



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 agevolare 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).**
- **Bradycardia (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 nebivololo 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 cardiotossicità 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 UVA artificiale.

Legame iodio-proteina

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

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso secondario

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincratca che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono l'insorgenza acuta di diminuita acuità visiva o dolore oculare e compaiono in genere entro ore a settimane dall'inizio del trattamento. Se non trattato, il glaucoma acuto ad angolo chiuso può causare la perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nell'interrompere la somministrazione del medicinale il più rapidamente possibile. Un pronto intervento medico o chirurgico può essere necessario qualora la pressione intraoculare rimane non controllata. I fattori di rischio per sviluppare il glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Associazione nebulolo/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 antipertensivi possa aumentare la caduta della pressione sanguigna, pertanto il dosaggio del farmaco antipertensivo 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

Potenziali 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 nebivololo 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 nebivololo, 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 nebivololo associati all'aumento del rischio di eccessiva bradicardia ed eventi avversi.

La somministrazione concomitante di cimetidina ha aumentato i livelli plasmatici di nebivololo, senza modificare l'effetto clinico. La somministrazione concomitante di ranitidina non ha influenzato la farmacocinetica del nebivololo. 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 nebivololo 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 nebivololo. 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 nebivololo e idroclorotiazide sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

Nebivololo

Non esistono sull'uso del nebivololo nella gravidanza umana dati sufficienti a stabilirne la potenziale tossicità. Il nebivololo, 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 nebivololo, si devono monitorare il flusso sanguigno uteroplacentare 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 nebivololo sia escreto nel latte materno umano. Studi su animali hanno dimostrato che il nebivololo viene escreto nel latte materno. La maggior parte dei beta-bloccanti, in particolare i composti lipofili come il nebivololo e i suoi metaboliti attivi, passano nel latte materno anche se in misura variabile. L'idroclorotiazide viene escretata 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 nebivololo 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		Bradicardia, 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:

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi): cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose) (frequenza non nota).

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, effusione coroidale (frequenza non nota), 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.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

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 nebulololo, 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 nebulololo è un racemato di due enantiomeri, SRRR-nebulololo (o d-nebulololo) e RSSS-nebulololo (o l-nebulololo). 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 nebulololo è privo di antagonismo alfa-adrenergico.

Nei pazienti ipertesi, durante il trattamento acuto e cronico con nebulololo, 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 nebulololo 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.

Cancro cutaneo non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1430833 e 172462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥ 50000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

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.

Neivololo

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 nebulolo 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 nebulolo 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 nebulolo 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

Blister 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 Srl
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

9. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2020