

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EUPRES 100 + 25 mg compresse
EUPRES MITE 50 + 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

EUPRES MITE

- ATENOLOLO.....mg	100	EUPRES 50
- CLORTALIDONE.....mg	25	25

Eccipiente con effetti noti: Lattosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione arteriosa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

EUPRES: da ½ a 1 compressa al giorno, in somministrazione unica salvo diversa prescrizione medica.

EUPRES MITE: in media una compressa al giorno, in somministrazione unica salvo diversa prescrizione medica.

L'azione massima della dose somministrata compare dopo 1-2 settimane di trattamento.

Se necessario può essere combinato con altri ipotensivi, ad esempio vasodilatatori.

Popolazioni speciali

Uso negli anziani:

I requisiti di dosaggio sono spesso più bassi in questa fascia di età.

Uso nei bambini e negli adolescenti (<18 anni):

Non c'è esperienza dell'uso di EUPRES o EUPRES MITE nei bambini e negli adolescenti quindi EUPRES ed EUPRES MITE non devono essere somministrati a bambini e adolescenti.

Uso in pazienti con insufficienza renale

A causa delle proprietà del clortalidone, EUPRES/EUPRES MITE ha una ridotta efficacia in presenza di insufficienza renale. Questa combinazione a dose fissa non deve quindi essere somministrata ai pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 4.3).

Uso in pazienti con insufficienza epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con insufficienza epatica.

4.3 Controindicazioni

EUPRES ed EUPRES MITE non devono essere usati in pazienti con:

- Ipersensibilità nota all'atenololo e al clortalidone (o ai farmaci sulfonamide - derivati) o a qualsiasi altro componente del medicinale
- blocco cardiaco di secondo o terzo grado
- sindrome del nodo del seno
- bradicardia
- insufficienza cardiaca non controllata
- shock cardiogeno
- ipotensione
- gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica
- insufficienza renale grave
- acidosi metabolica
- feocromocitoma non trattato
- gravidanza e allattamento
- grave insufficienza epatica
- gotta manifesta

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dovute alla presenza di un β -bloccante:

- EUPRES ed EUPRES MITE, sebbene controindicati in caso di insufficienza cardiaca non controllata (vedere paragrafo 4.3), possono essere somministrati a pazienti con insufficienza cardiaca solo quando questa sia perfettamente compensata e controllata. Deve essere esercitata attenzione nei pazienti con una riserva cardiaca scarsa. In caso di comparsa di insufficienza cardiaca e scompenso in corso di trattamento con EUPRES od EUPRES MITE, si dovrà sospendere la somministrazione del farmaco, fino a controllo dello stato di insufficienza cardiaca.
- EUPRES ed EUPRES MITE possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina nei pazienti con angina di Prinzmetal a causa di una vasocostrizione incontrastata dell'arteria coronaria mediata dal

recettore alfa. L'atenololo è un beta-bloccante beta-1 selettivo; di conseguenza l'uso di EUPRES o EUPRES MITE può essere preso in considerazione anche se deve essere effettuato con la massima cautela.

