

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE **CLORTANOL 100 mg + 25 mg compresse**

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa contiene:

Principi attivi

Atenololo	mg 100
Clortalidone	mg 25

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Clortanol è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa 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 deve essere considerato il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

Adulti:

La dose di mantenimento abituale è una compressa al giorno di Clortanol. Nei pazienti che non rispondono adeguatamente alla terapia con Clortanol, la dose può essere aumentata ad una compressa di Clortanol. Quando necessario, è opportuno associare un altro antipertensivo, quale un vasodilatatore.

Popolazioni speciali:

Uso negli anziani

In questo gruppo di pazienti il dosaggio è spesso più basso.

Uso nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni)

Non esistono esperienze cliniche relative all'impiego nei bambini e negli adolescenti di atenololo/clortalidone; pertanto atenololo/clortalidone non deve essere somministrato ai bambini e agli adolescenti.

Uso nei pazienti con danno renale

A causa delle proprietà del clortalidone, atenololo/clortalidone mostra una ridotta efficacia in presenza di insufficienza renale. Pertanto questa associazione a dose fissa non deve essere somministrata a pazienti con grave danno renale (vedere paragrafo 4.3).

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica

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

4.3. Controindicazioni

Atenololo/clortalidone non deve essere somministrato a pazienti che presentano una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- nota ipersensibilità all'atenololo e al clortalidone (o a derivati sulfamidici) o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado
- malattia del nodo del seno
- bradicardia
- insufficienza cardiaca non controllata
- shock cardiogeno
- ipotensione
- gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica
- grave insufficienza renale
- acidosi metabolica
- feocromocitoma non trattato
- gravidanza e allattamento
 - gravi epatopatie
 - gravi nefropatie
 - gotta manifesta

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dovute alla presenza del beta-bloccante atenololo:

- Sebbene controindicato nell'insufficienza cardiaca non controllata (vedere paragrafo 4.3), può essere somministrato a pazienti con insufficienza cardiaca purché controllata e, con la dovuta cautela, a pazienti con una riserva cardiaca scarsa.
- Nei pazienti affetti da angina di Prinzmetal 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 l'impiego di atenololo/clortalidone 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), atenololo/clortalidone può indurre un aggravamento anche dei disordini vascolari periferici di modesta entità.
- Particolare cautela nella somministrazione di atenololo/clortalidone va rivolta ai pazienti con blocco atrioventricolare 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.
- Può ridurre la frequenza cardiaca come conseguenza della sua azione farmacologica. Dovrà essere considerata una riduzione del dosaggio nei rari casi in cui compaiono sintomi attribuibili alla riduzione della frequenza cardiaca.
- Il trattamento nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica non deve essere interrotto bruscamente.
- Si può verificare un aggravamento delle reazioni allergiche a vari allergeni quando somministrato a pazienti con una storia di reazioni anafilattiche agli stessi allergeni. Questi pazienti possono non rispondere 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, utilizzando la più bassa dose possibile di atenololo/clortalidone. In caso di aumento della resistenza delle vie respiratorie, la somministrazione di atenololo/clortalidone deve essere interrotta e, se necessario, deve essere instaurata una terapia con preparati broncodilatatori (ad es. salbutamolo).
- Gli effetti sistemici dei beta-bloccanti assunti per via orale possono essere potenziati dall'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici.
- Nei pazienti con feocromocitoma atenololo/clortalidone 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 e atenololo/clortalidone. 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 un' 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:

- Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario: I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono insorgenza acuta di diminuita acuità visiva o dolore oculare e

in genere si manifestano da poche ore a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso se non trattato può portare ad una perdita permanente della vista. Il trattamento principale è sospendere la somministrazione di idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Storia di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline possono considerarsi fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso.

- È necessario determinare periodicamente e ad intervalli appropriati gli elettroliti plasmatici, in modo da individuare possibili squilibri elettrolitici, specialmente ipopotassiemia ed iposodiemia.
- Si possono verificare ipopotassiemia ed iposodiemia. In genere, è utile il controllo degli elettroliti specialmente nei pazienti più anziani, in quelli con scompenso cardiaco che assumono preparati digitalici e 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 ad intervalli regolari nel trattamento prolungato.
- Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o con epatopatia progressiva, alterazioni modeste dell'equilibrio idroelettrolitico possono precipitare il coma epatico.
- Può verificarsi iperuricemia. Solitamente si verifica solo un lieve aumento dell'acido urico ma in caso tali aumenti si protrassero nel tempo, la concomitante somministrazione di un agente uricosurico può riportare entro limiti normali i livelli di uricemia.
- Come con altri farmaci beta-bloccanti può essere opportuno sospendere la somministrazione del farmaco 48 ore prima dell'intervento chirurgico. Se durante l'anestesia si evidenzia un eventuale predominio vagale, questo potrà essere corretto con la somministrazione di atropina solfato (0,5 - 1 mg per via endovenosa, eventualmente ripetuta).

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione **Dovute all'atenololo:**

L'uso concomitante di beta-bloccanti e calcio-antagonisti con effetto inotropo negativo, ad es. verapamil, diltiazem, può causare un aumento di questi effetti, particolarmente nei pazienti con compromessa funzione ventricolare e/o anomalità 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, è necessario che l'inizio del trattamento con beta-bloccante avvenga 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 diidropiridine, per es. nifedipina, può aumentare il rischio di ipotensione, mentre nei pazienti con insufficienza cardiaca latente può manifestarsi insufficienza cardiaca.

L'uso concomitante di baclofene può potenziare l'effetto antiipertensivo, rendendo così necessari aggiustamenti posologici.

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza: atenololo/clortalidone non deve essere somministrato durante la gravidanza.

Allattamento: atenololo/clortalidone non deve essere somministrato durante l'allattamento

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

È improbabile che il prodotto influisca sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Tuttavia, va tenuto in considerazione che si possono occasionalmente verificare capogiri o affaticamento.

4.8. Effetti indesiderati

Negli studi clinici, i possibili eventi indesiderati riportati 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 ($\geq 10\%$), comune (1-9,9%), non comune (0,1-0,9%), raro (0,01-0,09%) e molto raro ($< 0,01\%$), 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, parestesia.

Patologie dell'occhio:

Raro: secchezza agli occhi, disturbi della vista.

Non nota: effusione coroidale

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: stipsi.

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, esantema della cute.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Raro: impotenza.

Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo

Comune: transitorio affaticamento muscolare.

Non nota: sindrome simil-lupoide

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 con atenololo/clortalidone.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

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

4.9. Sovradosaggio

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 microgrammi/kg/min per infusione endovenosa. La dobutamina, per i suoi effetti inotropi positivi, può 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiipertensivi - betabloccante + diuretico.

Codice ATC: C07CB03

Clortanol è una associazione di due principi attivi dotati di azione antiipertensiva, l'atenololo e il clortalidone.

L'atenololo è un beta-bloccante, cardioselettivo, che determina effetto ipotensivo ed è privo di proprietà simpatico mimetiche intrinseche e stabilizzanti di membrana e non attraversa, se non in minima quota la barriera ematoencefalica. Il clortalidone è un diuretico ad azione protratta chimicamente e farmacologicamente correlato con i diuretici tiazidici, inibisce il riassorbimento del sodio a livello del tratto corticale dell'ansa ascendente e del primo tratto del tubulo distale, provocando la eliminazione di sodio, cloruri, potassio e acqua.

Dalla associazione dei due principi attivi realizzata in Clortanol si ottiene un potenziamento dell'azione antiipertensiva, con un miglioramento della tollerabilità.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'associazione di atenololo e clortalidone in una sola compressa non modifica la biodisponibilità dei due componenti: la loro emivita sufficientemente lunga consente un' unica somministrazione al giorno. I picchi ematici vengono raggiunti 2-4 ore dopo la somministrazione per il clortalidone. L'eliminazione del prodotto, prevalentemente per via renale, è lenta ed infatti circa il 35% della dose somministrata di atenololo e clortalidone è eliminata rispettivamente in 48 e 72 ore.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

8
8

Le prove condotte su diverse specie animali hanno dimostrato per l'associazione atenololo/clortalidone una tossicità acuta molto modesta, sovrapponibile a quella dei singoli componenti (DL₅₀ nel ratto per os > 2500 mg/kg).

Anche la tollerabilità alla somministrazione protratta è risultata buona senza alterazioni a livello comportamento, peso corporeo, crasi ematica, funzionalità epatica, biochimismo ematico, peso dei principali organi. Se somministrato durante il periodo della gravidanza Clortanol è inoltre privo di effetti teratogeni e embriotossici; non determina inoltre segni di tossicità natale e perinatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Amido di mais, talco, magnesio stearato, cellulosa microcristallina.

6.2. Incompatibilità

Nessuna segnalata.

6.3. Periodo di validità

Anni 3 a confezionamento integro.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister costituito dall'accoppiamento di una lamina in PVC e alluminio.
Scatola da 30 compresse.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Dopo l'uso non disperdere i contenitori nell'ambiente.
Per l'eliminazione del prodotto utilizzare gli appositi contenitori per la raccolta differenziata dei medicinali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. s.r.l. - Via Dante Alighieri, 71 - Sanremo

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

026027021 "100 mg + 25 mg compresse" 30 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12/08/1985

01/06/2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO