazioni dell'elettrocardiogramma, aumento del colesterolo ematico, aumento dei trigliceridi ematici.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Non si dispone di dati relativi al sovradosaggio di nebulololo. I sintomi di sovradosaggio con beta-bloccanti sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo e insufficienza cardiaca acuta.

Il sovradosaggio da idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatriemia) e a disidratazione conseguente a un eccesso di diuresi. I segni e sintomi più comuni di sovradosaggio da idroclorotiazide sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può causare spasmo muscolare e/o aritmie cardiache accentuate associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici.

### Trattamento

In caso di sovradosaggio o di ipersensibilità il paziente deve essere tenuto sotto stretta sorveglianza ed essere trattato in un reparto di terapia intensiva. I livelli di glucosio nel sangue devono essere controllati. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere monitorati frequentemente. L'assorbimento di residui di medicinale ancora presenti nel tratto gastrointestinale può essere evitato mediante lavanda gastrica e somministrazione di carbone attivo e di un lassativo. Può essere necessaria la respirazione artificiale. La bradicardia o reazioni vagali estese devono essere trattate somministrando atropina o metilatropina. Ipotensione e shock devono essere trattati con plasma/sostituti del plasma e, se necessario, con catecolamine. Si devono correggere gli sbilanci elettrolitici. L'effetto beta-bloccante può essere contrastato somministrando lentamente per endovena isoprenalina cloridrato, iniziando con una dose di circa 5 µg/minuto, oppure dobutamina, iniziando con una dose di 2,5 µg/minuto, fino ad ottenere l'effetto richiesto. In casi refrattari è possibile combinare isoprenalina e dopamina. Se ciò non produce l'effetto desiderato, può essere presa in considerazione la somministrazione per via endovenosa di glucagone 50-100 µg/kg. Se necessario, l'iniezione può essere ripetuta entro un'ora e ad essa deve seguire - se necessaria - un'infusione endovenosa di glucagone di 70 µg/kg/h. In casi estremi di bradicardia resistente al trattamento è possibile inserire un pacemaker.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti, selettivi, e tiazidi, codice ATC: C07BB12



NEBIVOLOLO e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici è un'associazione di neivololo, un antagonista selettivo del recettore beta-adrenergico, e idroclorotiazide, un diuretico tiazidico. La combinazione di questi principi attivi ha un effetto antiipertensivo additivo, riducendo la pressione sanguigna in misura maggiore di ciascuno dei due componenti usato da solo.

Il neivololo è un racemato di due enantiomeri, SRRR-neivololo (o d-neivololo) e RSSS-neivololo (o l-neivololo). Combina due attività farmacologiche:

- è un antagonista competitivo e selettivo dei beta-recettori: questo effetto è attribuito all'enantiomero SRRR (d-enantiomero);
- è dotato di lievi proprietà vasodilatatorie dovute all'interazione con la via L-arginina/ossido nitrico.

Nebivololo somministrato a dose singola e ripetuta riduce la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, a riposo e durante esercizio, sia in soggetti normali sia in pazienti ipertesi. L'effetto antiipertensivo si mantiene durante il trattamento cronico.

A dosi terapeutiche il neivololo è privo di antagonismo alfa-adrenergico.

Nei pazienti ipertesi, durante il trattamento acuto e cronico con neivololo, le resistenze vascolari sistemiche diminuiscono. La riduzione della gittata cardiaca a riposo e sotto sforzo può essere contenuta, nonostante la riduzione della frequenza, a causa di un aumento della gittata sistolica. La rilevanza clinica di queste differenze emodinamiche rispetto agli altri beta-1 antagonisti non è stata completamente stabilita.

Nei pazienti ipertesi il neivololo aumenta la risposta vascolare NO-mediata all'acetilcolina (ACh), che risulta ridotta in pazienti con disfunzione endoteliale.

Studi sperimentali in vitro e in vivo su animali hanno dimostrato che il neivololo è privo di attività simpaticomimetica intrinseca.

Studi sperimentali in vitro e in vivo su animali hanno dimostrato che a dosi farmacologiche il neivololo non possiede attività stabilizzante di membrana.

Il neivololo non ha effetti significativi sulla capacità massima di esercizio o sulla resistenza in volontari sani.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Le tiazidi agiscono sui meccanismi tubulari renali di riassorbimento elettrolitico, aumentando direttamente l'escrezione di sodio e di cloruro in quantità all'incirca equivalenti. L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica e la secrezione di aldosterone, con conseguenti aumenti della perdita urinaria di potassio e di bicarbonato e riduzione del potassio sierico. Con l'idroclorotiazide la diuresi insorge dopo circa 2 ore e l'effetto massimo compare circa 4 ore dopo la dose, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La somministrazione concomitante di neivololo e idroclorotiazide non ha alcun effetto sulla biodisponibilità dei due principi attivi. La compressa combinata è bioequivalente alla somministrazione concomitante dei due componenti separati.

### Nebivololo

#### *Assorbimento*

Entrambi gli enantiomeri del neivololo sono rapidamente assorbiti dopo somministrazione orale. L'assorbimento del neivololo non è influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo: il neivololo può essere assunto con o senza cibo.

La biodisponibilità orale del neivololo è in media del 12% nei metabolizzatori rapidi ed è praticamente completa nei metabolizzatori lenti. Allo steady state e allo stesso dosaggio, la concentrazione plasmatica di picco del neivololo immodificato è circa 23 volte più alta nei metabolizzatori lenti rispetto ai metabolizzatori rapidi. Quando vengano considerate la somma delle concentrazioni del farmaco immodificato e dei metaboliti attivi, la differenza delle concentrazioni plasmatiche di picco è di 1,3-1,4 volte. A causa della variabilità nella velocità del metabolismo, il dosaggio di neivololo deve sempre essere adattato individualmente alle esigenze del singolo paziente: i metabolizzatori lenti possono quindi richiedere dosaggi più bassi.

Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alla dose nell'intervallo fra 1 e 30 mg. La farmacocinetica del neivololo non viene influenzata dall'età.

#### *Distribuzione*

Nel plasma entrambi gli enantiomeri del neivololo sono prevalentemente legati all'albumina. Il legame proteico plasmatico è del 98,1% per SRRR-neivololo e del 97,9% per RSSS-neivololo.

#### *Biotrasformazione*

Il neivololo viene ampiamente metabolizzato, in parte in idrossimetaboliti attivi. Il neivololo è metabolizzato via idrossilazione aromatica e aliciclica, N-dealchilazione e glucuronidazione; si formano inoltre glucuronidi degli

idrossimetaboliti. Il metabolismo del neivololo per idrossilazione aromatica è soggetto al polimorfismo genetico ossidativo CYP2D6-dipendente.

#### Eliminazione

Nei metabolizzatori rapidi, le emivite di eliminazione degli enantiomeri del neivololo hanno una media di 10 ore. Nei metabolizzatori lenti sono 3-5 volte più lunghe. Nei metabolizzatori rapidi i livelli plasmatici dell'enantiomero RSSS sono leggermente superiori a quelli dell'enantiomero SRRR. Nei metabolizzatori lenti questa differenza è più grande. Nei metabolizzatori rapidi le emivite di eliminazione degli idrossimetaboliti di entrambi gli enantiomeri hanno una media di 24 ore, e circa due volte più lunghe nei metabolizzatori lenti.

Nella maggior parte dei soggetti (metabolizzatori rapidi) i livelli plasmatici allo steady state vengono raggiunti entro 24 ore per il neivololo ed entro alcuni giorni per gli idrossimetaboliti.

Dopo una settimana di somministrazione, il 38% della dose viene escreta nelle urine e il 48% nelle feci. L'escrezione urinaria di neivololo immodificato è inferiore allo 0,5% della dose.

#### Idroclorotiazide

##### Assorbimento

L'idroclorotiazide è bene assorbita (65-75%) dopo la somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche sono correlate linearmente alla dose somministrata. L'assorbimento di idroclorotiazide dipende dal tempo di transito intestinale, crescendo quando il tempo di transito intestinale è lento, per esempio quando viene somministrata insieme al cibo. Seguendo i livelli plasmatici nell'arco di almeno 24 ore è stato osservato che l'emivita plasmatica varia tra 5,6 e 14,8 ore, e i livelli plasmatici di picco sono stati osservati entro le 5 ore dopo la somministrazione.

##### Distribuzione

L'idroclorotiazide è legata per il 68% alle proteine plasmatiche, e il suo volume apparente di distribuzione è di 0,83-1,14 l/kg. L'idroclorotiazide attraversa la barriera placentare, ma non la barriera ematoencefalica.

##### Biotrasformazione

Il metabolismo dell'idroclorotiazide è molto scarso. Quasi tutta l'idroclorotiazide viene escreta inalterata nelle urine.

##### Eliminazione

L'idroclorotiazide viene eliminata soprattutto per via renale. Più del 95% dell'idroclorotiazide compare inalterata nell'urina entro 3-6 ore dopo una dose orale. Nei pazienti con malattia renale le concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide risultano più alte e l'emivita di eliminazione è prolungata.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo nell'uso di una associazione di neivololo e idroclorotiazide. Ciò si basa su studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno dei singoli componenti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Polisorbato 80 (E433)

Ipromellosa (E15)

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Acido citrico monoidrato

Cellulosa microcristallina (PH102)

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E572)

#### Rivestimento

Opadry® Bianco 03A580004 [solo 5 mg/12,5 mg]

Opadry® Giallo 03A520012 [solo 5 mg/25 mg]

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Poliossil (Macrogol) stearato

Cellulosa microcristallina (E460)

Ferro ossido giallo (E172) [solo 5 mg/25 mg]

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blisters PVC/Aclar/PVC/Alu.

Confezioni da 28 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici S.r.l.

Via Turati 40

20121 Milano

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

044322016 - 5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL

044322028 - 5 mg/25 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Aprile 2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Settembre 2017