- Sebbene controindicato in caso di disturbi circolatori arteriosi periferici gravi (vedere paragrafo 4.3), l'uso di EUPRES ed EUPRES MITE può aggravare anche disturbi circolatori arteriosi periferici meno severi.
- Deve essere esercitata cautela in caso di somministrazione in pazienti con blocco cardiaco di primo grado, a causa del suo effetto negativo sul tempo di conduzione.
- Nei pazienti diabetici, in particolare quelli affetti da diabete labile, ed in pazienti soggetti ad ipoglicemia, EUPRES ed EUPRES MITE, a causa della loro attività β -bloccante, possono prevenire la comparsa di segni e sintomi premonitori dell'ipoglicemia acuta, quali le modificazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Possono essere modificati i sintomi premonitori dell'ipoglicemia come tachicardia, palpitazioni e sudorazione.
- Possono essere mascherati i sintomi cardiovascolari di tireotossicosi.
- EUPRES ed EUPRES MITE possono indurre, per la presenza di un β -bloccante, una riduzione della frequenza cardiaca. In rari casi in cui il paziente trattato sviluppa sintomi che possono essere attribuibili ad una frequenza cardiaca bassa, la dose può essere ridotta. Se la frequenza si riduce a valori sotto 55 battiti/minuto, è opportuno sospendere il trattamento, per riprenderlo in seguito, a dosaggio inferiore.
- Non deve essere interrotto bruscamente in pazienti affetti da malattia cardiaca ischemica.
- Può causare una reazione più grave verso una varietà di allergeni, quando somministrato in pazienti con una storia di reazione anafilattica verso questi allergeni. Tali pazienti possono non rispondere alle dosi usuali di adrenalina usate per trattare le reazioni allergiche.
- EUPRES ed EUPRES MITE, nonostante la cardioselettività dell'atenololo, non sono consigliabili in pazienti con asma bronchiale e con sindrome ostruttiva cronica polmonare, perchè possono indurre un aumento delle resistenze delle vie respiratorie anche se questo, a differenza del broncospasmo indotto da β -bloccanti non selettivi, può essere risolto con broncodilatatori di comune impiego. I pazienti con broncospasmo non devono, in generale, ricevere beta - bloccanti a causa dell'aumento della resistenza delle vie aeree. L'atenololo è un beta-bloccante beta1-selettivo; tuttavia questa selettività non è assoluta. Pertanto deve essere utilizzata la più bassa dose possibile di EUPRES ed EUPRES MITE e deve essere esercitata la massima cautela. Se si verifica un aumento della resistenza delle vie respiratorie, l'uso di EUPRES ed EUPRES MITE deve essere interrotto e, se necessario, deve essere somministrata una terapia con broncodilatatori (ad esempio il salbutamolo).

- Gli effetti sistemici dei beta-bloccanti orali possono essere potenziati se usati in concomitanza con beta-bloccanti oftalmici.
- Nei pazienti con feocromocitoma EUPRES ed EUPRES MITE devono essere somministrati solo dopo il blocco del recettore alfa. La pressione arteriosa deve essere monitorata attentamente.
- Deve essere esercitata cautela quando si usano agenti anestetici con EUPRES ed EUPRES MITE. Qualora un paziente in trattamento con EUPRES od EUPRES MITE debba essere sottoposto ad anestesia generale, occorre che l'anestesista sia informato di tale terapia e la scelta dell'anestetico dovrebbe essere un agente con la minima attività inotropica negativa possibile, in quanto il blocco β -adrenergico può ridurre il necessario effetto inotropo richiesto da quegli agenti anestetici che necessitano di un'adeguata mobilizzazione catecolaminica per il mantenimento della funzionalità cardiaca.
- L'uso di beta-bloccanti con farmaci anestetici può provocare un'attenuazione della tachicardia riflessa e un aumento del rischio di ipotensione. E' preferibile evitare agenti anestetici che causano depressione miocardica.
Poichè l'atenololo è escreto per via renale, il dosaggio di EUPRES ed EUPRES MITE deve essere regolato con particolare attenzione nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

Come per altri farmaci β -bloccanti, il trattamento con EUPRES ed EUPRES MITE non deve essere sospeso bruscamente.

Dovute alla presenza di clortalidone:

- Gli elettroliti plasmatici devono essere determinati periodicamente ad opportuni intervalli per rilevare un possibile squilibrio elettrolitico, specialmente ipokaliemia e iponatremia.
- Possono verificarsi ipopotassiemia ed iponatriemia. La misurazione degli elettroliti è consigliata, specialmente nei pazienti anziani, quelli trattati con preparati digitalici per insufficienza cardiaca, quelli che seguono una dieta irregolare (a basso contenuto di potassio) o che soffrono di disturbi gastrointestinali. L'ipokaliemia può predisporre ad aritmie nei pazienti che ricevono la digitale.
- Poiché il clortalidone può ridurre la tolleranza al glucosio, i pazienti diabetici devono essere informati del potenziale aumento dei livelli di glucosio. Un attento monitoraggio della glicemia è raccomandato nella fase iniziale della terapia e nella terapia prolungata deve essere effettuato un test della glicosuria ad intervalli regolari.
- Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva, alterazioni minori dell'equilibrio idroelettrolitico possono precipitare in un coma epatico.
- Può verificarsi iperuricemia. Solitamente si verifica solo un lieve aumento di acido urico nel siero ma in caso di aumento prolungato, l'uso concomitante di un agente uricosurico invertirà l'iperuricemia.

EUPRES contiene lattosio.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dovute all'atenololo:

L'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti può essere potenziato dai calcio antagonisti.

L'uso combinato di beta-bloccanti e dei calcio antagonisti con effetti inotropi negativi, ad esempio, verapamil, diltiazem, può portare ad una esagerazione di questi effetti in particolare nei pazienti con funzione ventricolare compromessa e/o anomalie di conduzione seno-atriali o atrio-ventricolari. Ciò può causare ipotensione grave, bradicardia e insufficienza cardiaca.

Né il beta-bloccante, né il calcio-antagonista devono essere somministrati per via endovenosa entro 48 ore dalla sospensione dell'altro.

Come tutti i beta-bloccanti, EUPRES ed EUPRES MITE non devono essere associati a terapia con verapamil; devono pertanto trascorrere molti giorni tra l'impiego dei due farmaci.

I medicinali anti-aritmici di classe I (ad esempio, la disopiramide) e l'amiodarone possono potenziare l'effetto sul tempo di conduzione atriale e indurre un effetto inotropo negativo.

I glicosidi digitalici, associati ai beta-bloccanti, possono aumentare il tempo di conduzione atrioventricolare.

I beta-bloccanti possono aggravare l'ipertensione da rimbalzo che può seguire la sospensione della clonidina. Se i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente, l'uso del beta-bloccante deve essere sospeso parecchi giorni prima di interrompere la somministrazione di clonidina. Se si sostituisce la clonidina con la terapia con beta-bloccanti, l'introduzione dei beta-bloccanti deve essere ritardata di diversi giorni rispetto all'interruzione della somministrazione di clonidina.

L'uso concomitante di agenti simpaticomimetici, ad esempio l'adrenalina, può contrastare l'effetto dei beta-bloccanti.

L'uso concomitante di farmaci inibitori della prostaglandina sintasi (ad esempio, ibuprofene, indometacina) può ridurre gli effetti ipotensivi dei beta-bloccanti.

Dovute al clortalidone:

La presenza di clortalidone può ridurre la clearance renale del litio causandone un aumento delle concentrazioni sieriche. Può essere perciò necessario un aggiustamento della dose di litio.

EUPRES ed EUPRES MITE possono interagire con gli anticoagulanti cumarinici, diminuendone l'efficacia a causa della possibile azione antagonistica indotta dal clortalidone verso l'effetto ipoprotrombinemico. Si può rendere necessario perciò l'aumento di dosaggio dell'anticoagulante.

Interazione con gli ipoglicemizzanti orali: durante la somministrazione concomitante di sulfanilurea con clortalidone può essere necessario innalzare la dose di sulfanilurea, data una presunta attività iperglicemizzante del clortalidone.

Dovute all'associazione dei due farmaci:

La terapia concomitante con diidropiridine, ad esempio la nifedipina, può aumentare il rischio di ipotensione e nei pazienti con insufficienza cardiaca latente può verificarsi scompenso cardiaco.

L'uso concomitante di baclofene può aumentare l'effetto antipertensivo rendendo necessario un aggiustamento della dose.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Pur non avendo evidenziato le sperimentazioni farmaco-tossicologiche sull'animale effetti teratogenetici, EUPRES od EUPRES MITE non devono essere utilizzati durante la gravidanza.

Allattamento: EUPRES od EUPRES MITE non devono essere somministrati alle donne durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso macchinari

Il prodotto non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

E' improbabile che il suo uso porti ad una qualsiasi perdita dell'abilità di guidare o utilizzare macchinari. Tuttavia, si deve tenere in considerazione che occasionalmente possono verificarsi vertigini o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici, le possibili reazioni avverse sono generalmente attribuibili alle azioni farmacologiche dei suoi componenti.

I seguenti effetti indesiderati, classificati per sistema corporeo, sono stati riportati con le seguenti frequenze: molto comuni ($\geq 10\%$), comuni (1-9,9%), non comuni (0,1-0,9%), rari (0,01-0,09%), molto rari

(<0,01%), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Rari: Porpora, trombocitopenia, leucopenia (legata al clortalidone).

Disturbi psichiatrici:

Non comuni: disturbi del sonno del tipo riportato con altri beta-bloccanti.

Rari: cambiamenti di umore, incubi, confusione, psicosi e allucinazioni.

Disturbi del sistema nervoso:

Rari: capogiri, cefalea, parestesia.

