

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIUBE 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite

DIUBE 100 mg + 25 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DIUBE 50 mg + 12,5 mg

Ogni compressa contiene:

- Atenololo 50 mg
- Clortalidone 12,5 mg

DIUBE 100 mg + 25 mg

Ogni compressa contiene:

- Atenololo 100 mg
- Clortalidone 25 mg

Eccipiente con effetti noti: giallo tramonto FCF (E110).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

DIUBE è indicato nel trattamento dell'ipertensione essenziale nei pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dalla sola monoterapia con atenololo o clortalidone.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Quando clinicamente appropriato, nei pazienti in cui la pressione arteriosa è insufficientemente controllata può essere considerato il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

Adulti

La dose di mantenimento abituale di DIUBE 50 mg + 12,5 mg è una compressa al giorno. Per i pazienti che non rispondono in modo adeguato a DIUBE 50 mg + 12,5 mg, il dosaggio può essere aumentato a una compressa al giorno di DIUBE 100 mg + 25 mg.

Qualora necessario, si può associare un altro antipertensivo quale un vasodilatatore.

Popolazioni speciali

Uso negli anziani

In questo gruppo di pazienti il dosaggio necessario per esplicare l'azione terapeutica, è spesso più basso.

Uso nei bambini e negli adolescenti (<18 anni)

Non esistono esperienze cliniche relative all'impiego di DIUBE 50 mg + 12,5 mg e DIUBE 100 mg + 25 mg nei bambini e negli adolescenti; pertanto non devono essere somministrati a bambini e adolescenti.

Uso nei pazienti con compromissione della funzione renale

A causa delle proprietà del clortalidone, DIUBE 50 mg + 12,5 mg e DIUBE 100 mg + 25 mg mostrano una ridotta efficacia in presenza di insufficienza renale. Pertanto questa associazione a dose fissa non deve essere somministrata a pazienti con grave compromissione della funzione renale (vedere paragrafo 4.3).

Uso nei pazienti con compromissione della funzione epatica

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzione epatica.

4.3. Controindicazioni

Il trattamento con DIUBE 50 mg + 12,5 mg e DIUBE 100 mg + 25 mg è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità nota al clortalidone o atenololo (o a derivati sulfamidici) o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- blocco cardiaco di 2° o 3° grado;
- malattia del nodo del seno;
- bradicardia;
- insufficienza cardiaca non controllata;
- shock cardiogeno;
- ipotensione;
- gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica;
- grave insufficienza epatica e/o renale;
- acidosi metabolica;
- feocromocitoma non trattato;
- gotta manifesta;
- gravidanza e allattamento.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dovute alla presenza del beta-bloccante

- Sebbene DIUBE sia controindicato nell'insufficienza cardiaca non controllata (vedere paragrafo 4.3), può essere somministrato a pazienti i cui segni di insufficienza cardiaca sono stati controllati. Si deve usare cautela in pazienti con una riserva cardiaca scarsa.
- Nei pazienti affetti da angina di Prinzmetal, DIUBE può aumentare il numero e la durata delle crisi anginose tramite vasocostrizione arteriosa coronarica mediata dagli alfa recettori. Tuttavia, seppur con la massima cautela, può essere considerato il suo impiego in questi pazienti, in quanto l'atenololo è un beta-bloccante beta-1 selettivo.
- Sebbene sia controindicato in caso di gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica (vedere paragrafo 4.3), può indurre un aggravamento anche dei disturbi vascolari periferici di modesta entità.
- Particolare cautela nella somministrazione di DIUBE va rivolta ai pazienti con blocco cardiaco di 1° grado, a causa del suo effetto negativo sul tempo di conduzione.
- Può modificare i segnali di ipoglicemia, come tachicardia, palpitazioni e sudorazione.
- Può mascherare i segni cardiovascolari di tireotossicosi.
- La riduzione della frequenza cardiaca è un'azione farmacologica indotta dall'atenololo. Dovrà essere considerata una riduzione della dose nei rari casi in cui compaiono sintomi attribuibili alla riduzione della frequenza cardiaca.
- Non si deve interrompere bruscamente il trattamento nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica.
- Nei pazienti con una storia di reazioni anafilattiche a diversi allergeni, si può verificare un aggravamento delle reazioni allergiche. Questi pazienti possono non rispondere adeguatamente alle dosi di adrenalina comunemente impiegate nel trattamento delle reazioni allergiche.

- I pazienti affetti da malattia broncospastica non devono, in generale, ricevere beta-bloccanti, a causa di un aumento della resistenza delle vie aeree. L'atenololo è un beta-bloccante beta-1 selettivo, tuttavia questa selettività non è assoluta. Pertanto in questi pazienti è necessaria la massima cautela, e si deve utilizzare la più bassa dose possibile di DIUBE. In caso di aumento della resistenza delle vie respiratorie, la somministrazione di DIUBE deve essere interrotta e, se necessario, deve essere instaurata una terapia con preparati broncodilatatori (come il salbutamolo).
- Gli effetti sistemici dei beta-bloccanti orali possono essere potenziati quando usati in concomitanza con beta-bloccanti oftalmici.
- Nei pazienti con feocromocitoma, deve essere somministrato solo dopo il blocco dei recettori alfa. La pressione arteriosa deve essere strettamente monitorata.
- È necessario esercitare cautela in caso di somministrazione concomitante di agenti anestetici. L'anestesista deve essere informato al riguardo e deve essere utilizzato un anestetico con la minore attività inotropica negativa possibile. L'uso di beta-bloccanti e farmaci anestetici può comportare una attenuazione della tachicardia riflessa ed aumentare il rischio di ipotensione. Deve essere evitato l'uso di anestetici che possono causare depressione miocardica.

Dovute alla presenza di Clortalidone

- Gli elettroliti plasmatici devono essere determinati periodicamente e ad intervalli appropriati, in modo da individuare possibili squilibri elettrolitici, specialmente ipopotassiemia ed iposodiemia.
- Si possono verificare ipopotassiemia ed iposodiemia. In genere, il controllo degli elettroliti è raccomandato, specialmente nei pazienti più anziani, in quelli che assumono preparati digitalici per l'insufficienza cardiaca, nei soggetti che seguono una dieta a basso contenuto di potassio o che presentano disturbi gastrointestinali. Nei pazienti che ricevono terapia digitalica l'ipopotassiemia può provocare aritmie.
- Poiché il clortalidone può compromettere la tolleranza al glucosio, i pazienti diabetici devono essere informati del possibile aumento dei livelli di glucosio. Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia nella fase iniziale della terapia ed il controllo della glucosuria deve essere fatto ad intervalli regolari nel trattamento prolungato.
- Nei pazienti con funzione epatica compromessa o con epatopatia progressiva, alterazioni modeste dell'equilibrio idroelettrolitico possono indurre coma epatico.
- Può verificarsi iperuricemia. Solitamente si verifica solo un lieve aumento dell'acido urico ma, in caso tali aumenti si protraessero nel tempo, la concomitante somministrazione di un agente uricosurico può riportare entro limiti normali i livelli di uricemia.

DIUBE contiene giallo tramonto FCF (E110): può causare reazioni allergiche.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Dovute all'atenololo

L'uso concomitante di beta-bloccanti e calcio-antagonisti con effetto inotropo negativo (es. verapamil, diltiazem), può causare un aumento di questi effetti, particolarmente nei pazienti con funzione ventricolare compromessa e/o anormalità della conduzione seno-atriale o atrio-ventricolare. Ciò può comportare ipotensione grave, bradicardia e insufficienza cardiaca. Né i beta-bloccanti né i calcio-antagonisti devono essere somministrati per via endovenosa nelle 48 ore successive alla sospensione di uno di questi farmaci prima di iniziare l'altra terapia.

I farmaci antiaritmici appartenenti alla classe I (es. disopiramide) e l'amiodarone possono potenziare l'effetto sul tempo di conduzione atriale e indurre un effetto inotropico negativo.

I farmaci glicosidi - digitalici, associati ai beta-bloccanti, possono provocare un aumento del tempo di conduzione atrioventricolare.

I beta-bloccanti possono aggravare il brusco rialzo dei valori pressori che può verificarsi dopo la sospensione della clonidina. Se i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente, il beta-bloccante deve essere sospeso parecchi giorni prima di interrompere la terapia con clonidina. Se la

terapia con beta-bloccante deve sostituire quella con clonidina, l'inizio del trattamento con beta-bloccante deve avvenire parecchi giorni dopo l'interruzione della terapia con clonidina. I farmaci simpaticomimetici, come l'adrenalina, possono contrapporsi all'effetto dei beta-bloccanti se usati contemporaneamente. L'uso concomitante di farmaci inibitori della sintesi prostaglandinica (es. ibuprofene e indometacina) può ridurre gli effetti ipotensivi dei beta-bloccanti.

Dovute al clortalidone

Il clortalidone può provocare una riduzione della clearance renale del litio, con conseguente aumento delle concentrazioni sieriche. Possono pertanto essere necessari degli aggiustamenti del dosaggio di litio.

Dovute all'associazione dei due farmaci

La terapia concomitante con diidropiridina, per es. nifedipina, può aumentare il rischio di ipotensione, mentre nei pazienti con insufficienza cardiaca latente può manifestarsi scompenso cardiaco. L'uso concomitante di baclofene può potenziare l'effetto antiipertensivo, rendendo così necessari aggiustamenti posologici.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

DIUBE 50 mg + 12,5 mg e DIUBE 100 mg + 25 mg non devono essere somministrati durante la gravidanza.

Allattamento

DIUBE 50 mg + 12,5 mg e DIUBE 100 mg + 25 mg non devono essere somministrati alle donne che allattano.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'uso di DIUBE 50 mg + 12,5 mg e DIUBE 100 mg + 25 mg in genere non compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia va tenuto in considerazione che si possono occasionalmente verificare capogiri o affaticamento.

4.8. Effetti indesiderati

Il trattamento con DIUBE 50 mg + 12,5 mg e DIUBE 100 mg + 25 mg, anche per periodi prolungati, non provoca in genere fenomeni di intolleranza. Gli effetti collaterali riferibili all'atenololo sono molto rari e comprendono freddo alle estremità ed affaticamento muscolare, peraltro di lieve entità; occasionalmente possono verificarsi disturbi del sonno. La sintomatologia riferibile al clortalidone, considerandone il dosaggio relativamente basso nella specialità, è molto rara e comprende in genere sintomi gastrointestinali, vertigini, alterazioni ematologiche.

Negli studi clinici, le possibili reazioni avverse riportate 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 comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: porpora, trombocitopenia, leucopenia (correlata al clortalidone).

Disturbi psichiatrici

Non comune: disturbi del sonno similmente a quanto riportato con altri beta-bloccanti.

Raro: cambiamenti dell'umore, incubi, confusione, psicosi e allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso

Raro: capogiri, cefalea, parestesie.

Patologie dell'occhio

Raro: secchezza agli occhi, disturbi della vista.

Patologie cardiache

Comune: bradicardia.

Raro: peggioramento dell'insufficienza cardiaca, precipitazione di blocco cardiaco.

Patologie vascolari

Comune: freddo alle estremità.

Raro: ipotensione posturale che può essere associata a sincope, aggravamento della claudicazione intermittente se già presente, fenomeno di Raynaud nei pazienti suscettibili.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

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

Patologie gastrointestinali

Comune: disturbi gastrointestinali (incluso nausea correlata al clortalidone).

Raro: secchezza della bocca.

Non nota: costipazione.

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: alopecia, reazioni cutanee psoriasiformi, aggravamento della psoriasi, rash cutaneo.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo:

Non nota: sindrome simil-lupoide

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: impotenza.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento.

Esami diagnostici

Comune: correlate al clortalidone: iperuricemia, iponatriemia, ipopotassiemia, tolleranza al glucosio compromessa.

Non comune: aumenti dei livelli di transaminasi.

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

Qualora, secondo il giudizio clinico, la qualità di vita del paziente venisse negativamente interessata dalla presenza di un qualsiasi effetto indesiderato sopraelencato, deve essere considerata la sospensione del trattamento.

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.

4.9. Sovradosaggio

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

Le misure di supporto generali devono comprendere: stretta sorveglianza medica, ricovero nel reparto di terapia intensiva, lavanda gastrica, impiego di carbone attivo e di un lassativo per prevenire l'assorbimento di qualsiasi farmaco ancora presente nel tratto gastrointestinale, impiego di plasma o sostituti del plasma per trattare l'ipotensione e lo shock.

È da considerare la possibilità di utilizzare l'emodialisi o l'emoperfusione.

Una spiccata bradicardia può essere corretta con 1-2 mg di atropina somministrata per via endovenosa e/o con un pace-maker cardiaco. Se necessario, a questa può far seguito una dose di 10 mg di glucagone in bolo per via endovenosa, che può essere ripetuta o seguita da 1-10 mg/h di glucagone per infusione endovenosa in funzione della risposta. Nel caso non vi fosse risposta al glucagone o questo non fosse disponibile, si ricorra a uno stimolante beta-adrenocettore come la dobutamina alla dose di 2,5 - 10 mcg/kg/min per infusione endovenosa. La dobutamina, per i suoi effetti inotropi positivi, potrebbe anche essere usata per trattare l'ipotensione e l'insufficienza cardiaca acuta.

È probabile che queste dosi siano inadeguate per contrastare gli effetti cardiaci indotti dal beta-blocco in caso di ampio sovradosaggio. La dose di dobutamina deve essere quindi aumentata, se necessario, per ottenere la risposta desiderata sulla base delle condizioni cliniche del paziente.

Il broncospasmo può generalmente essere risolto mediante la somministrazione di preparati broncodilatatori.

Un'eccessiva diuresi deve essere contrastata mantenendo normale il bilancio tra fluido ed elettroliti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

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

DIUBE 50 mg + 12,5 mg e DIUBE 100 mg + 25 mg sono specialità costituite dall'associazione di due composti: l'atenololo, farmaco antiipertensivo che possiede un'attività inibitoria specifica per i recettori beta-adrenergici cardiaci ed il clortalidone, composto caratterizzato da un'azione diuretica e saluretica prolungata. Le proprietà farmacologiche di DIUBE 50 mg + 12,5 mg e DIUBE 100 mg + 25 mg sono caratterizzate da un potenziamento dell'attività antiipertensiva dei singoli componenti dotati di un meccanismo di azione differente; l'associazione delle due sostanze permette di ottenere una riduzione della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica più marcata rispetto a quella raggiungibile con atenololo o clortalidone somministrati separatamente.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Le caratteristiche farmacocinetiche dei costituenti la specialità permettono l'attuazione di uno schema posologico molto semplice: infatti la somministrazione di 1 compressa al giorno fa mantenere livelli attivi per un arco di 24 ore. I picchi ematici vengono raggiunti entro 3 ore dalla assunzione per l'atenololo, entro 12 ore per il clortalidone. L'escrezione avviene per entrambi i principi attivi, prevalentemente per via renale.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta dell'associazione è molto modesta (topo via orale >2500 mg/Kg; ratto via orale >4000 mg/Kg) e la tollerabilità della somministrazione prolungata è risultata buona (500 mg/Kg/die per os nel ratto per 180 giorni; 50 mg/Kg/die per os nel cane per 120 giorni). DIUBE 50 mg + 12,5 mg e DIUBE 100 mg + 25 mg sono inoltre privi di effetti teratogeni. Tra i componenti l'associazione non si stabiliscono fenomeni di potenziamento relativamente ad effetti tossici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

DIUBE 50 mg + 12,5 mg

Amido mais - Cellulosa microcristallina – Mannite - Magnesio carbonato - Acido silicico - Talco - Sodio laurilsolfato - Idrossipropilmetilcellulosa - Titanio biossido - Glicerina - Saccarina - giallo tramonto FCF (E110).

DIUBE 100 mg + 25 mg

Amido mais - Magnesio carbonato - Silice precipitata - Calcio carbonato - Cellulosa microcristallina - Gelatina - Carbosimetilamido - Sodio laurilsolfato - Idrossipropilmetilcellulosa - Titanio biossido - Glicerina - Saccarina - giallo tramonto FCF (E110)..

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

5 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

DIUBE 50 mg + 12,5 mg

Scatola da 28 compresse rivestite - Blister PVC bianco-opaco/alluminio azzurro

DIUBE 100 mg + 25 mg

Scatola da 28 compresse rivestite - Blister PVC bianco opaco/alluminio rosso

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratorio Farmaceutico SIT S.r.l. - Via Cavour 70 - 27035 Mede (PV).

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

DIUBE 100 mg + 25 mg 28 compresse AIC 024725032

DIUBE 50 mg + 12,5 mg 28 compresse AIC 024725069

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 giugno 1983

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO