

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nebivololo e Idroclorotiazide Teva 5 mg / 12,5 mg compresse rivestite con film

Nebivololo e Idroclorotiazide Teva 5 mg / 25 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di neбивололо (come neбивололо cloridrato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti: ciascuna compressa contiene 148,79 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di neбивололо (come neбивололо cloridrato) e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti: ciascuna 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 Teva 5 mg / 12,5 mg

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

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

Nebivololo e Idroclorotiazide Teva 5 mg / 25 mg

Compresse rivestite con film di colore giallo pallido, rotonde, biconvesse, da 9,2 mm 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 Teva 5 mg/12,5 mg è indicata nei pazienti la cui pressione sanguigna è adeguatamente controllata con somministrazione concomitante di nebivololo 5 mg e idroclorotiazide 12,5 mg.

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Adulti*

Nebivololo e Idroclorotiazide Teva 5 mg/12,5 mg è indicato nei pazienti in cui la pressione sanguigna 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 del giorno. Le compresse possono essere assunte ai pasti.

Nebivololo e Idroclorotiazide Teva 5 mg/25 mg è indicato nei pazienti in cui la pressione sanguigna 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 del giorno. Le compresse possono essere assunte ai pasti.

##### *Pazienti con insufficienza renale*

Nebivololo e Idroclorotiazide Teva 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 funzionalità epatica compromessa sono limitati. Per questo motivo l'uso di Nebivololo e Idroclorotiazide Teva in questi pazienti è controindicato.

##### *Anziani*

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

##### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia e la sicurezza di Nebivololo e Idroclorotiazide Teva 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 derivato della sulfonamide).
- Insufficienza epatica o compromissione della funzionalità epatica.
- Anuria, insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).
- Scompenso cardiaco acuto, shock cardiogeno o episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedano una terapia endovenosa inotropica.
- Sindrome del seno malato, compreso il blocco seno-atriale.
- Blocco atrioventricolare di secondo e terzo grado (senza pacemaker).
- Bradicardia (frequenza cardiaca <60 bpm prima dell'inizio della terapia).
- Ipotensione (pressione sanguigna <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 Teva. 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 cautela 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 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 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 nebulololo associata a calcio-antagonisti 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 nebulololo, nei pazienti diabetici, non interferisce con la glicemia. Tuttavia va usato con attenzione nei pazienti diabetici, in quanto il nebulololo 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 agli allergeni e la gravità delle reazioni anafilattiche.

#### Idroclorotiazide

##### *Danno 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 questo principio attivo. Se si evidenzia un progressivo danno 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.

##### *Effetti metabolici ed endocrini*

La terapia con tiazidi 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 tiazidi 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.

##### *Squilibrio elettrolitico*

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

Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, possono causare uno squilibrio dei liquidi o degli elettroliti (ipokaliemia, iponatremia ed alcalosi ipocloremica). Segni di avvertimento dello squilibrio idroelettrolitico sono bocca secca, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolori o crampi muscolari, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea e vomito.

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

rischio di 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, nei pazienti edematosi può insorgere un'iponatremia diluizionale. 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, e ciò può causare ipomagnesiemia.

#### *Lupus eritematoso*

Con l'uso delle 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. 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*

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

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

L'idroclorotiazide, un sulfamidico, può provocare una reazione idiosincrasica che determina miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono riduzione dell'acuità visiva o dolore oculare a insorgenza acuta che, in genere, compaiono in un periodo compreso tra alcune ore e alcune settimane dopo l'inizio della terapia. Se non trattato, il glaucoma acuto ad angolo chiuso può causare una perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nell'interrompere il prima possibile l'uso dell'idroclorotiazide. È possibile che si debba prendere in considerazione un tempestivo trattamento medico o chirurgico nel caso in cui non si riesca a controllare la pressione intraoculare. Tra i fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono rientrare un'anamnesi positiva per allergia ai sulfamidici o alla penicillina.

#### Combinazione nebivololo/idroclorotiazide

Oltre alle avvertenze relative ai monocomponenti, vi è anche un'avvertenza che si applica specificamente a Nebivololo e Idroclorotiazide Teva:

#### *Intolleranza al galattosio, deficit di lattasi, malassorbimento del glucosio-galattosio*

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni 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 atrioventricolare può essere potenziato e può essere aumentato l'effetto inotropo negativo (vedere paragrafo 4.4).

*Calcio-antagonisti 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 atrioventricolare (vedere paragrafo 4.4).

*Antiipertensivi ad azione centrale (clonidina, guanfacina, moxonidina, 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 sull'assunzione di Nebivololo e Idroclorotiazide Teva da parte del paziente.

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

*Baclofene (agente antispastico), amifostina (disintossicante per trattamenti antineoplastici):* l'uso concomitante con gli antiipertensivi può aumentare la riduzione della pressione arteriosa; si deve pertanto adattare di conseguenza la posologia dell'antiipertensivo.

#### Associazioni da tenere in considerazione

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

*Calcio-antagonisti 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 della 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 nebulololo.

*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 non raccomandato*

*Litio*: la clearance renale del litio viene ridotta dalle tiazidi e, di conseguenza, il rischio di tossicità da litio può aumentare quando viene usato in concomitanza con l'idroclorotiazide. Pertanto, l'uso di Nebivololo e Idroclorotiazide Teva in combinazione con il litio non è raccomandato. Se l'uso di tale combinazione risulta necessario, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio.

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

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

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

*Medicinali interessati da alterazioni del potassio sierico*: il monitoraggio periodico del potassio sierico e un ECG sono raccomandati quando Nebivololo e Idroclorotiazide Teva viene somministrato insieme a farmaci i cui effetti sono influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (per es. glicosidi della digitale e antiaritmici) e insieme a 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 es. chinidina, idrochinidina, disopiramide);
- antiaritmici di classe III (per es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide);
- alcuni antipsicotici (per es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozone, aloperidolo, droperidolo);
- altri (per es. bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, 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 una 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 diazossido*: l'effetto iperglicemizzante dei beta-bloccanti diversi dal nebivololo e del diazossido può essere potenziato dalle tiazidi.

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

*Farmaci usati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfonpirazone 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 sulfonpirazone. 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 avversi 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 esiste un rischio aumentato di insufficienza renale acuta, specialmente in presenza di dosi elevate di prodotti iodati. Prima della somministrazione, i pazienti devono essere reidratati.

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

*Uso concomitante da prendere in considerazione*

*Altri farmaci antiipertensivi:* durante un trattamento concomitante con altri farmaci antiipertensivi possono aversi effetti ipotensivi aggiuntivi o un potenziamento dei medesimi.

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

*Interazioni farmacocinetiche:*

*Nebivololo*

Poiché nel metabolismo del neivololo 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 neivololo associati all'aumento del rischio di eccessiva bradicardia ed eventi avversi.

La concomitante somministrazione di cimetidina ha aumentato i livelli plasmatici di neivololo, senza modificare l'effetto clinico. La concomitante somministrazione di ranitidina non ha influenzato la farmacocinetica del neivololo. Se Nebivololo e Idroclorotiazide Teva 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 neivololo 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 neivololo. Il neivololo non ha effetto sulla farmacocinetica e la farmacodinamica del warfarin.

*Idroclorotiazide*

L'assorbimento dell'idroclorotiazide si riduce in presenza di resine a scambio anionico (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

I dati relativi all'uso di Nebivololo e Idroclorotiazide Teva in donne in gravidanza sono insufficienti. Gli studi sugli animali relativi ai due componenti separati non sono sufficienti a dimostrare gli effetti della combinazione di neivololo e idroclorotiazide sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

##### *Nebivololo*

Sull'uso del neivololo nella gravidanza umana non esistono dati sufficienti a stabilirne la potenziale tossicità. Il neivololo, tuttavia, ha effetti farmacologici che possono causare effetti dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale, gli antagonisti beta-adrenergici riducono la perfusione placentare, e ciò è stato associato a ritardi nella crescita, morte intrauterina, aborto o parto prematuro. Nel feto e nel neonato possono verificarsi effetti avversi (per es. ipoglicemia e bradicardia). 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 neivololo, si devono monitorare il flusso sanguigno utero-placentare e la crescita fetale. In caso di effetti dannosi sulla gravidanza o sul feto, si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo. I neonati devono essere attentamente monitorati. I sintomi di ipoglicemia e bradicardia 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 sugli animali non sono sufficienti.

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 nella 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 è noto se il neivololo sia escreto nel latte materno umano. Studi su animali hanno dimostrato che il neivololo viene escreto nel latte materno. La maggior parte dei beta-bloccanti, in particolare i composti lipofili come il neivololo e i suoi metaboliti attivi, passano nel latte materno anche se in misura variabile. L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno umano in piccole quantità. Le tiazidi ad alte dosi, causando intensa diuresi, possono inibire la produzione del latte. L'uso di Nebivololo e Idroclorotiazide Teva durante l'allattamento non è raccomandato. Se Nebivololo e Idroclorotiazide Teva 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 relativo agli effetti sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari.

Quando tuttavia si guidano veicoli o si azionano macchinari occorre tener conto che la terapia antiipertensiva può occasionalmente causare capogiri e affaticamento.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi vengono elencati separatamente per ogni singolo principio attivo.

##### Nebivololo

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

<b>CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>\leq 1/100</math>)</b>	<b>Molto raro (<math>\leq 1/10.000</math>)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Disturbi del sistema immunitario				Edema angioneurotico, ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		Incubi, depressione		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiro, parestesia		Sincope	
Patologie dell'occhio		Compromissione della visione		
Patologie cardiache		Bradycardia, insufficienza cardiaca, rallentata conduzione AV/blocco AV		
Patologie vascolari		Ipotensione, (aumento della) claudicazione intermittente		
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	Psoriasi aggravata	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, occhi secchi e tossicità oculo-mucocutanea praxololo-simile.

## Idroclorotiazide

Gli eventi avversi riferiti con l'uso della sola idroclorotiazide sono i seguenti:

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

*Disturbi del sistema immunitario:* reazione anafilattica.

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

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

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

*Patologie dell'occhio:* xantopsia, visione offuscata, (aggravamento della) miopia, lacrimazione diminuita, 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:* sofferenza respiratoria, polmonite, malattia polmonare interstiziale, edema polmonare.

*Patologie gastrointestinali:* bocca secca, nausea, vomito, fastidio allo stomaco, diarrea, stipsi, dolore addominale, ileo paralitico, flatulenza, scialoadenite, pancreatite.

*Patologie epatobiliari:* ittero colestatico, colecistite.

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

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

*Patologie renali e urinarie:* insufficienza e danno 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:* modificazione dell'elettrocardiogramma, colesterolo ematico aumentato, trigliceridi ematici aumentati.

## 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

## 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 (ipokaliemia, 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'ipokaliemia 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 la glicemia 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. 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 squilibri 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 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: C07BB12

Nebivololo e Idroclorotiazide Teva è una combinazione di nebivololo (un antagonista selettivo dei recettori beta-adrenergici) e idroclorotiazide (un diuretico tiazidico). La combinazione di questi principi attivi ha un effetto antiipertensivo additivo e riduce la pressione arteriosa in misura maggiore rispetto a ciascuno dei due componenti usato da solo.

Il nebivololo è un racemato di due enantiomeri, SRRR-nebivololo (o d-nebivololo) e RSSS-nebivololo (o l-nebivololo). È 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 vasodilatatrici dovute all'interazione con la via L-arginina/ossido nitrico.

Il nebivololo somministrato a dosi singole e ripetute riduce la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, a riposo e durante esercizio, sia in soggetti normotesi 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. Nonostante la riduzione della frequenza cardiaca, la riduzione della portata cardiaca a riposo o sotto sforzo potrebbe essere limitata 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 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. 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 somministrazione, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

## 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 dall'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. Se si considerano il farmaco immodificato più i 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 nebulolo per idrossilazione aromatica è soggetto al polimorfismo genetico ossidativo CYP2D6-dipendente.

#### *Eliminazione*

Nei metabolizzatori rapidi, le emivite di eliminazione degli enantiomeri del nebulolo 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 sono 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 nebulolo ed entro alcuni giorni per gli idrossimetaboliti.

Dopo una settimana di somministrazione, il 38% della dose viene escreto 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, 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 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 associati ad una combinazione di nebulolo e idroclorotiazide. Ciò si basa su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, 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 (PH 102)  
Silice colloidale anidra (E551)  
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento della compressa

Opadry® bianco 03A580004 [soltanto 5/12,5 mg]  
Opadry® giallo 03A520012 [soltanto 5/25 mg]  
Ipromellosa (E464)  
Titanio diossido (E171)  
Poliossil (macrogol) stearato  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Ossido di ferro giallo (E172) [soltanto 5/25 mg]

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

2 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 di PVC/Aclar /PVC/alluminio; blister di OPA/alluminio/PVC/alluminio; o blister di PVC/Aclar/alluminio

Confezioni:

10, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano – Italia

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

044392013 - " 5MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 10 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/AL

044392025 - " 5MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/AL

044392037 - " 5MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/AL

044392049 - " 5MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 50 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/AL

044392052 - " 5MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 56 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/AL

044392064 - " 5MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 90 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/AL

044392076 - " 5MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 98 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/AL

044392088 - " 5MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/AL

044392090 - " 5MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 10 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/AL

044392102 - " 5MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/AL

044392114 - " 5MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/AL

044392126 - " 5MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 50 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/AL

044392138 - " 5MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 56 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/AL

044392140 - " 5MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 90 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/AL

044392153 - " 5MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 98 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/AL

044392165 - " 5MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/AL

044392177 - " 5MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 10 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/PVC/AL

044392189 - " 5MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/PVC/AL

044392191 - " 5MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/PVC/AL

044392203 - " 5MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 50 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/PVC/AL

044392215 - " 5MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 56 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/PVC/AL

044392227 - " 5MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 90 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/PVC/AL

044392239 - " 5MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 98 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/PVC/AL

044392241 - " 5MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/PVC/AL

044392254 - " 5MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 10 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/PVC/AL

044392266 - " 5MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/PVC/AL

044392278 - " 5MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/PVC/AL

044392280 - " 5MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 50 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/PVC/AL

044392292 - " 5MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 56 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/PVC/AL



044392304 - " 5MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 90 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/PVC/AL  
044392316 - " 5MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 98 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/PVC/AL  
044392328 - " 5MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN BLISTER  
PVC/ACLAR/PVC/AL  
044392330 - " 5MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 10 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044392342 - " 5MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044392355 - " 5MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044392367 - " 5MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 50 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044392379 - " 5MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 56 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044392381 - " 5MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 90 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044392393 - " 5MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 98 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044392405 - " 5MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044392417 - " 5MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 10 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044392429 - " 5MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044392431 - " 5MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044392443 - " 5MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 50 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044392456 - " 5MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 56 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044392468 - " 5MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 90 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044392470 - " 5MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 98 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044392482 - " 5MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco