

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALONEB 5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di ALONEB contiene 5 mg di nebivololo (come nebivololo cloridrato: 2,5 mg di SRRR-nebivololo o d-nebivololo e 2,5 mg di RSSL-nebivololo o l-nebivololo), e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti: ciascuna compressa contiene 129,25 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

ALONEB 5 mg/12,5 mg: compresse rivestite rotonde leggermente biconvesse, rosacee, con inciso "5/12.5" su un lato e una linea divisoria sull'altro lato.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

La combinazione in dose fissa ALONEB 5 mg/12,5 mg è indicata nei pazienti la cui pressione arteriosa è adeguatamente controllata con somministrazione concomitante di nebivololo 5 mg e idroclorotiazide 12,5 mg.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

ALONEB 5 mg/12,5 mg è indicato nei pazienti in cui la pressione arteriosa risulta adeguatamente controllata con 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.

Pazienti con insufficienza renale

ALONEB non deve essere somministrato ai pazienti con insufficienza renale grave (vedere anche paragrafo 4.3 e 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica

I dati sui pazienti con insufficienza epatica o ridotta funzionalità epatica sono limitati. Per questo motivo l'uso di ALONEB 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 Aloneb nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita. Non sono disponibili dati. Pertanto l'uso nei bambini e negli adolescenti è sconsigliato.

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 sulfonammide (perché l'idroclorotiazide è un medicinale derivato dalla sulfonammide).
- Insufficienza epatica o ridotta funzionalità epatica.
- Anuria, insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).
- Scompenso cardiaco acuto, shock cardiogeno o episodi di riacutizzazione dello scompenso cardiaco che richiedano una terapia endovenosa inotropica.
- Sindrome del nodo del seno, compreso il blocco del nodo seno-atriale.
- Blocco atrioventricolare di secondo e terzo grado (senza pacemaker).
- Bradicardia (frequenza cardiaca <60 bpm prima dell'inizio della terapia).
- Ipotensione (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg).
- Gravi disturbi circolatori periferici.
- Storia di broncospasmo e asma bronchiale.
- Feocromocitoma non trattato.
- Acidosi metabolica.
- Ipopotemia refrattaria, ipercalcemia, iponatremia ed iperuricemia sintomatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tutte le avvertenze relative a ciascuno dei due componenti, elencate sotto, si applicano anche alla combinazione fissa ALONEB. Vedere anche paragrafo 4.8.

Nebivololo

Le seguenti avvertenze e precauzioni d'impiego riflettono quelle generalmente riferibili ai farmaci 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. Va usata particolare attenzione nell'uso di certi farmaci anestetici che causano depressione del miocardio. Il paziente può essere protetto contro le reazioni vagali con somministrazione endovenosa di atropina.
- *Sistema cardio-vascolare* - 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 cardiaca 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 in:

- pazienti con patologie circolatorie periferiche (sindrome o malattia di Raynaud, claudicatio intermittens), poiché può verificarsi un peggioramento di questi disturbi;
- pazienti con blocco atrioventricolare di primo grado, a causa dell'effetto negativo dei beta-bloccanti sul tempo di conduzione;
- 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 farmaci antiaritmici di Classe I e ad antiipertensivi ad azione centrale non è generalmente raccomandata, per i dettagli vedere paragrafo 4.5.

- *Metabolismo e sistema endocrino* - Il neivololo, nei pazienti diabetici, non interferisce con la glicemia. Tuttavia va usato con attenzione nei pazienti diabetici, in quanto il neivololo può mascherare alcuni sintomi dell'ipoglicemia (tachicardia, palpitazioni).
I farmaci 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 la costrizione delle vie respiratorie può essere aggravata.
- *Altro* - In pazienti con storia di psoriasi gli antagonisti beta-adrenergici devono essere somministrati solo dopo attenta valutazione.
Gli antagonisti beta-adrenergici possono aumentare la sensibilità verso allergeni e la gravità delle reazioni anafilattiche.

Idroclorotiazide

- *Insufficienza renale* - Dai diuretici tiazidici si può ottenere il massimo dei benefici solo se la funzionalità renale non è alterata. Nei pazienti con disfunzione renale i tiazidi possono aumentare l'azotemia. Nei pazienti con funzionalità renale ridotta possono svilupparsi effetti di accumulo di questa sostanza attiva. Se si evidenzia una progressiva riduzione 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 e sistema endocrino*. 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 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.

I tiazidi, ivi compresa l'idroclorotiazide, può causare uno sbilanciamento dei liquidi o degli elettroliti (ipocaliemia, iponatremia ed alcalosi ipocloremica). Sintomi che fanno pensare a uno sbilanciamento idroelettrolitico 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 ipocaliemia 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 ipocaliemia. L'ipocaliemia aumenta la cardiotoxicità dei glucosidi digitalici e il rischio di aritmia cardiaca. Nei pazienti a rischio di ipocaliemia 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 può aversi, nei pazienti edematosi, un'iponatremia diluizionale. Il deficit di cloruro è in genere lieve e di solito non richiede trattamento.

I 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 i tiazidi aumentano l'escrezione urinaria del magnesio, e ciò può causare ipomagnesemia.

- **Lupus eritematoso** - Con l'uso dei tiazidi è stata riferita esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico.
- **Test antidoping** - L'idroclorotiazide contenuta in questo farmaco 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, con i diuretici tiazidici sono state riferite reazioni di fotosensibilizzazione (vedere par. 4.8). Se, durante il trattamento, compaiono reazioni di fotosensibilizzazione, si raccomanda di interrompere il trattamento stesso. Se si ritiene necessario somministrare nuovamente il farmaco, si raccomanda di proteggere le aree esposte dal sole o dalla luce UVA artificiale.
- **Legame iodio-proteina** I tiazidi possono ridurre i livelli dello iodio legato alle proteine sieriche senza segni di disfunzione tiroidea.
- **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).

Combinazione nebivololo/idroclorotiazide

Oltre alle avvertenze relative ai singoli componenti, vi è anche un'avvertenza che si applica specificamente ad ALONEB:

- *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.
- Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche:

Nebivololo

Le seguenti interazioni riflettono quelle che generalmente vengono descritte per gli antagonisti beta-adrenergici.

- 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 lo scompenso cardiaco 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 sull'assunzione di ALONEB da parte del paziente.

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

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

- Associazioni da tenere in considerazione

Glicosidi della digitale: l'uso concomitante può aumentare il tempo di conduzione atrioventricolare. Studi clinici con neivololo non hanno fornito alcuna evidenza clinica di interazione. Il neivololo 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 scompenso cardiaco, 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).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): nessuna interferenza sull'effetto ipotensivo del neivololo.

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

Idroclorotiazide

Potenziali interazioni connesse all'idroclorotiazide:

- Uso concomitante sconsigliato

Litio: la clearance renale del litio viene ridotta dai tiazidi e, di conseguenza, il rischio di tossicità da litio può aumentare quando viene usato in concomitanza con l'idroclorotiazide. L'uso di ALONEB in combinazione 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 ipocaliemia (per esempio altri diuretici caliuretici, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica o derivati dell'acido salicilico). Tale uso concomitante è quindi sconsigliato.

- Uso concomitante che esige cautela

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

Sali di calcio: 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 stesso devono essere monitorati e il dosaggio del calcio deve essere adeguato di conseguenza.

Glicosidi della digitale: l'ipocaliemia o l'ipomagnesemia indotti dal tiazide 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 ALONEB 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 torsades de pointes (tachicardia ventricolare), poiché l'ipocaliemia è un fattore predisponente per i torsades de pointes (tachicardia ventricolare):

- antiaritmici di classe Ia (per esempio chinidina, idrochinidina, disopiramide);
- antiaritmici di classe III (per esempio amiodarone, sotalol, 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, sparfloxacin, terfenadina, vincamina IV).

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

Farmaci antidiabetici (agenti orali e insulina): il trattamento con un tiazide può influenzare la tolleranza al glucosio. Può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio del farmaco 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 diazoxide: l'effetto iperglicemizzante dei beta-bloccanti diversi dal nebivololo e della diazoxide può essere potenziato dai tiazidi.

Ammine pressorie (per esempio noradrenalina): l'effetto delle ammine pressorie può risultare ridotto.

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

Amantadina: i 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.

Potenziamenti interazioni connesse sia al nebivololo che all'idroclorotiazide

- Usi concomitanti che possono essere presi in considerazione

Altri farmaci antiipertensivi: durante un trattamento concomitante con altri farmaci antiipertensivi possono aversi effetti ipotensivi aggiuntivi o un potenziamento di essi.

Antipsicotici, antidepressivi triciclici, barbiturici, narcotici e alcool: la somministrazione concomitante di ALONEB con questi farmaci può potenziare l'effetto ipotensivo e/o causare ipotensione posturale.

Interazioni farmacocinetiche

Nebivololo

Poiché nel metabolismo del nebivololo è implicato l'isoenzima CYP2D6, 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 concomitante somministrazione di cimetidina ha aumentato i livelli plasmatici di nebivololo senza modificare l'effetto clinico. La concomitante somministrazione di ranitidina non ha influenzato la farmacocinetica del nebivololo. Se ALONEB viene assunto durante i pasti ed i farmaci antiacidi vengono assunti tra un pasto e l'altro, i due trattamenti possono essere prescritti contemporaneamente.

L'associazione di nebivololo con nicardipina ha aumentato debolmente i livelli plasmatici di entrambi i farmaci, senza modificare l'effetto clinico. L'assunzione concomitante di alcool, furosemide o idroclorotiazide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di nebivololo. Il nebivololo non ha effetto sulla farmacocinetica e la farmacodinamica di warfarin.

Idroclorotiazide

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

Agenti citotossici: con l'uso concomitante di idroclorotiazide e agenti citotossici (per es. ciclofosfamide, fluorouracile, metotressato) 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 ALONEB nelle donne in stato di gravidanza. Esperimenti su animali relativi ai due componenti non sono sufficienti a

chiarire gli effetti della combinazione di nebivololo e idroclorotiazide sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

Nebivololo

Sull'uso del nebivololo nella gravidanza umana non esistono 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, 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, gli antagonisti beta₁-selettivi sono preferibili.

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 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 sono generalmente da attendersi 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 su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo di azione farmacologico 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 stato di gravidanza eccetto in quelle rare situazioni in cui nessun altro trattamento può essere usato.

Allattamento

Non si sa se il nebivololo viene escreto o meno 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 escreta nel latte umano in piccole quantità. Le tiazidi ad alte dosi, causando intensa diuresi, possono inibire la produzione del latte. L'uso di ALONEB durante l'allattamento non è raccomandato. Se ALONEB 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 azionano 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

La tabella che segue presenta gli eventi avversi riferiti in seguito a somministrazione del solo neбивololo, che nella maggior parte dei casi sono di intensità da lieve a moderata. Tali eventi sono classificati per organo e per ordine di frequenza.

CLASSIFICAZIONE PER ORGANO	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$)	Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Sconosciuto
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, scompenso cardiaco, 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, rash 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			

Inoltre, con alcuni antagonisti beta-adrenergici, sono state riportate le seguenti reazioni avverse: allucinazioni, psicosi, confusione, estremità fredde/cianotiche, fenomeno di Raynaud, secchezza agli occhi e tossicità oculo-muco-cutanea prattutto simile.

Idroclorotiazide

Gli effetti indesiderati riferiti con l'uso del solo idroclorotiazide sono i seguenti:

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Frequenza "non nota": cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

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).

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, ipocaliemia, ipomagnesemia, 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.

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, pneumopatia interstiziale, edema polmonare.