Patologie dell'occhio:

Rari: secchezza degli occhi, disturbi visivi.

Patologie cardiache:

Comuni: bradicardia

Rari: peggioramento dell'insufficienza cardiaca, precipitazione del blocco cardiaco.

Patologie vascolari:

Comuni: estremità fredde

Rari: ipotensione posturale che può essere associata a sincope; la claudicatio intermittente può peggiorare se già presente, nei pazienti suscettibili alla malattia di Raynaud.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Raro: può verificarsi broncospasmo in pazienti con asma bronchiale o con una storia di problemi asmatici.

Patologie gastrointestinali:

Comune: Disturbi gastrointestinali (inclusa nausea legata al clortalidone).

Rari: secchezza delle fauci.

Non nota: stipsi.

Patologie epatobiliari:

Rari: tossicità epatica, inclusa colestasi intraepatica, pancreatite (correlata al clortalidone).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: alopecia, reazioni cutanee psoriasiformi, esacerbazione della psoriasi, eruzioni cutanee.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Raro: impotenza.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: affaticamento.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo:

Frequenza non nota: sindrome simil-lupoide

Esami diagnostici:

Comuni (legati al clortalidone): iperuricemia, iponatriemia, ipopotassiemia, ridotta tolleranza al glucosio che può evidenziare una forma diabetica latente o aggravare una malattia diabetica conclamata.

Non comune: aumenti dei livelli di transaminasi.

Molto raro: è stato osservato un aumento della ANA (anticorpi antinucleo), tuttavia la rilevanza clinica di ciò non è chiara.

Nei trattamenti prolungati è quindi consigliabile un controllo periodico dei relativi parametri biochimici.

L'interruzione dell'uso di EUPRES od EUPRES MITE deve essere presa in considerazione se, secondo il giudizio clinico, il benessere del paziente è influenzato negativamente da un qualsiasi effetto indesiderato elencato sopra.

In rari casi si sono osservate reazioni cutanee di tipo allergico, anoressia o diarrea.

Il β -bloccante può aggravare disturbi vascolari periferici pre-esistenti.

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.agenziadelfarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi da sovradosaggio possono manifestarsi con bradicardia, ipotensione, insufficienza cardiaca acuta e broncospasmo.

Il trattamento generale deve includere: stretta sorveglianza, trattamento in un reparto di terapia intensiva, l'uso della lavanda gastrica, carbone attivo e di un lassativo per evitare l'assorbimento del farmaco ancora presente nel tratto gastrointestinale, l'impiego di plasma o di sostituti del plasma per trattare l'ipotensione e lo shock.

Può essere preso in considerazione l'eventuale impiego dell'emodialisi o dell'emoperfusione.

In linea di principio, l'eccessiva bradicardia può essere contrastata con atropina, 1-2 mg per via endovenosa, e pacemaker cardiaco. Se necessario, questa può essere seguita da una dose di bolo di glucagone da 10 mg per via endovenosa. Se richiesto, questa può essere ripetuta o seguita da un'infusione endovenosa di glucagone 1-10 mg/ora a seconda della risposta. Se non si verifica alcuna risposta al glucagone o se il glucagone non è disponibile, uno stimolante dei beta-adrenocettori come la dobutamina può essere somministrato da 2,5 a 10 microgrammi/kg /minuto per infusione endovenosa. La dobutamina, a causa dei suoi effetti inotropi positivi, potrebbe essere utilizzata per trattare l'ipotensione e l'insufficienza cardiaca acuta. E' probabile che queste dosi siano inadeguate per contrastare gli effetti cardiaci di beta-blocco se è stata assunta una grande dose eccessiva. La dose di dobutamina deve pertanto essere aumentata se necessario per ottenere la risposta desiderata sulla base delle condizioni cliniche del paziente.

Se indispensabile, al trattamento con atropina si può far seguire un β -stimolante, quale l'isoprenalina (inizialmente 25 μ g) o l'orciprenalina (0,5 mg), somministrati per iniezione endovenosa lenta.

Il broncospasmo può essere risolto generalmente con broncodilatatori. Una eventuale diuresi eccessiva dovrà essere compensata con un'adeguata sostituzione di liquidi ed elettroliti.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: betabloccanti selettivi ed altri diuretici, atenololo ed altri diuretici, codice ATC: C07CB03

Meccanismo d'azione

EUPRES è costituito dall'associazione di un farmaco ad attività β -bloccante cardioselettiva (atenololo: 100 mg) con un diuretico tiazidico (clortalidone: 25 mg).

EUPRES MITE è costituito dall'associazione di un farmaco ad attività β -bloccante cardioselettiva (atenololo: 50 mg) con un diuretico tiazidico (clortalidone: 25 mg).

I diuretici ed i β -bloccanti esercitano un effetto sinergico sulla pressione arteriosa e sulla portata cardiaca.

Effetti farmacodinamici

Nei test farmacodinamici sull'animale EUPRES ed EUPRES MITE dimostrano:

- un'azione ipotensiva e riducente la frequenza cardiaca
- un'azione antagonista sugli effetti dell'isoprenalina

- un'attività diuretica
- un'azione antagonizzante l'ipertensione da DOCA (desossicorticosterone acetato).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia antiipertensiva di un trattamento di associazione β -bloccante e diuretico supera notevolmente quella dei due singoli farmaci in monoterapia.

Gli effetti collaterali specifici di un farmaco antiipertensivo sono di regola dose-dipendenti; il trattamento di associazione, permettendo di prescrivere un farmaco antiipertensivo ad una dose minore, riduce l'incidenza di effetti collaterali.

EUPRES ed EUPRES MITE associano l'attività ipotensiva dell'atenololo, un β -bloccante cardioselettivo, e di un diuretico il clortalidone.

L'atenololo è dotato di caratteristiche farmacocinetiche tali da consentire un buon controllo dello stato ipertensivo con una sola somministrazione al giorno.

L'atenololo è privo di proprietà stabilizzanti di membrana e di attività simpatico-mimetica intrinseca; non supera la barriera ematoencefalica.

Il clortalidone è un diuretico sicuro, ben tollerato, che mantiene la propria attività, anche se assunto per lunghi periodi.

EUPRES ed EUPRES MITE, con un'unica somministrazione giornaliera, in virtù dell'emivita prolungata dei suoi componenti, agiscono sui valori pressori per 24 ore.

Per il suo dosaggio, EUPRES MITE è particolarmente indicato per il controllo dei quadri di ipertensione di entità lieve o discreta (pressione diastolica rispettivamente compresa fra 90-104 e 105-114 mmHg).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

(da Goodman and Gilman's VIII^a ed.)

	ATENOLOLO	CLORTALIDONE
Biodisponibilità (orale) (%)	56 ± 30	64 ± 10
Escrezione urinaria (%)	94 ± 8	65 ± 9**
Legame sieroproteico (%)	< 5	75 ± 1
Clearance (ml/min. ⁻¹ /Kg ⁻¹)	2,4 ± 0,2	1,6 ± 0,3
Volume di distribuzione (l/Kg)	0,95 ± 0,15	3,9 ± 0,8
Emivita (ore)	6,1 ± 2,0	44 ± 10
Concentrazione attiva (mcg/ml)	1,0*	----
Concentrazione tossica	----	----

* Per ottenere una diminuzione del 30% dei valori della frequenza cardiaca indotta da esercizio fisico.

** Il valore è per dosi di 50 e 100 mg; la "clearance renale" diminuisce per una dose orale di 200 mg e vi è una concomitante diminuzione percentuale di escrezione di sostanza immodificata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test di tossicità sull'animale EUPRES ed EUPRES MITE dimostrano un ampio margine di tollerabilità sia per trattamento acuto che protratto. EUPRES ed EUPRES MITE non dimostrano nell'animale potenzialità teratogenetiche.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido speciale di mais, lattosio spray dried, amido di mais, polivinilpirrolidone reticolato, talco, olio di ricino idrogenato, magnesio stearato, sodio laurilsolfato, carbossimetilcellulosa sodica reticolata, silice precipitata (solo in EUPRES MITE).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non sono previste speciali precauzioni per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

EUPRES - Astuccio da 21 compresse

EUPRES MITE - Astuccio da 21 compresse

Blisters di polivinile cloruro, opacizzato con titanio biossido, accoppiato e termosaldato ad un foglio di alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma SpA
Via Felice Casati, 20 - 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EUPRES - A.I.C. 024728038

EUPRES MITE - A.I.C. 024728065

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

EUPRES - giugno 1982/giugno 2010

EUPRES MITE - giugno 1982/giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco