

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kloralata 5 mg / 12.5 mg compresse rivestite con film

Kloralata 5 mg / 25 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 5 mg di nebivololo (come nebivololo cloridrato) e 12.5 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti: ciascuna compressa contiene 148.79 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

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

Eccipiente con effetti noti: ciascuna compressa rivestita con film 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.

Kloralata 5 mg / 12.5 mg

Compresse rivestite con film da , 9.2 mm , di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse, con "515" impresso su un lato e una linea di incisione sull'altro.

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

Kloralata 5 mg / 25 mg

Compresse rivestite con film da 9.2mm, , di colore giallo pallido, rotonde, biconvesse, , con "525" impresso su un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Kloralata 5 mg/12.5 mg, combinazione in dose fissa, è indicato nei pazienti la cui pressione sanguigna è adeguatamente controllata con somministrazione concomitante di nebivololo 5 mg ed idroclorotiazide 12,5 mg.

Kloralata 5 mg/25 mg combinazione in dose fissa è indicato nei pazienti la cui pressione sanguigna è adeguatamente controllata con

somministrazione concomitante di nebivololo 5 mg ed idroclorotiazide 25 mg.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

#### *Adulti*

Kloralata 5 mg/12.5 mg è indicato nei pazienti la cui pressione sanguigna è adeguatamente controllata con nebivololo 5 mg e idroclorotiazide 12.5mg somministrati in concomitanza.

La dose è pari ad una compressa (5 mg/12.5 mg) al giorno, assunta preferibilmente alla stessa ora del giorno. Le compresse possono essere assunte durante i pasti.

Kloralata 5 mg/25 mg è indicato nei pazienti la cui pressione sanguigna è adeguatamente controllata con nebivololo 5 mg e idroclorotiazide 25 mg somministrati in concomitanza.

La dose è pari ad una compressa (5 mg/25 mg) al giorno, assunta preferibilmente alla stessa ora del giorno. Le compresse possono essere assunte durante i pasti.

#### *Pazienti con insufficienza renale*

Kloralata non deve essere somministrato in pazienti con insufficienza renale grave. (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

I dati nei pazienti con insufficienza epatica o compromissione della funzionalità epatica sono limitati. Per questo motivo l'uso di Kloralata, in questi pazienti, è controindicato.

#### *Anziani*

A causa dell'esperienza limitata nei pazienti al di sopra dei 75 anni, si deve usare cautela e questi pazienti devono essere strettamente monitorati.

#### *Popolazione Pediatrica*

L'efficacia e la sicurezza di Kloralata nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Per questo motivo, l'uso nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse possono essere assunte durante i pasti.

## 4.3 Controindicazioni

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Tutte le avvertenze relative ad ogni singolo componente, come elencate di seguito, si devono applicare anche alla combinazione fissa di Kloralata (Vedere anche paragrafo 4.8).

##### Nebivololo

Le seguenti avvertenze e precauzioni si applicano agli antagonisti beta adrenergici in generale.

##### *Anestesia*

Il blocco continuo dei recettori beta reduce il rischio di aritmia durante l'induzione e l'intubazione. Se il blocco dei recettori beta viene interrotto in preparazione dell'intervento chirurgico, l'agonista beta adrenergico deve essere interrotto almeno 24 ore prima.

Si deve prestare cautela con alcuni anestetici che causano depressione miocardica. Il paziente può essere protetto dalle reazioni vagali attraverso somministrazione endovenosa di atropina.

##### *Sistema cardiovascolare*

In generale, gli antagonisti beta adrenergici non dovrebbero essere utilizzati nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia non trattata (CHF), a meno che le loro condizioni non siano stabili.

Nei pazienti con patologie cardiache ischemiche, il trattamento con antagonisti beta adrenergici dovrebbe essere interrotto gradualmente, ad esempio in 1 o 2 settimane. Se necessario, al contempo, deve essere intrapresa una terapia di rimpiazzo, per prevenire l'esacerbazione dell'angina pectoris.

Antagonisti beta adrenergici possono indurre bradicardia: se le pulsazioni scendono a di sotto di 50-55 bpm a riposo e/o il paziente manifesta sintomi riconducibili a bradicardia, la dose deve essere ridotta.

Antagonisti beta adrenergici devono essere utilizzati con cautela:

- in pazienti con patologie circolatorie periferiche (sindrome o malattia di Raynaud, claudicatio intermittens), poiché può verificarsi un peggioramento di queste patologie.
- in pazienti con blocco atrio-ventricolare di primo grado, a causa degli effetti negativi dei beta bloccanti sul tempo di conduzione.
- in pazienti con angina di Prinzmetal a causa della vasocostrizione dell'arteria coronaria dovuta alla non contrastata stimolazione alfa-adrenegica: gli antagonisti beta-adrenergici possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina.

La combinazione di nebulolo con antagonisti dei canali del calcio del tipo verapamil e diltiazem, con antiaritmici di Classe I e con farmaci antipertensivi che agiscono centralmente, non è generalmente raccomandato, per dettagli vedere paragrafo 4.5.

#### *Metabolismo/ Sistema endocrino*

Il Nebivololo non influenza i livelli di glucosio nei pazienti diabetici. Tuttavia, nei pazienti diabetici, si deve utilizzare cautela poiché il nebulolo può mascherare alcuni sintomi dell'ipoglicemia (tachicardia, palpitazioni).

Gli agenti che bloccano i recettori beta adrenergici, possono mascherare i sintomi dell'ipertiroidismo. Una brusca interruzione può intensificare i sintomi.

#### *Apparato respiratorio*

Nei pazienti con patologie polmonari ostruttive croniche, gli antagonisti beta adrenergici devono essere utilizzati con cautela poiché l'ostruzione delle vie aeree può essere aggravata.

#### *Altro*

Pazienti con una storia di psoriasi devono assumere antagonisti beta adrenergici solo dopo attenta valutazione.

Gli antagonisti beta adrenergici possono incrementare la sensibilità agli allergeni e la gravità delle reazioni anafilattiche.

#### Idroclorotiazide

#### *Compromissione Renale*

Pieno beneficio dai diuretici tiazidici si può ottenere soltanto se la funzionalità renale non è alterata. Nei pazienti con patologia renale, i farmaci tiazidici possono incrementare l'azotemia. Effetti additivi del principio attivo possono svilupparsi in pazienti con funzionalità renale

compromessa. Se diventa evidente una progressiva compromissione della funzione renale, come indicato da un aumento di azoto non proteico, è necessaria un'attenta revisione della terapia, valutando di interrompere il trattamento con diuretici.

#### *Effetti metabolici ed endocrini*

La terapia con tiazide può compromettere la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto un aggiustamento della dose di insulina o di ipoglicemizzanti orali (vedere paragrafo 4.5). Diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con tiazide.

Aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associate con la terapia con diuretici tiazidici. La terapia con tiazide può aggravare l'iperuricemia e/o la gotta in alcuni pazienti.

#### *Sbilanciamento elettrolitico*

Come per ogni paziente sottoposto a terapia con diuretici, deve essere effettuata una valutazione periodica degli elettroliti nel siero, ad appropriati intervalli di tempo.

Le tiazidi, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio di fluidi o elettroliti (ipocaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Sintomi di sbilanciamento di fluidi o elettrolitici sono secchezza della bocca, sete, debolezza, sonnolenza, confusione, irrequietezza, dolore muscolare 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, in pazienti con eccesso di diuresi, in pazienti che non assumono adeguate quantità di elettroliti e in pazienti sottoposti a terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5). Pazienti con sindrome del QT lungo, sia congenita che iatrogena, sono a rischio particolarmente elevato in caso di ipocaliemia. Ipocaliemia incrementa la cardiotoxicità dei glicosidi digitalici e il rischio di aritmia cardiaca.

Un più frequente monitoraggio di potassio plasmatico è indicato nei pazienti a rischio di ipocaliemia, iniziando entro una settimana a partire dall'inizio della terapia.

In presenza di elevate temperatura, in pazienti edematosi, può verificarsi iponatremia diluizionale. Il deficit di cloruro è generalmente lieve e normalmente non richiede trattamento.

Le tiazidi possono diminuire l'escrezione di calcio nelle urine e possono causare un aumento intermittente e lieve di calcio nel siero in assenza di disordini di metabolismo del calcio.

Una marcata ipercalcemia può essere la prova di un iperparatiroidismo latente. I tiazidi devono essere interrotti prima di effettuare test di funzionalità paratiroidea.

E' stato dimostrato che le tiazidi aumentano l'escrezione di magnesio nelle urine, che può determinare ipomagnesemia.

### *Lupus eritematoso*

L'esacerbazione o l'attivazione del lupus eritematoso sistemico è stato riportato con l'uso di tiazidi.

### *Test anti-doping*

L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può determinare un risultato positivo al test anti doping.

### *Altro*

Possono verificarsi reazioni di sensibilità in pazienti con o senza una storia di allergia o asma bronchiale.

In rari casi sono state riportate reazioni di fotosensibilità con diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si verificano reazioni di fotosensibilità, è raccomandata l'interruzione del 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*

I tiazidi possono ridurre i livelli di iodio legati alle proteine sieriche senza sintomi di disturbi tiroidei.

### *Miopia Acuta e Glaucoma ad angolo chiuso*

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

### *Associazione nebuloso/idroclorotiazide*

Oltre alle avvertenze relative ai singoli componenti, la seguente avvertenza si applica specificamente a Kloralata:

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

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione**

### Interazioni farmacodinamiche:

## *Nebivololo*

Le seguenti interazioni si applicano agli antagonisti beta adrenergici in generale

### Associazioni non raccomandate

*Antiarritmici di classe I (chinidina, idrochinidina, cibenzolina, flecainide, disopiramide, lidocaina, mexiletina, propafenone):* gli effetti sul tempo di conduzione atrio ventricolare possono essere potenziati e gli effetti inotropi negativi aumentati (vedere paragrafo 4.4).

*Antagonisti dei canali del calcio di tipo verapamil/diltiazem:* influenza negativa sulla contrattilità e sulla conduzione atrio ventricolare. La somministrazione intravenosa di verapamil in pazienti sottoposti a trattamento con beta bloccanti, può portare a ipotensione profonda e blocco atrio ventricolare. (vedere paragrafo 4.4).

*Antiipertensivi che agiscono per via centrale (clonidina, guanfacin, moxonidina, metildopa, rilmenidina):* l'uso concomitante di antiipertensivi che agiscono per via centrale può aggravare l'insufficienza cardiaca mediante la diminuzione del tono simpatico centrale (riduzione della frequenza e della gittata cardiaca, vasodilatazione) (vedere paragrafo 4.4). L'interruzione brusca, in particolare se prima dell'interruzione del beta bloccante, può aumentare il rischio ipertensione arteriosa di rimbalzo.

### Associazioni da usare con cautela

*Antiarritmici di classe III (Amiodarone):* gli effetti sulla conduzione atrio ventricolare possono essere potenziati.

*Anestetici volatile alogenati:* l'uso concomitante di antagonisti beta adrenergici e 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. Gli anestesisti devono essere informati quando un paziente è in trattamento con Kloralata.

*Insulina e antidiabetici orali:* sebbene il neivololo non influenza i livelli di glucosio, l'uso concomitante può mascherare alcuni sintomi di ipoglicemia (palpitazioni, tachicardia)

*Baclofene (agente antispastico), amifostine (in aggiunta agli antineoplastici):* l'uso concomitante con antiipertensivi può incrementare la caduta della pressione sanguigna; per questo motivo il dosaggio degli antiipertensivi deve essere opportunamente aggiustato.

### Associazioni da tenere in considerazione

*Glicosidi digitalici:* l'uso concomitante può aumentare il tempo di conduzione atrio ventricolare. Studi clinici con neivololo non hanno

evidenziato nessuna prova clinica di interazione. Il Nebivololo non influenza la cinetica della digossina.

*Calcioantagonisti di tipo diidropiridina (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina):* l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e non si può escludere un aumento del rischio di ulteriore peggioramento della funzionalità della pompa ventricolare nei pazienti con insufficienza cardiaca.

*Antipsicotici, antidepressivi (triciclici, barbiturici e fenotiazine):* l'uso concomitante può aumentare gli effetti ipotensivi dei beta bloccanti (effetto additive).

*Antiinfiammatori non steroidei (FANS):* nessuna interferenza sugli effetti ipotensivi del nebivololo.

*Agenti simpatico mimetici:* l'uso concomitante può contrastare gli effetti degli antagonisti beta adrenergici. Gli agenti beta adrenergici possono portare ad una incontrastata attività alfa adrenergica degli agenti simpatico mimetici con effetti sia alfa che beta adrenergici (rischio di ipertensione, bradicardia grave e blocco cardiaco).

#### *Idroclorotiazide*

Potenziali interazioni correlate con l'idroclorotiazide:

#### *Associazioni non raccomandate*

*Litio:* la clearance renale del litio è ridotta dalla tiazide e di conseguenza il rischio di tossicità da litio può essere aumentata quando usato in concomitanza con idroclorotiazide. Per questo motivo l'uso di Kloralata in combinazione con il litio non è raccomandata. Se l'uso di taele combinazione risulta necessaria, è raccomandato un attento monitoraggio dei livelli di litio nel siero.

*Medicinali che influenzano I livelli di potassio:* Gli effetti di deplezione del potassio dell'idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.4) possono essere potenziati dalla cosomministrazione di altri medicinali associati con la perdita di potassio e l'ipocaliemia. (ad esempio altri diuretici caliuretici, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G o derivati dell'acido salicilico). Tale uso concomitante non è perciò raccomandato.

#### *Associazioni che richiedono cautela*

*Antiinfiammatori non steroidei (FANS):* i FANS (come l'acido acetilsalicilico (> 3 g/giorno), inibitori della COX-2 e i FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti antiipertensivi dei diuretici tiazidici.

*Sali di calcio:* I diuretici tiazidici possono aumentare I livelli di calcio nel siero a causa della ridotta escrezione. Se devono essere prescritti dei



supplementi di calcio, I livelli di calcio sierici devono essere monitorati e il dosaggio di calcio adeguatamente aggiustato.

*Glicosidici digitalici:* l'ipocaliemia o l'ipomagnesemia indotta da tiazide può favorire l'insorgenza di aritmia cardiaca indotta da farmaci digitalici.

*Farmaci interessati da alterazioni del potassio sierico:* è raccomandato un monitoraggio periodico del potassio sierico e l'ECG quando Kloralata è somministrato insieme a farmaci che alterano il potassio sierico (ad esempio glicosidi digitalici e antiaritmici) e che inducono torsione di punta (tachicardia ventricolare) (inclusi alcuni antiaritmici), poiché l'ipocaliemia è un fattore che predispone a torsione di punta (tachicardia ventricolare):

- antiaritmici di classe Ia (ad es chinidina, idrochinidina, disopiramide).
- antiaritmici di classe III (ad es amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).
- alcuni antipsicotici (ad es tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo).
- Altro (ad es bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, terfenadina, vincamina IV).

*Rilassanti muscolo scheletrici non depolarizzanti (es tubocurarina):* Gli effetti dei rilassanti muscolo scheletrici non depolarizzanti possono essere potenziati dall'idroclorotiazide.

*Medicinali antidiabetici (agenti orali ed insulina):* il trattamento con tiazide può influenzare la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto un aggiustamento della dose dei farmaci antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

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

*Beta bloccanti e diazossido:* gli effetti iperglicemici dei beta bloccanti diversi dal nebivololo e dalla diazossido possono essere aumentati dalla tiazide.

*Amine pressorie (eg noradrenalina):* gli effetti delle amine pressorie possono essere diminuiti.

*Farmaci utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfinpirazone e allopurinolo):* aggiustamento della dose di farmaci uricosurici può essere necessario poiché l'idroclorotiazide può aumentare I livelli di acido urico nel siero. Può essere necessario un aumento della dose di probenecid e sulfinpirazone. La cosomministrazione di tiazide può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

*Amantadine:* I tiazidi possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

*Salicilati:* in caso di dosaggi elevati di salicilati, l'idroclorotiazide può aumentare l'effetto tossico dei salicilati sul Sistema nervosa centrale.

*Ciclosporine:* il trattamento concomitante con le ciclosporine può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gottoso.

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

*Potenziali interazioni correlate sia al nebivololo che all'idroclorotiazide*

#### Associazioni da tenere in considerazione

*Altri farmaci ipertensivi:* potrebbero esserci effetti ipotensivi additivi o di potenziamento durante il trattamento concomitante con altri farmaci ipertensivi.

*Antipsicotici, antidepressivi triciclici, barbiturici, narcotici ed alcool:* la somministrazione concomitante di Kloralata con questi farmaci può aumentare gli effetti ipotensivi e/o portare ad ipotensione posturale.

#### Interazioni farmacocinetiche:

##### *Nebivololo*

Poichè il metabolismo del nebivololo coinvolge l'isoenzima CYP2D6, la cosomministrazione con sostanze che inibiscono questo enzima, specialmente la paroxetina, la fluoxetina, la tioridazina e la chinidina può determinare un aumento dei livelli plasmatici di nebivololo associati ad un aumentato rischio di eccessiva bradicardia e di eventi avversi.

La somministrazione concomitante di cimetidina aumenta i livelli plasmatici di nebivololo, senza cambiamenti nell'effetto clinico. La somministrazione contemporanea di ranitidina non influenza la farmacocinetica del nebivololo. Dato che Kloralata è assunto durante i pasti ed i farmaci antiacidi vengono assunti fra i pasti, i due trattamenti possono essere prescritti contemporaneamente.

La combinazione di nebivololo e nicardipina aumenta leggermente i livelli plasmatici di entrambe i farmaci, senza influenzare l'effetto clinico. La cosomministrazione di alcol, furosemide o idroclorotiazide non influenza la farmacocinetica del nebivololo. Il nebivololo non influenza la farmacocinetica e la farmacodinamica della warfarina.

##### *Idroclorotiazide*

L'assorbimento dell'idroclorotiazide è compromessa in presenza di resine a scambio anionico (ad esempio colestiramina e colestipolo).

*Agenti citotossici*: ci si aspetta che l'uso concomitante dell'idroclorotiazide e agenti citotossici (ad es *ciclofosfamide, fluorouracile, metotrexato*) aumenti la tossicità del midollo osseo (in particolare granulocitopenia).

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

### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso di Kloralata in donne in gravidanza. Studi sugli animali sui due componenti individuali non sono sufficienti relativamente agli effetti dell'associazione di neivololo e idroclorotiazide sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

### *Nebivololo*

Non esistono dati sufficienti sull'uso di neivololo per determinare la potenziale dannosità dell'uso di neivololo in gravidanza. Tuttavia, il neivololo ha effetti farmacologici che possono avere effetti dannosi in gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale, i bloccanti dei recettori beta adrenergici riducono la perfusione placentare, che è stata associata a ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto o parto prematuro. Possono verificarsi effetti indesiderati (ad esempio ipoglicemia e bradicardia) nel feto e nel neonato. Se il trattamento con antagonisti beta adrenergici è necessario sono preferibili antagonisti beta1 selettivi.

Il neivololo non deve essere utilizzato durante la gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario. Se il trattamento con neivololo è considerato necessario, dovrebbe essere monitorato il flusso sanguigno uteroplacentare e la crescita fetale. In caso di effetti dannosi sulla gravidanza o sul feto, si dovrebbe considerare un trattamento alternativo. I neonati devono essere strettamente 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 preeclampsia 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 viene escreto o meno nel latte materno umano. Studi su animali hanno dimostrato che il neivololo viene escreto nel latte materno. La maggior parte dei beta-bloccanti, in particolare i composti lipofili come il neivololo e i suoi metaboliti attivi, passano nel latte materno anche se in misura variabile. L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano in piccole quantità. Le tiazidi ad alte dosi, causando intensa diuresi, possono inibire la produzione del latte. L'uso di Kloralata durante l'allattamento non è raccomandato. Se Kloralata viene utilizzato durante l'allattamento, devono essere mantenute le dosi 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 neivololo, che nella maggior parte dei casi sono di intensità da lieve a moderata. Tali eventi sono classificati per organo e per ordine di frequenza.

<b>CLASSIFICAZIONE PER ORGANO</b>	<b>Comune (da <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (da <math>\geq 1/1.000</math> a <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, capogiri, parestesie		Sincope	
Patologie dell'occhio		Alterazione della vista		
Patologie cardiache		Bradycardia, insufficienza cardiaca,		

<b>CLASSIFICAZIONE PER ORGANO</b>	<b>Comune (da <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (da <math>\geq 1/1.000</math> a <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>
		rallentata conduzione AV/ blocco AV		
Patologie vascolari		Ipotensione (aumento dell'ipotensione), claudicatio intermittens		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Broncospasmo		
Patologie gastrointestinali	Stipsi, nausea, diarrea	Dispepsia, flatulenza, vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, esantema eritematoso	Aggravamento di una psoriasi	orticaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		impotenza		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza, edema			

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 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, 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, miopia (aggravata), riduzione della lacrimazione, miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso.

*Patologie dell'orecchio e del labirinto:* vertigine

*Patologie cardiache:* aritmie cardiache, palpitazioni

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

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

*Patologie gastrointestinali:* secchezza della bocca, 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, eruzione cutanea, lupus eritematoso cutaneo, vasculite necrotizzante, necrosi epidermica tossica ed eritema multiforme.

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

*Patologie renali e urinarie:* insufficienza e compromissione 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, 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: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Non si dispone di dati relativi al sovradosaggio di 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, 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 e possibile inserire un pacemaker.

## **5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti, selettivi, e tiazidi  
Codice ATC: C07BB 12

Kloralata è una combinazione di neбиволоlo, 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 neбиволоlo è un racemato di due enantiomeri, il SRRR-neбиволоlo (o d-neбиволоlo) e il RSSS-neбиволоlo (o l-neбиволоlo). 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 neбиволоlo è privo di antagonismo alfa-adrenergico.

Nei pazienti ipertesi durante il trattamento acuto e cronico con neбиволоlo 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 neбиволоlo 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 neбиволоlo è privo di attività simpaticomimetica intrinseca. Studi sperimentali in vitro e in vivo su animali hanno dimostrato che a dosaggi farmacologici il neбиволоlo non possiede attività stabilizzante di membrana.

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



L'idroclorotiazide e 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.

## **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 il SRRR-nebivololo e del 97,9% per il 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 glucoronidazione; in aggiunta, si formano glucoronidi 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 neбивололо 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 neбивололо 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 neбивололо 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 di una combinazione di neбивололо e Idroclorotiazide. Ciò si basa sugli studi convenzionali di *safety pharmacology*, 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 (E15)  
Lattosio monoidrato  
Amido di mais  
Acido Citrico monoidrato  
Cellulosa microcristallina (PH 102)  
Silice colloidale anidra (E551)  
Magnesio stearato (E572)

#### Rivestimento

Opadry® Bianco 03A580004 [solo 5/12.5 mg]  
Opadry® Giallo 03A520012 [solo 5/25 mg]  
Ipromellosa (E464)  
Titanio Diossido (E171)  
Poliossil (Macrogol) Stearato  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Ferro ossido giallo (E172) [solo 5/25 mg]

### **6.3 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**

PVC/Aclar /PVC

Dimensione della confezione:

28compresse 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**

Sigillata Limited

~~Suite 23, Park Royal House, Park Royal Road, NW10 7JH, Londra  
Regno Unito~~

Fourth Floor, 20 Margaret Street, ~~London~~Londra, W1W 8RS, Regno Unito.

Tel: +44 1624 692 962

Fax: +44 1624 666 541

regaffs@sigillata.co.uk

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

045185016 - "5 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/PVC/AL

045185028 - "5 MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/PVC/AL

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

<Data di prima autorizzazione: {DD mese YYYY}>

< Data di ultimo rinnovo: {DD mese YYYY}>

< Da completare con I dati nazionali>

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

<{MM/YYYY}>

<{DD/MM/YYYY}>

<{DD mese YYYY}>

< Da completare con I dati nazionali>

< Informazioni dettagliate su questo prodotto sono disponibili sul sito web di AIFA>