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

Patologie epato-biliari: ittero colestatico, colecistite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: prurito, porpora, orticaria, reazione di fotosensibilizzazione, rash, lupus eritematoso cutaneo, vasculite necrotizzante, necrosi epidermica tossica.

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

Patologie renali e urinarie: disfunzione renale, insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, glicosuria.

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

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

Indagini: alterazioni elettrocardiografiche, 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

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Il sovradosaggio di idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipocaliemia, ipocloremia, iponatremia) e a disidratazione conseguente a un eccesso di diuresi. I segni e sintomi più comuni di sovradosaggio da idroclorotiazide sono nausea e sonnolenza. L'ipocaliemia può causare spasmo muscolare e/o aritmie cardiache accentuate associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi farmaci 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. Occorre controllare i livelli ematici del glucosio e monitorare frequentemente gli elettroliti sierici e la creatinina. L'assorbimento di residui di farmaco ancora presenti nel tratto gastrointestinale può essere evitato mediante lavanda gastrica e somministrazione di carbone attivo e di un lassativo. Può rendersi 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti, selettivi, e tiazidi

Codice ATC: C07BB 12

ALONEB è una combinazione di nebivololo (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 nebivololo è un racemato di due enantiomeri, il SRRR-nebivololo (o d-nebivololo) e il RSSS-nebivololo (o l-nebivololo). E' un farmaco a duplice attività farmacologica:

- 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 che in pazienti ipertesi. L'effetto antiipertensivo si mantiene durante il trattamento cronico. A dosaggi terapeutici il nebivololo è privo di antagonismo alfa-adrenergico.

Nei pazienti ipertesi durante il trattamento acuto e cronico con nebivololo le resistenze vascolari sistemiche diminuiscono. La riduzione della gittata cardiaca a riposo o sotto sforzo può essere contenuta, nonostante la riduzione della frequenza, per 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 nebivololo aumenta la risposta vascolare nitrossido-mediata all'acetilcolina (ACh), risposta che risulta ridotta in pazienti con disfunzione endoteliale.

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

Studi sperimentali in vitro e in vivo su animali hanno dimostrato che a dosaggi farmacologici il nebivololo non possiede attività stabilizzante di membrana.

In volontari sani il nebivololo non ha effetti significativi sulla capacità massima di esercizio o sulla resistenza.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. I 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 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa $\geq 50 000$ 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 63 067 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 (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di nebivololo 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 nebivololo sono rapidamente assorbiti dopo somministrazione orale. L'assorbimento del nebivololo non è influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo: il nebivololo può essere assunto con o senza cibo. La biodisponibilità orale del nebivololo 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 nebivololo 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 nebivololo 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 nebivololo non viene influenzata dall'età.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Il nebivololo viene ampiamente metabolizzato, in parte in idrossimetaboliti attivi. Il nebivololo è metabolizzato via idrossilazione aromatica e aliciclica, N-dealchilazione e glucuronidazione, con ulteriore formazione di glucuronidi degli idrossimetaboliti. Il metabolismo del nebivololo per idrossilazione aromatica è soggetto al polimorfismo genetico ossidativo CYP2D6 dipendente.

Eliminazione

Nei metabolizzatori rapidi, le emivite di eliminazione degli enantiomeri del nebivololo 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) lo steady state viene raggiunto entro 24 ore per il nebivololo 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 nebivololo 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, cioè cresce 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 1 e 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 disfunzione 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 di una combinazione di nebevolo e idroclorotiazide. Ciò si basa sugli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenico dei singoli componenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Polisorbato 80 (E433)
Ipromellosa (E464)
Lattosio monoidrato
Amido di mais
Croscarmellosa sodica (E468)
Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)
Cellulosa microcristallina (E460)
Macrogol 40 stearato tipo I
Titanio diossido (E171)
Carminio (acido carminico su lacca di alluminio, E120)

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

Le compresse sono fornite in blister (PP/COC/PP/alluminio).
Confezioni da 7,14, 28, 30, 56, 90 compresse rivestite con film.
E' 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 (A.I.C.)

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

Concessionario per la vendita :

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A. - Milanofiori - Strada 6 - Edificio L, Rozzano (MI)

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

5 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

7 compresse	A.I.C: 039180017
14 compresse	A.I.C: 039180029
28 compresse	A.I.C: 039180031
30 compresse	A.I.C: 039180043
56 compresse	A.I.C: 039180056
90 compresse	A.I.C: 039180068

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 marzo 2010

Data dell'ultimo rinnovo: 30 novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALONEB 5 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa di ALONEB contiene 5 mg di nebivololo (come nebivololo cloridrato: 2,5 mg di SRRR-nebivololo o d-nebivololo e 2,5 mg di RSSS-nebivololo o l-nebivololo), e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti: ciascuna compressa contiene 116,75 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film.

ALONEB 5 mg/25 mg: compresse rivestite rotonde leggermente biconvesse, violacee, con inciso "5/25" su un lato.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

La combinazione in dose fissa ALONEB 5 mg/25 mg è indicata nei pazienti la cui pressione arteriosa è adeguatamente controllata con somministrazione concomitante di nebivololo 5 mg e idroclorotiazide 25 mg.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Adulti

ALONEB 5 mg/25 mg è indicato nei pazienti in cui la pressione arteriosa risulta adeguatamente controllata con 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.

Pazienti con insufficienza renale

ALONEB non deve essere somministrato ai pazienti con insufficienza renale grave (vedere anche paragrafo 4.3 e 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica

I dati sui pazienti con insufficienza epatica o ridotta funzionalità epatica sono limitati. Per questo motivo l'uso di ALONEB 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 Aloneb nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non è stabilita. Non sono disponibili dati. Pertanto l'uso nei bambini e negli adolescenti è sconsigliato.

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 sulfonammide (perché l'idroclorotiazide è un medicinale derivato dalla sulfonammide).
- Insufficienza epatica o ridotta funzionalità epatica.
- Anuria, insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).
- Scompenso cardiaco acuto, shock cardiogeno o episodi di riacutizzazione dello scompenso cardiaco che richiedano una terapia endovenosa inotropica.
- Sindrome del nodo del seno, compreso il blocco del nodo seno-atriale.
- Blocco atrioventricolare di secondo e terzo grado (senza pacemaker).
- Bradicardia (frequenza cardiaca <60 bpm prima dell'inizio della terapia).
- Ipotensione (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg).
- Gravi disturbi circolatori periferici.
- Storia di broncospasmo e asma bronchiale.
- Feocromocitoma non trattato.
- Acidosi metabolica.
- Ipocaliemia refrattaria, ipercalcemia, iponatremia ed iperuricemia sintomatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tutte le avvertenze relative a ciascuno dei due componenti, elencate sotto, si applicano anche alla combinazione fissa ALONEB. Vedere anche paragrafo 4.8.

Nebivololo

Le seguenti avvertenze e precauzioni d'impiego riflettono quelle generalmente riferibili ai farmaci 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.
Va usata particolare attenzione nell'uso di certi farmaci anestetici che causano depressione del miocardio. Il paziente può essere protetto contro le reazioni vagali con somministrazione endovenosa di atropina.

- *Sistema cardio-vascolare* - 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 in:

- pazienti con patologie circolatorie periferiche (sindrome o malattia di Raynaud, claudicatio intermittens), poiché può verificarsi un peggioramento di questi disturbi;
- pazienti con blocco atrioventricolare di primo grado, a causa dell'effetto negativo dei beta-bloccanti sul tempo di conduzione;

- 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 farmaci antiaritmici di Classe I e ad antiipertensivi ad azione centrale non è generalmente raccomandata, per i dettagli vedere paragrafo 4.5.

- *Metabolismo e sistema endocrino* - Il neivololo, nei pazienti diabetici, non interferisce con la glicemia. Tuttavia va usato con attenzione nei pazienti diabetici, in quanto il neivololo può mascherare alcuni sintomi dell'ipoglicemia (tachicardia, palpitazioni).
I farmaci 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 la costrizione delle vie respiratorie può essere aggravata.
- *Altro* - In pazienti con storia di psoriasi gli antagonisti beta-adrenergici devono essere somministrati solo dopo attenta valutazione.
Gli antagonisti beta-adrenergici possono aumentare la sensibilità verso allergeni e la gravità delle reazioni anafilattiche.

Idroclorotiazide

- *Insufficienza renale* - Dai diuretici tiazidici si può ottenere il massimo dei benefici solo se la funzionalità renale non è alterata. Nei pazienti con disfunzione renale i tiazidi possono aumentare l'azotemia. Nei pazienti con funzionalità renale ridotta possono svilupparsi effetti di accumulo di questa sostanza attiva. Se si evidenzia una progressiva riduzione 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 e sistema endocrino*. 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 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.
I tiazidi, ivi compresa l'idroclorotiazide, può causare uno sbilanciamento dei liquidi o degli elettroliti (ipocaliemia, iponatremia ed alcalosi ipocloremica). Sintomi che fanno pensare a uno sbilanciamento idroelettrolitico 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 ipocaliemia 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 ipocaliemia. L'ipocaliemia aumenta la cardiotoxicità dei glucosidi digitalici e il rischio di aritmia cardiaca. Nei pazienti a rischio di ipocaliemia 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 può aversi, nei pazienti edematosi, un'iponatremia diluizionale. Il deficit di cloruro è in genere lieve e di solito non richiede trattamento.

I 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 i tiazidi aumentano l'escrezione urinaria del magnesio, e ciò può causare ipomagnesemia.

- *Lupus eritematoso* - Con l'uso dei tiazidi è stata riferita esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico.
- *Test antidoping* - L'idroclorotiazide contenuta in questo farmaco 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, con i diuretici tiazidici sono state riferite reazioni di fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Se, durante il trattamento compaiono reazioni di fotosensibilizzazione, si raccomanda di interrompere il trattamento stesso. Se si ritiene necessario somministrare nuovamente il farmaco, si raccomanda di proteggere le aree esposte dal sole o dalla luce UVA artificiale.
- *Legame iodio-proteina* - I tiazidi possono ridurre i livelli dello iodio legato alle proteine sieriche senza segni di disfunzione tiroidea.
- *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).

Combinazione nebivololo/idroclorotiazide

Oltre alle avvertenze relative ai singoli componenti, vi è anche un'avvertenza che si applica specificamente ad ALONEB:

- *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.
- Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche:

Nebivololo

Le seguenti interazioni riflettono quelle che generalmente vengono descritte per gli antagonisti beta-adrenergici.

- 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 lo scompenso cardiaco 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 sull'assunzione di ALONEB da parte del paziente.

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

Baclofene (un agente antispastico), amifostina (in aggiunta agli antineoplastici): l'uso concomitante con antiipertensivi è probabile che possa aumentare la caduta della

pressione sanguigna, pertanto il dosaggio del farmaco antipertensivo deve essere aggiustato di conseguenza.

- Associazioni da tenere in considerazione

Glicosidi della digitale: 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 scompenso cardiaco, 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).

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

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

Idroclorotiazide

Potenziali interazioni connesse all'idroclorotiazide:

- Uso concomitante sconsigliato

Litio: la clearance renale del litio viene ridotta dai tiazidi e, di conseguenza, il rischio di tossicità da litio può aumentare quando viene usato in concomitanza con l'idroclorotiazide. L'uso di ALONEB in combinazione 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 ipocaliemia (per esempio altri diuretici caliuretici, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica o derivati dell'acido salicilico). Tale uso concomitante è quindi sconsigliato.

- Uso concomitante che esige cautela

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

Sali di calcio: 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 stesso devono essere monitorati e il dosaggio del calcio deve essere adeguato di conseguenza.

Glicosidi della digitale: l'ipocaliemia o l'ipomagnesemia indotti dal tiazide 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 ALONEB 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 torsades de pointes (tachicardia ventricolare), poiché l'ipocaliemia è un fattore predisponente per i torsades de pointes (tachicardia ventricolare):

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

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

Farmaci antidiabetici (agenti orali e insulina): il trattamento con un tiazide può influenzare la tolleranza al glucosio. Può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio del farmaco 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 diazoxide: l'effetto iperglicemizzante dei beta-bloccanti diversi dal nebivololo e della diazoxide può essere potenziato dai tiazidi.

Ammine pressorie (per esempio noradrenalina): l'effetto delle ammine pressorie può risultare ridotto.

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

Amantadina: i 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.

Potenziamenti interazioni connesse sia al nebivololo che all'idroclorotiazide

- Uso concomitante che può essere preso in considerazione

Altri farmaci antiipertensivi: durante un trattamento concomitante con altri farmaci antiipertensivi possono aversi effetti ipotensivi aggiuntivi o un potenziamento di essi.

Antipsicotici, antidepressivi triciclici, barbiturici, narcotici e alcool: la somministrazione concomitante di ALONEB con questi farmaci può potenziare l'effetto ipotensivo e/o causare ipotensione posturale.

Interazioni farmacocinetiche

Nebivololo

Poiché nel metabolismo del nebivololo è implicato l'isoenzima CYP2D6, 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 concomitante somministrazione di cimetidina ha aumentato i livelli plasmatici di nebivololo, senza modificare l'effetto clinico. La concomitante somministrazione di ranitidina non ha influenzato la farmacocinetica del nebivololo. Se ALONEB viene assunto durante i pasti ed i farmaci antiacidi vengono assunti tra un pasto e l'altro, i due trattamenti possono essere prescritti contemporaneamente. L'associazione di nebivololo con nicardipina ha aumentato debolmente i livelli plasmatici di entrambi i farmaci, senza modificare l'effetto clinico. L'assunzione concomitante di alcool, furosemide o idroclorotiazide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di nebivololo. Il 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 colestipol*).

Agenti citotossici: con l'uso concomitante di idroclorotiazide e agenti citotossici (per es. ciclofosfamide, fluorouracile, metotressato) 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 ALONEB nelle donne in stato di gravidanza. Esperimenti su animali relativi ai due componenti non sono sufficienti a chiarire gli effetti della combinazione di nebivololo e idroclorotiazide sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

Nebivololo

Sull'uso del nebivololo nella gravidanza umana non esistono 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, 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, gli antagonisti beta1-selettivi sono preferibili.

Nebivololo non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Se si ritiene necessario il trattamento con nebigololo, 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 sono generalmente da attendersi 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 su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo di azione farmacologico 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 stato di gravidanza eccetto in quelle rare situazioni in cui nessun altro trattamento può essere usato.

Allattamento

Non si sa se il nebigololo viene escreto o meno nel latte materno umano. Studi su animali hanno dimostrato che il nebigololo viene escreto nel latte materno. La maggior parte dei beta-bloccanti, in particolare i composti lipofili come il nebigololo 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 ALONEB durante l'allattamento non è raccomandato. Se ALONEB 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 azionano 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

La tabella che segue presenta gli eventi avversi riferiti in seguito a somministrazione del solo nebigololo, che nella maggior parte dei casi sono di intensità da lieve a moderata. Tali eventi sono classificati per organo e per ordine di frequenza.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

CLASSIFICAZIONE PER ORGANO	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$)	Molto raro ($\leq 1/10.000$)	Sconosciuto
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, scompenso cardiaco, 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, rash 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			

Inoltre, con alcuni antagonisti beta-adrenergici sono state riportate le seguenti reazioni avverse: allucinazioni, psicosi, confusione, estremità fredde/cianotiche, fenomeno di Raynaud, secchezza agli occhi e tossicità oculo-muco-cutanea prattololo simile.

Idroclorotiazide

Gli effetti indesiderati riferiti con l'uso del solo idroclorotiazide sono i seguenti: Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Frequenza “non nota”: cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

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).

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, ipocaliemia, ipomagnesemia, 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.

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, pneumopatia interstiziale, edema polmonare.

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

Patologie epato-biliari: ittero colestatico, colecistite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: prurito, porpora, orticaria, reazione di fotosensibilizzazione, rash, lupus eritematoso cutaneo, vasculite necrotizzante, necrolisi epidermica tossica.

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

Patologie renali e urinarie: disfunzione renale, insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, glicosuria.

Patologie dell’apparato riproduttivo e della mammella: disfunzione erettile.

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

Indagini: alterazioni elettrocardiografiche, 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

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Il sovradosaggio di idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipocaliemia, 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'ipocaliemia può causare spasmo muscolare e/o aritmie cardiache accentuate associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi farmaci 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. Occorre controllare i livelli ematici del glucosio e monitorare frequentemente gli elettroliti sierici e la creatinina. L'assorbimento di residui di farmaco ancora presenti nel tratto gastrointestinale può essere evitato mediante lavanda gastrica e somministrazione di carbone attivo e di un lassativo. Può rendersi 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti, selettivi, e tiazidi

Codice ATC: C07BB 12

ALONEB è una combinazione di nebevolo (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 nebevolo è un racemato di due enantiomeri, il SRRR-nebevolo (o d-nebevolo) e il RSSS-nebevolo (o l-nebevolo). E' un farmaco a duplice attività farmacologica:

- 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 che in pazienti ipertesi. L'effetto antiipertensivo si mantiene durante il trattamento cronico.

A dosaggi terapeutici il nebevolo è privo di antagonismo alfa-adrenergico.

Nei pazienti ipertesi durante il trattamento acuto e cronico con nebevolo le resistenze vascolari sistemiche diminuiscono. La riduzione della gittata cardiaca a riposo o sotto

sforzo può essere contenuta, nonostante la riduzione della frequenza, per 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 nebivololo aumenta la risposta vascolare -nitrossido-mediata- all'acetilcolina (ACh), risposta che risulta ridotta in pazienti con disfunzione endoteliale.

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

Studi sperimentali in vitro e in vivo su animali hanno dimostrato che a dosaggi farmacologici il nebivololo non possiede attività stabilizzante di membrana.

In volontari sani il nebivololo non ha effetti significativi sulla capacità massima di esercizio o sulla resistenza.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. I 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 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa $\geq 50 000$ 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 63 067 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 (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di nebivololo 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 nebivololo sono rapidamente assorbiti dopo somministrazione orale. L'assorbimento del nebivololo non è influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo: il nebivololo può essere assunto con o senza cibo.

La biodisponibilità orale del nebivololo 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 il SRRR-neivololo e del 97,9% per il 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, con ulteriore formazione di 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) lo steady state viene raggiunto 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, cioè cresce 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 1 e 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 disfunzione 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 di una combinazione di nebevolo e idroclorotiazide. Ciò si basa sugli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenico dei singoli componenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Polisorbato 80 (E433)
Ipromellosa (E464)
Lattosio monoidrato
Amido di mais
Croscarmellosa sodica (E468)
Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)
Cellulosa microcristallina (E460)
Macrogol 40 stearato tipo I
Titanio diossido (E171)
Carminio (acido carminico su lacca di alluminio, E120)

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

Le compresse sono fornite in blister (PP/COC/PP/alluminio).
Confezioni da 7,14, 28, 30, 56, 90 compresse rivestite con film.
E' 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 (A.I.C.)

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

Concessionario per la vendita :

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A. - Milanofiori - Strada 6 - Edificio L, Rozzano (MI)

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

5 mg/25 mg compresse rivestite con film

7 compresse	A.I.C: 039180070
14 compresse	A.I.C: 039180082
28 compresse	A.I.C: 039180094
30 compresse	A.I.C: 039180106
56 compresse	A.I.C: 039180118
90 compresse	A.I.C: 039180120

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 marzo 2010

Data dell'ultimo rinnovo: 31 novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO