

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

---

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 50 mg + 12,5 mg

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

atenololo	mg	50
clortalidone	mg	12,5

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione arteriosa.

ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 50 mg + 12,5 mg trova particolare impiego nell'ipertensione lieve-moderata.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### *Adulti (compresi gli anziani)*

La maggior parte dei pazienti con ipertensione arteriosa risponde adeguatamente alla somministrazione di una compressa al giorno di ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 50 mg + 12,5 mg.

Qualora la risposta non sia considerata soddisfacente, nei pazienti in età adulta è opportuno aumentare il dosaggio (atenololo 100 mg e clortalidone 25 mg) mentre nei pazienti anziani è opportuno associare un altro antiipertensivo a dosi ridotte quale un vasodilatatore.

I pazienti già in trattamento con altri farmaci antiipertensivi possono essere trasferiti direttamente ad ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 50 mg + 12,5 mg, fatta eccezione per i preparati a base di clonidina (vedere paragrafo "Interazioni").

##### *Insufficienza renale*

Nei pazienti con insufficienza renale è necessario modificare lo schema posologico riducendo o la dose giornaliera o la frequenza delle somministrazioni.

##### *Bambini*

Non esistono esperienze cliniche relative all'impiego di ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 50 mg + 12,5 mg; pertanto se ne sconsiglia la somministrazione ai bambini.

#### 4.3 Controindicazioni

ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 50 mg + 12,5 mg non deve essere somministrato a pazienti con una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- ipersensibilità ai principi attivi (o a derivati sulfamidici) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.;
- bradicardia;
- shock cardiogeno;
- ipotensione;
- acidosi metabolica;

- gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica;
- blocco atrioventricolare di 2° e 3° grado;
- malattia del nodo del seno;
- feocromocitoma non trattato;
- insufficienza cardiaca non controllata da una terapia adeguata;
- grave compromissione della funzione renale;;
- gravidanza e allattamento.

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

##### Dovute alla presenza del beta-bloccante

###### Atenololo

- Sebbene ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 50 mg + 12,5 mg sia controindicato nello scompenso cardiaco non controllato (vedere paragrafo 4.3), può essere somministrato a pazienti i cui sintomi di insufficienza cardiaca siano stati controllati. Cautela deve essere esercitata nei pazienti con una riserva cardiaca scarsa.
- Nei pazienti affetti da angina di Prinzmetal, ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 50 mg + 12,5 mg 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 controindicato nei gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica. (vedere paragrafo 4.3).

ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 50 mg + 12,5 mg può anche aggravare i disordini vascolari periferici di modesta entità.

- Particolare cautela nella somministrazione di ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 50 mg + 12,5 mg 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.
- La riduzione della frequenza cardiaca è un'azione farmacologica indotta dall'atenololo. Dovrà essere considerata una riduzione del dosaggio nei rari casi in cui compaiono sintomi attribuibili all'eccessiva 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 a questi allergeni.

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.

Atenolo è un beta-bloccante beta-1 selettivo, tuttavia questa selettività non è assoluta. Pertanto deve essere utilizzata la più bassa dose possibile di ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 50 mg + 12,5 mg.

In caso di aumento della resistenza delle vie respiratorie, la somministrazione di ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 50 mg + 12,5 mg 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 i beta-bloccanti oftalmici.
- Nei pazienti con feocromocitoma ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM MITE 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 DOROM 50 mg + 12,5 mg. 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 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. Si raccomanda 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 deve essere effettuato ad intervalli regolari nel trattamento prolungato

- Nei pazienti con funzionalità 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 nel siero 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

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazioni

##### **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 insufficiente funzione ventricolare 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 ..

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

I farmaci simpaticomimetici, come l'adrenalina possono contrapporsi all'effetto dei beta-bloccanti se usati contemporaneamente.

L'uso concomitante di farmaci inibitori la sintesi prostaglandinica (es. l'ibuprofene e l'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**

L'uso concomitante con diidropiridine (es. nifedipina) può aumentare il rischio di ipotensione e possono verificarsi casi di insufficienza cardiaca in pazienti con insufficienza cardiaca latente.

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

## 4.6 Fertilità gravidanza e allattamento

### Gravidanza

ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 50 mg + 12,5 mg non deve essere somministrato durante la gravidanza

### Allattamento

ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 50 mg + 12,5 mg non deve essere somministrato durante l'allattamento.

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

E' improbabile che ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 50 mg + 12,5 mg influisca sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia va tenuto in considerazione che si possono occasionalmente verificare capogiri o affaticamento.

## 4.8 Effetti indesiderati

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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), e molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

### Esami diagnostici

Comune (correlate al clortalidone): iperuricemia; iponatriemia, ipopotassiemia; ridotta tolleranza al glucosio

Non comune: aumenti dei livelli di transaminasi.

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

### 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.

### Disturbi psichiatrici:

Non comuni: disturbi del sonno similmente a quanto riportato da altri beta-bloccanti,

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

### Patologie del sistema nervoso

Raro: parestesia; capogiri; cefalea

### Patologie gastrointestinali:

Raro: secchezza delle fauci

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

Non nota: costipazione.

### Patologie epatobiliari

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

### Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: impotenza.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

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

Patologie dell'occhio

Raro: secchezza agli occhi: disturbi della vista.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento;

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 Sito web: <http://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 di plasma per trattare l'ipotensione e lo shock.

E' 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 pacemaker 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 ad 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.

E' 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

ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 50 mg + 12,5 mg associa le attività antiipertensive di due principi attivi: un beta-bloccante (atenololo) ed un diuretico (clortalidone).

L'atenololo è un beta-bloccante beta-1 selettivo (per es. agisce preferenzialmente sui beta-1 recettori

adrenergici cardiaci). La selettività diminuisce con l'aumentare della dose.

L'atenololo è privo di attività simpaticomimetica intrinseca e di attività stabilizzante di membrana e, come gli altri beta-bloccanti, possiede effetti inotropi negativi (è quindi controindicato nella insufficienza cardiaca non controllata).

Come con gli altri beta-bloccanti, il modo di azione dell'atenololo nel trattamento dell'ipertensione non è chiaro.

È improbabile che qualsiasi proprietà addizionale ausiliaria posseduta da S (-) atenololo, rispetto alla miscela racemica, dia origine a diversi effetti terapeutici.

Il clortalidone, un diuretico monosulfonamidico, aumenta l'eliminazione del sodio e del cloro. La natriuresi è accompagnata da alcune perdite di potassio.

Il meccanismo per cui il clortalidone riduce la pressione arteriosa, non è completamente noto, ma può essere correlato all'eliminazione e alla redistribuzione del sodio.

L'atenololo è efficace e ben tollerato dalla maggior parte delle etnie. I pazienti di razza nera rispondono meglio all'associazione di atenololo e clortalidone, che alla somministrazione di solo atenololo.

È stata dimostrata la compatibilità dell'associazione di atenololo con i diuretici -tiazidici e la maggior efficacia rispetto ai singoli composti.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento dell'atenololo è consistente, ma incompleto (circa 40-50%), con picchi di concentrazioni plasmatiche di 2-4 ore dopo la dose.

I livelli ematici dell'atenololo sono consistenti e soggetti a una lieve variabilità.

Non risulta una significativa metabolizzazione epatica dell'atenololo e più del 90% dell'atenololo assorbito raggiunge la circolazione sistemica in modo inalterato.

L'emivita plasmatica è di circa 6 ore, ma può aumentare nei pazienti con grave insufficienza renale, poichè il rene è la principale via di eliminazione.

L'atenololo penetra scarsamente nei tessuti a causa della sua bassa solubilità lipidica e la sua concentrazione nei tessuti cerebrali è bassa. La quota di atenololo legata alle proteine plasmatiche è minima (circa 3%).

L'assorbimento del clortalidone dopo somministrazione orale è consistente, ma incompleto (circa 60%) con picchi di concentrazioni plasmatiche di circa 12 ore dopo la dose. I livelli ematici del clortalidone sono consistenti e soggetti a una lieve variabilità. L'emivita plasmatica è di circa 50 ore e il rene è la principale via di eliminazione.

La quota di clortalidone legata alle proteine plasmatiche è elevata (circa 75%).

L'associazione di clortalidone e atenololo ha scarsi effetti sul profilo farmacocinetico dei singoli composti.

ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 50 mg + 12,5 mg è efficace per almeno 24 ore dopo una singola dose orale giornaliera. La semplicità posologica facilita la compliance per la sua accettabilità da parte del paziente.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Con atenololo e clortalidone è stata ottenuta un'ampia esperienza clinica.

Le varie informazioni riguardanti la sua somministrazione sono riportate nei paragrafi specifici.

Studi di tossicità acuta e cronica, condotti su varie specie animali, hanno evidenziato la bassa tossicità del preparato.

Tossicità acuta: DL<sub>50</sub> topo e ratto p.o. maggiore di 2500 mg/kg.

Studi specifici, condotti al fine di valutare un'eventuale attività teratogena sono risultati negativi.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Magnesio carbonato; amido di mais; sodio laurilsolfato; gelatina; magnesio stearato; idrossipropilmetilcellulosa; polietilenglicole 6000; talco; titanio biossido; acqua depurata.

### 6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità.

### **6.3 Periodo di validità**

A confezionamento integro: 3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per per la conservazione**

Non vi sono particolari precauzioni per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC bianco opaco saldato su un supporto semirigido di alluminio.  
Confezione 28 compresse

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 - 20154 Milano

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

AIC: 033037019

## **9. DATA DI RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Giugno 2004

## **10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

Settembre 2013

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

---

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 100 mg + 25 mg compresse rivestite

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

atenololo	mg	100
clortalidone	mg	25

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione arteriosa.

L'impiego di ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 100 mg + 25 mg è indicato soprattutto in quelle forme di ipertensione insufficientemente controllate dalla sola monoterapia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### **Adulti:**

1 compressa al giorno. La maggior parte dei pazienti con ipertensione arteriosa risponde adeguatamente alla somministrazione di una compressa al giorno di ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 100 mg + 25 mg.

Qualora la risposta non sia considerata soddisfacente, è necessario associare un altro antiipertensivo quale un vasodilatatore, in quanto l'incremento del dosaggio di ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 100 mg + 25 mg induce un modesto, se non nullo, effetto antiipertensivo aggiuntivo. I pazienti già in trattamento con altri farmaci antiipertensivi possono essere trasferiti direttamente ad ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 100 mg + 25 mg, fatta eccezione per preparati a base di clonidina (vedere paragrafo "Interazioni").

##### **Insufficienza renale:**

Nei pazienti con insufficienza renale è necessario modificare lo schema posologico riducendo o la dose giornaliera o la frequenza delle somministrazioni.

##### **Anziani:**

In questo gruppo di pazienti il dosaggio di ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 100 mg + 25 mg, necessario per esplicare l'azione terapeutica, è spesso più basso.

##### **Bambini:**

Non esistono esperienze cliniche relative all'impiego pediatrico di ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 100 mg + 25 mg; pertanto se ne sconsiglia la somministrazione ai bambini.

#### 4.3 Controindicazioni

ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 100 mg + 25 mg non deve essere somministrato a pazienti con



una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- ipersensibilità ai principi attivi (o a derivati sulfamidici) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- bradicardia;
- shock cardiogeno;
- ipotensione;
- acidosi metabolica;
- gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica;
- blocco atrioventricolare di 2° e 3° grado;
- malattia del nodo del seno;
- feocromocitoma non trattato;
- insufficienza cardiaca non controllata da una terapia adeguata;
- grave compromissione della funzione renale;
- gravidanza e allattamento.

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

##### **Dovute alla presenza del beta-bloccante**

##### Atenololo

- Sebbene ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 100 mg + 25 mg sia controindicato nello scompenso cardiaco non controllato (vedere paragrafo 4.3), può essere somministrato a pazienti i cui sintomi di insufficienza cardiaca siano stati controllati. Cautela deve essere esercitata nei pazienti con una riserva cardiaca scarsa.
- Nei pazienti affetti da angina di Prinzmetal, ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 100 mg + 25 mg 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 nei gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica (vedere paragrafo 4.3), ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 100 mg + 25 mg può anche aggravare i disordini vascolari periferici di modesta entità.
- Particolare cautela nella somministrazione di ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 100 mg + 25 mg 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.
- La riduzione della frequenza cardiaca è un'azione farmacologica indotta dall'atenololo. Dovrà essere considerata una riduzione del dosaggio nei rari casi in cui compaiono sintomi attribuibili all'eccessiva 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 a questi allergeni.

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.

Atenolo è un beta-bloccante beta-1 selettivo, tuttavia questa selettività non è assoluta. Pertanto deve essere utilizzata la più bassa dose possibile di ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 100 mg + 25 mg.

In caso di aumento della resistenza delle vie respiratorie, la somministrazione di ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 100 mg + 25 mg 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 i beta-bloccanti oftalmici.
- Nei pazienti con feocromocitoma ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM 100 mg + 25 mg 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 DOROM 100 mg + 25 mg. 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

- 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. Si raccomanda 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 deve essere effettuato ad intervalli regolari nel trattamento prolungato
- Nei pazienti con funzionalità 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 nel siero 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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazioni**

##### **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 insufficiente funzione ventricolare e/o anomalie 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.

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

I farmaci simpaticomimetici, come l'adrenalina possono contrapporsi all'effetto dei beta-bloccanti se usati contemporaneamente.

L'uso concomitante di farmaci inibitori la sintesi prostaglandinica (es. l'ibuprofene e l'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

L'uso concomitante con diidropiridine (es. nifedipina) può aumentare il rischio di ipotensione e possono verificarsi casi di insufficienza cardiaca in pazienti con insufficienza cardiaca latente.

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

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

##### Gravidanza

ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM NORMALE non deve essere somministrato durante la gravidanza

##### Allattamento

ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM NORMALE non deve essere somministrato durante l'allattamento.

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

E' improbabile che ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM NORMALE influisca sulla capacità di guidare veicoli o di usare 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 ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), e molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

##### Esami diagnostici:

Comune (correlate al clortalidone): iperuricemia; iponatriemia, ipopotassiemia; ridotta tolleranza al glucosio

Non comune: aumenti dei livelli di transaminasi.

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

##### 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.

##### Disturbi psichiatrici:

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

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

##### Patologie del sistema nervoso

Raro: parestesia; capogiri; cefalea parestesia

Patologie gastrointestinali Raro: secchezza delle fauci;  
Comune: disturbi gastrointestinali (incluso nausea correlata al clortalidone).  
Non nota: costipazione.

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

Patologie del sistema emolinfopoietico porpora; trombocitopenia; leucopenia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

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

Patologie dell'occhio

Raro: secchezza agli occhi, disturbi della vista.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento;

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 Sito web: <http://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 di plasma per trattare l'ipotensione e lo shock.

E' 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 pacemaker 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 ad 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.

E' 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

ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM NORMALE associa le attività antiipertensive di due principi attivi: un beta-bloccante (atenololo) ed un diuretico (clortalidone).

L'atenololo è un beta-bloccante beta-1 selettivo (per es. agisce preferenzialmente sui beta-1 recettori adrenergici cardiaci). La selettività diminuisce con l'aumentare della dose.

L'atenololo è privo di attività simpaticomimetica intrinseca e di attività stabilizzante di membrana e, come gli altri beta-bloccanti, possiede effetti inotropi negativi (è quindi controindicato nella insufficienza cardiaca non controllata).

Come con gli altri beta-bloccanti, il modo di azione dell'atenololo nel trattamento dell'ipertensione non è chiaro.

È improbabile che qualsiasi proprietà addizionale ausiliaria posseduta da S (-) atenololo, rispetto alla miscela racemica, dia origine a diversi effetti terapeutici.

Il clortalidone, un diuretico monosulfonamico, aumenta l'eliminazione del sodio e del cloro. La natriuresi è accompagnata da alcune perdite di potassio.

Il meccanismo per cui il clortalidone riduce la pressione arteriosa, non è completamente noto, ma può essere correlato all'eliminazione e alla redistribuzione del sodio.

L'atenololo è efficace e ben tollerato dalla maggior parte delle etnie. I pazienti di razza nera rispondono meglio all'associazione di atenololo e clortalidone, che alla somministrazione di solo atenololo.

È stata dimostrata la compatibilità dell'associazione di atenololo con i diuretici -tiazidici e la maggior efficacia rispetto ai singoli composti.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento dell'atenololo è consistente, ma incompleto (circa 40-50%), con picchi di concentrazioni plasmatiche di 2-4 ore dopo la dose.

I livelli ematici dell'atenololo sono consistenti e soggetti a una lieve variabilità.

Non risulta una significativa metabolizzazione epatica dell'atenololo e più del 90% dell'atenololo assorbito raggiunge la circolazione sistemica in modo inalterato.

L'emivita plasmatica è di circa 6 ore, ma può aumentare nei pazienti con grave insufficienza renale, poiché il rene è la principale via di eliminazione.

L'atenololo penetra scarsamente nei tessuti a causa della sua bassa solubilità lipidica e la sua concentrazione nei tessuti cerebrali è bassa. La quota di atenololo legata alle proteine plasmatiche è minima (circa 3%).

L'assorbimento del clortalidone dopo somministrazione orale è consistente, ma incompleto (circa 60%) con picchi di concentrazioni plasmatiche di circa 12 ore dopo la dose. I livelli ematici del clortalidone sono consistenti e soggetti a una lieve variabilità. L'emivita plasmatica è di circa 50 ore e il rene è la principale via di eliminazione.

La quota di clortalidone legata alle proteine plasmatiche è elevata (circa 75%).

L'associazione di clortalidone e atenololo ha scarsi effetti sul profilo farmacocinetico dei singoli composti.

ATENOLOLO CLORTALIDONE DOROM NORMALE è efficace per almeno 24 ore dopo una singola dose orale giornaliera. La semplicità posologica facilita la compliance per la sua accettabilità da parte del paziente.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Con atenololo e clortalidone è stata ottenuta un'ampia esperienza clinica.

Le varie informazioni riguardanti la sua somministrazione sono riportate nei paragrafi specifici.

Studi di tossicità acuta e cronica, condotti su varie specie animali, hanno evidenziato la bassa tossicità del preparato.

Tossicità acuta: DL<sub>50</sub> topo e ratto p.o. maggiore di 2500 mg/kg.

Studi specifici, condotti al fine di valutare un'eventuale attività teratogena sono risultati negativi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Magnesio carbonato; amido di mais; sodio laurilsolfato; gelatina; magnesio stearato; idrossipropilmetilcellulosa; polietilenglicole 6000; talco; titanio biossido; acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità.

### **6.3 Validità**

A confezionamento integro: 3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non vi sono particolari precauzioni per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC bianco opaco saldato su un supporto semirigido di alluminio.  
Confezione 28 compresse

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 - 20154 Milano

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

AIC: 033037021

## **9. DATA DI RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Giugno 2004

## **10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

Settembre 2013

---