

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atenololo clortalidone ratiopharm 100 mg/25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principi attivi

Atenololo	100 mg
Clortalidone	25 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Atenololo clortalidone ratiopharm 100 mg/25 mg compresse è indicato per il 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.

Posologia

Adulti

Una compressa al giorno. La maggior parte dei pazienti con ipertensione arteriosa risponde adeguatamente alla somministrazione di una compressa al giorno di Atenololo clortalidone ratiopharm 100 mg/25 mg compresse. Dove necessario, può essere associato un altro farmaco antipertensivo quale un vasodilatatore.

I pazienti già in trattamento con altri farmaci antipertensivi possono essere trasferiti direttamente alla somministrazione di Atenololo clortalidone ratiopharm 100 mg/25 mg compresse, fatta eccezione per preparati a base di clonidina (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Uso negli anziani

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

Uso nei pazienti con danno renale

A causa delle proprietà del clortalidone, Atenololo clortalidone ratiopharm 100 mg/25 mg compresse mostra 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.

Popolazione pediatrica

Non c'è esperienza sull'uso di Atenololo clortalidone nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni).

Pertanto, Atenololo clortalidone ratiopharm 100 mg/25 mg compresse non deve essere somministrato a bambini e adolescenti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi (o derivati sulfonamidici) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Atenololo clortalidone ratiopharm 100 mg/25 mg compresse non deve essere somministrato a pazienti con una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- bradicardia;
- blocco atrioventricolare di 2° e 3° grado;
- insufficienza cardiaca non controllata;
- grave insufficienza nella funzione renale;
- shock cardiogeno;
- ipotensione;
- acidosi metabolica;
- gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica;
- disfunzione del nodo del seno;
- feocromocitoma non trattato;
- gravidanza e allattamento;
- gotta manifesta.

I beta-bloccanti non devono essere associati a terapia con verapamil e diltiazem (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dovute alla presenza del beta-bloccante Atenololo:

- Non si deve interrompere bruscamente il trattamento nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica.
- Sebbene Atenololo clortalidone ratiopharm 100 mg/25 mg compresse sia controindicato nell'insufficienza cardiaca non controllata (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 ratiopharm 100 mg/25 mg compresse può aumentare il numero e la durata degli attacchi anginosi 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 ratiopharm 100 mg/25 mg compresse può anche aggravare i disordini vascolari periferici meno gravi.
- Particolare cautela nella somministrazione di Atenololo clortalidone ratiopharm 100 mg/25 mg compresse 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 risultato della sua azione farmacologica. Nei rari casi in un paziente trattato sviluppa sintomi attribuibili ad una frequenza cardiaca troppo lenta può essere ridotta la dose.
- Può causare una più grave reazione allergica a diversi allergeni nei pazienti con una storia di reazioni anafilattiche a questi allergeni. Tali pazienti possono non rispondere alla dose abituale di adrenalina utilizzata per trattare le 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 e deve essere esercitata la massima cautela.
- Atenololo 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 ratiopharm 100 mg/25 mg compresse e deve essere esercitata la massima cautela.
- In caso di aumento della resistenza delle vie respiratorie, la somministrazione di Atenololo clortalidone ratiopharm 100 mg/25 mg compresse 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 ratiopharm 100 mg/25 mg compresse 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 ratiopharm 100 mg/25 mg compresse. L'anestesista deve essere informato al riguardo e deve essere utilizzato un anestetico con la minore attività inotropa negativa possibile. L'uso di beta-bloccanti con farmaci anestetici può comportare una attenuazione della tachicardia riflessa ed aumentare il rischio di ipotensione. È bene evitare l'uso di anestetici che possono causare depressione miocardica.

Dovute alla presenza del diuretico Clortalidone

- Poiché il clortalidone, può compromettere la tolleranza al glucosio, i pazienti diabetici devono essere informati del potenziale aumento dei livelli di glucosio. Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia nella fase iniziale della terapia ed il controllo della glicosuria deve essere effettuato ad intervalli regolari nel trattamento prolungato.
- Si devono determinare periodicamente e ad intervalli appropriati gli elettroliti plasmatici, in modo da individuare possibili squilibri elettrolitici, specialmente ipopotassiemia ed iposodiemia.
- Si possono verificare ipopotassiemia e iposodiemia.
- Si raccomanda il controllo degli elettroliti specialmente nei pazienti più anziani, in quelli con insufficienza cardiaca 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.
- Nei pazienti con anormale funzione epatica 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. Atenololo clortalidone ratiopharm 100 mg/25 mg compresse è comunque controindicato in presenza di gotta manifesta (vedi paragrafo 4.3).
- Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario:
I farmaci sulfamidici o derivati 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 ridotta acuità visiva o dolore oculare e in genere si manifestano entro poche ore o settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento principale consiste nel sospendere la somministrazione del farmaco il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico..
Un'anamnesi di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline può considerarsi fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Sodio:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Dovute all'atenololo

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.

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 compromissione della funzione ventricolare e/o anomalie nella 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 beta-bloccanti possono aggravare il brusco rialzo dei valori pressori che può verificarsi dopo 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 glicosidi digitalici, associati ai beta-bloccanti, possono provocare un aumento del tempo di conduzione atrioventricolare.

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

L'uso concomitante di farmaci inibitori la sintesi della prostaglandina (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

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 ratiopharm 100 mg/25 mg compresse non deve essere somministrato durante la gravidanza

Allattamento

Atenololo clortalidone ratiopharm 100 mg/25 mg compresse non deve essere somministrato durante l'allattamento.

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

È improbabile che Atenololo clortalidone ratiopharm 100 mg /25 mg compresse comporti una compromissione della capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.
Tuttavia, si deve tenere in considerazione che si possono occasionalmente verificare capogiri 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 comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), 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)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: trombocitopenia, leucopenia (correlata al clortalidone).

Disturbi psichiatrici

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

Raro: umore alterato, incubo, stato confusionale, disturbo psicotico e allucinazione.

Patologie del sistema nervoso:

Raro: capogiro, cefalea, parestesia.

Esami diagnostici:

Comune (correlate al clortalidone): iperuricemia, iponatriemia, ipokaliemia, tolleranza al glucosio compromessa.

Non comune: transaminasi aumentate.

Molto raro: anticorpi antinucleo aumentati (non è chiara la rilevanza clinica di questo incremento).

Patologie cardiache:

Comune: bradicardia.

Raro: insufficienza cardiaca aggravata, precipitazione di blocco atrio-ventricolare.

Patologie vascolari

Comune: sensazione di freddo alle estremità.

Raro: ipotensione ortostatica che può essere associata a sincope, claudicazione intermittente può aumentare se già presente, nei pazienti sensibili al fenomeno di Raynaud.

Patologie dell'occhio:

Raro: occhio secco, compromissione della visione.

Non nota: effusione coroidale (correlata al clortalidone).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

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

Patologie gastrointestinali:

Comune: disturbo gastrointestinale, (incluso nausea correlata al clortalidone)

Raro: bocca secca.

Non nota: stipsi.

Patologie epatobiliari

Raro: epatotossicità, colestasi intraepatica, pancreatite (correlata al clortalidone).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: alopecia, dermatite psoriasiforme, psoriasi, eruzione cutanea, porpora.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: sindrome simil-lupoide.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: disfunzione erettile.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: stanchezza.

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 <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.

Si può considerare la possibilità di utilizzare l'emodialisi e l'emoperfusione.

Una spiccata bradicardia può essere corretta con 1 - 2 mg di atropina somministrato 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 può ricorrere 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.

L'associazione di atenololo e clortalidone, presenta le caratteristiche antipertensive di entrambi i farmaci. L'atenololo è un inibitore dei recettori beta-adrenergici che agisce in modo preferenziale sui beta-1 recettori del cuore. Esso è quindi dotato di cardioselettività e, a differenza di altri farmaci inibitori i beta-recettori, è dal punto di vista farmacologico privo di attività simpaticomimetica intrinseca e di attività stabilizzante di membrana. Il clortalidone, saluretico di sintesi, esercita

un'attività antipertensiva agendo essenzialmente a livello del primo tratto del tubulo distale mediante inibizione del riassorbimento degli elettroliti e con meccanismo diretto sui vasi periferici.

Nella terapia antipertensiva, l'associazione di atenololo con un diuretico-tiazidico ha dimostrato di essere compatibile e generalmente più efficace rispetto ai singoli monocomponenti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le caratteristiche farmacocinetiche dell'atenololo e del clortalidone assicurano un effetto antipertensivo della durata di 24 ore. La somministrazione di atenololo e clortalidone in associazione ha scarsi effetti sul profilo farmacocinetico dei singoli farmaci.

L'atenololo è assorbito attraverso il tratto gastro-intestinale, ha uno scarso legame alle proteine plasmatiche e una scarsa metabolizzazione epatica (assenza di first-pass effect che comporta tassi ematici prevedibili e con trascurabili variazioni individuali) e supera con difficoltà le barriere biologiche e lipidiche dell'organismo (scarsa diffusibilità a livello del SNC). Il picco ematico viene raggiunto dopo 2 - 4 ore e il farmaco viene escreto prevalentemente per via renale; il tempo di emivita è di 6 - 9 ore e non presenta modificazioni dopo somministrazione cronica.

Il clortalidone è assorbito rapidamente attraverso il tratto gastro-intestinale, ha un legame alle proteine plasmatiche pari al 75% un tempo di picco di 12 ore e viene escreto principalmente per via renale con un'emivita di eliminazione di circa 50 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tossicità acuta: DL₅₀ topo e ratto p.o. > 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

Amido di mais, magnesio carbonato, sodio laurilsolfato, gelatina, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La data di scadenza riportata sull'astuccio si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono contenute in blisters di PVC opaco ed alluminio.

Astuccio da 28 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH - Graf-Arco Strasse 3 - Ulm (Germania)

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

A.I.C. n. 033054026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 Marzo 1999

Data del rinnovo più recente: 06 Marzo 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atenololo clortalidone ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principi attivi

Atenololo	50 mg
Clortalidone	12,5 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Atenololo clortalidone ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse è indicato per il 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.

Posologia

Adulti

La dose di mantenimento abituale di Atenololo clortalidone ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse è una compressa al giorno. Nei pazienti che non rispondono adeguatamente alla terapia con Atenololo clortalidone ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse, la dose può essere aumentata ad una compressa di Atenololo clortalidone ratiopharm 100 mg/25 mg compresse al giorno.

Dove necessario, può essere associato un altro farmaco antipertensivo, quale un vasodilatatore.

I pazienti già in trattamento con altri farmaci antipertensivi possono essere trasferiti direttamente alla somministrazione di Atenololo clortalidone ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse fatta eccezione per preparati a base di clonidina (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Uso negli anziani

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

Uso nei pazienti con danno renale

A causa delle proprietà del clortalidone, Atenololo clortalidone ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse mostra 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.

Popolazione pediatrica

Non c'è esperienza sull'uso di Atenololo clortalidone nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni). Pertanto Atenololo clortalidone ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse non deve essere somministrato a bambini e adolescenti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi (o derivati sulfonamidici) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Atenololo clortalidone ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse non deve essere somministrato a pazienti con una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- bradicardia;
- blocco atrioventricolare di 2° e 3° grado;
- insufficienza cardiaca non controllata;
- grave insufficienza nella funzione renale;
- shock cardiogeno;
- ipotensione;
- acidosi metabolica;
- gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica;
- disfunzione del nodo del seno;
- feocromocitoma non trattato;
- gravidanza e allattamento;
- gotta manifesta.

I beta-bloccanti non devono essere associati a terapia con verapamil e diltiazem (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dovute alla presenza del beta-bloccante Atenololo:

- Non si deve interrompere bruscamente il trattamento nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica.

- Sebbene Atenololo clortalidone ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse sia controindicato nell'insufficienza cardiaca non controllata (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 ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse può aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina 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 ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse può anche aggravare i disturbi vascolari periferici meno gravi.
- Particolare cautela nella somministrazione di Atenololo clortalidone ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse 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 risultato della sua azione farmacologica. Nei rari casi in cui un paziente trattato sviluppa sintomi attribuibili ad una frequenza cardiaca troppo lenta può essere ridotta la dose.
- Può causare una più grave reazione allergica a diversi allergeni nei pazienti con una storia di reazioni anafilattiche a questi allergeni. Tali pazienti possono non rispondere alla dose usuale di adrenalina utilizzata per trattare le 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 e deve essere esercitata la massima cautela.
- Atenololo 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 ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse e deve essere esercitata la massima cautela.
- In caso di aumento della resistenza delle vie respiratorie, la somministrazione di Atenololo clortalidone ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse 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 ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse 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 ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse. 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 con farmaci anestetici può comportare una attenuazione della tachicardia riflessa ed aumentare il rischio di ipotensione. E' bene evitare l'uso di anestetici che possono causare depressione miocardica.

Dovute alla presenza del diuretico Clortalidone:

- Poiché il clortalidone, può compromettere la tolleranza al glucosio, i pazienti diabetici devono essere informati del potenziale aumento dei livelli di glucosio. Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia nella fase iniziale della terapia ed il controllo della glicosuria deve essere effettuato ad intervalli regolari nel trattamento prolungato.
- Si devono determinare periodicamente e ad intervalli appropriati gli elettroliti plasmatici, in modo da individuare possibili squilibri elettrolitici, specialmente ipopotassiemia ed iposodiemia.
- Si possono verificare ipopotassiemia e iposodiemia.
- Si raccomanda il controllo degli elettroliti specialmente nei pazienti più anziani, in quelli insufficienza cardiaca 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.
- Nei pazienti con anormale funzione epatica 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 protraessero nel tempo, la concomitante somministrazione di un agente uricosurico può riportare entro limiti normali i livelli di uricemia. Atenololo clortalidone ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse è comunque controindicato in presenza di gotta manifesta (vedi paragrafo 4.3).

Sodio:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente

'senza sodio'

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Dovute all'atenololo:

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.

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 compromissione della funzione ventricolare e/o anomalie nella 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 beta-bloccanti possono aggravare il brusco rialzo dei valori pressori che può verificarsi dopo 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 glicosidi digitalici, associati ai beta-bloccanti, possono provocare un aumento del tempo di conduzione atrioventricolare.

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

L'uso concomitante di farmaci inibitori la sintesi della prostaglandina (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

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 ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse non deve essere somministrato durante la gravidanza.

Allattamento

Atenololo clortalidone ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse non deve essere somministrato durante l'allattamento.

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

È improbabile che Atenololo clortalidone ratiopharm 50 mg/12,5 mg compresse comporti

una compromissione della capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Tuttavia, si deve tenere in considerazione che si possono occasionalmente verificare capogiri

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 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)

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: umore alterato, incubi, stato confusionale, psicosi e allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso

Raro: capogiro, cefalea, parestesie.

Esami diagnostici

Comune (correlate al clortalidone): iperuricemia, iponatremia, ipokaliemia, compromissione della tolleranza al glucosio.

Non comune: aumenti dei livelli di transaminasi.

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

Patologie cardiache

Comune: bradicardia.

Raro: insufficienza cardiaca aggravata, precipitazione di blocco cardiaco.

Patologie vascolari

Comune: sensazione di freddo alle estremità.

Raro: ipotensione ortostatica che può essere associata a sincope, claudicazione intermittente può aumentare se già presente, nei pazienti sensibili al fenomeno di Raynaud.

Patologie dell'occhio: Raro: occhio secco, compromissione della visione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro in pazienti con asma o con una storia di problemi asmatici si può verificare broncospasmo.

Patologie gastrointestinali

Comune: patologia gastrointestinale, (incluso nausea correlata al clortalidone)

Raro: bocca secca,

Non nota: costipazione.

Patologie epatobiliari

Raro: epatotossicità, colestasi intraepatica, pancreatite (correlata al clortalidone).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: alopecia, dermatite psoriasiforme, psoriasi aggravata, eruzione della cute.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: sindrome simil-lupoide.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: disfunzione erettile.

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 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.

Si può considerare la possibilità di utilizzare l'emodialisi o l'emoperfusione.

Una spiccata bradicardia può essere corretta con 1 - 2 mg di atropina somministrato 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 può ricorrere 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.

L'azione antipertensiva di Atenololo clortalidone 50 mg/12,5 mg, in cui i componenti sono presenti a dosaggi inferiori a quelli comunemente usati con la monoterapia, risultante da una razionale complementarietà dei rispettivi meccanismi d'azione dei singoli farmaci, si associa ad una minore incidenza di effetti indesiderati. L'atenololo è un inibitore dei recettori beta-adrenergici che agisce in modo preferenziale sui beta-1 recettori del cuore. Esso è quindi dotato di cardioselettività e, a differenza di altri farmaci inibitori i beta-recettori, è dal punto di vista farmacologico privo di attività simpaticomimetica intrinseca e di attività stabilizzante di membrana. Il clortalidone, saluretico di sintesi, esercita un'attività antipertensiva agendo essenzialmente a livello del primo tratto del tubulo distale mediante inibizione del riassorbimento degli elettroliti e con meccanismo diretto sui vasi periferici.

Nella terapia antipertensiva, l'associazione di atenololo con un diuretico-tiazidico ha dimostrato di essere compatibile e generalmente più efficace rispetto ai singoli monocomponenti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le caratteristiche farmacocinetiche dell'atenololo e del clortalidone assicurano un effetto antipertensivo della durata di 24 ore. La somministrazione di atenololo e

clortalidone in associazione ha scarsi effetti sul profilo farmacocinetico dei singoli farmaci.

L'atenololo è assorbito attraverso il tratto gastro-intestinale, ha uno scarso legame alle proteine plasmatiche e una scarsa metabolizzazione epatica (assenza di first-pass effect che comporta tassi ematici prevedibili e con trascurabili variazioni individuali) e supera con difficoltà le barriere biologiche e lipidiche dell'organismo (scarsa diffusibilità a livello del SNC). Il picco ematico viene raggiunto dopo 2 - 4 ore e il farmaco viene escreto prevalentemente per via renale; il tempo di emivita è di 6 - 9 ore e non presenta modificazioni dopo somministrazione cronica.

Il clortalidone è assorbito rapidamente attraverso il tratto gastro-intestinale, ha un legame alle proteine plasmatiche pari al 75% un tempo di picco di 12 ore e viene escreto principalmente per via renale con un'emivita di eliminazione di circa 50 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tossicità acuta: DL₅₀ topo e ratto p.o. > 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

Amido di mais, magnesio carbonato, sodio laurilsolfato, gelatina, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La data di scadenza riportata sull'astuccio si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono contenute in blisters di PVC opaco ed alluminio.

Astuccio da 28 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH - Graf-Arco Strasse 3 - Ulm (Germania)

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

A.I.C. n. 033054014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 Marzo 1999

Data del rinnovo più recente: 06 Marzo 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO