

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATENOLOLO CLORTALIDONE EG 50 mg + 12,5 mg Compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principi attivi

Atenololo	mg	50,0
Clortalidone	mg	12,5

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse per uso orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Iperensione arteriosa.

ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 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 deve essere considerato il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

Adulti

La dose di mantenimento abituale è una compressa al giorno di ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 50 mg + 12,5 mg compresse. Nei pazienti che non rispondono adeguatamente alla terapia con ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 50 mg + 12,5 mg compresse, nei pazienti in età adulta, la dose può essere aumentata ad una compressa di ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 100 mg + 25 mg al giorno.

Quando necessario, è opportuno associare un altro antipertensivo, quale un vasodilatatore.

I pazienti già in trattamento con altri farmaci antipertensivi possono essere trasferiti direttamente alla somministrazione di ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 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 è spesso più basso.

Nei pazienti anziani è opportuno associare un altro antipertensivo a dosi ridotte quale un vasodilatatore.

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità renale

A causa delle proprietà del clortalidone, ATENOLOLO CLORTALIDONE EG 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 bambini e negli adolescenti (< 18 anni)

Non esistono esperienze cliniche relative all'impiego nei bambini e negli adolescenti dell'ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 50 mg + 12,5 mg Compresse; pertanto non deve essere somministrato ai bambini e agli adolescenti.

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 EG 50 mg + 12,5 mg non deve essere somministrato a pazienti che presentano una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- 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 (< 55 battiti/minuto)
- insufficienza cardiaca non controllata da una terapia adeguata
- shock cardiogeno
- ipotensione
- gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica
- grave insufficienza renale
- acidosi metabolica
- feocromocitoma non trattato
- gravidanza e allattamento e nei bambini (vedere "Posologia e modo di somministrazione")
- gravi epatopatie
- gravi nefropatie
- gotta manifesta

I beta-bloccanti non devono essere associati a terapia con verapamil.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Dovute alla presenza del beta-bloccante atenololo:

Insufficienza cardiaca.

Sebbene ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 50 mg + 12,5 mg sia controindicato nello scompenso cardiaco non controllato da una terapia adeguata (vedere paragrafo 4.3), può essere somministrato a pazienti con insufficienza cardiaca purché controllata da una terapia adeguata e, con la dovuta cautela, a pazienti con una riserva cardiaca scarsa.

Nei pazienti affetti da angina di Prinzmetal, ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 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 sia controindicato in caso di gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica (vedere paragrafo 4.3), ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 50 mg + 12,5 mg può indurre un aggravamento anche dei disordini vascolari periferici di modesta entità.

Particolare cautela nella somministrazione di ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 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.

Ridotta frequenza cardiaca.

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.

Sospensione: è importante non interrompere bruscamente il trattamento nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica.

Affezioni respiratorie di tipo ostruttivo.

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 beta1 selettivo, tuttavia questa selettività non è assoluta. Pertanto in questi pazienti è necessaria la massima cautela, utilizzando eventualmente la più bassa dose possibile di ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG. In caso di aumento della resistenza delle vie respiratorie, la somministrazione di ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 50 mg + 12,5 mg deve essere interrotta e, se necessario, deve essere instaurata una terapia con preparati broncodilatatori (come il salbutamolo e l'isoprenalina, ai dosaggi comunemente utilizzati).

Reazioni anafilattiche.

Nei pazienti in terapia con beta-bloccante e con una storia di reazioni anafilattiche a diversi allergeni, si può verificare un aggravamento delle reazioni allergiche in occasione di ripetuti stimoli da parte dell'allergene. Questi pazienti possono non rispondere adeguatamente alle dosi di adrenalina comunemente impiegate nel trattamento delle reazioni allergiche.

Anestesia.

È necessario esercitare cautela in caso di somministrazione concomitante di agenti anestetici e ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 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 in quanto il blocco beta-adrenergico può ridurre l'effetto inotropo richiesto da quegli anestetici che necessitano di un'adeguata mobilitazione catecolaminica per il mantenimento della funzionalità cardiaca. 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.

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 EG deve essere somministrato solo dopo il blocco dei recettori alfa. La pressione arteriosa deve essere strettamente monitorata.

Dovute alla presenza di clortalidone

Potassio

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 della potassiemia 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.

Diabete e ipoglicemia

È necessario porre particolare attenzione nei pazienti con nota predisposizione al diabete.

Nei pazienti diabetici, in particolare in quelli affetti da diabete labile e in pazienti soggetti a ipoglicemia, ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 50 mg + 12,5 mg, a causa della propria attività bloccante beta-adrenergica, può prevenire la comparsa di segni e sintomi premonitori dell'ipoglicemia acuta quali le modificazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa.

Il clortalidone, contenuto nell'ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 50 mg + 12,5 mg, può ridurre la tolleranza al glucosio e quindi rendere manifesta una malattia diabetica latente o aggravarla se già conclamata.

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 indurre coma epatico.

Uricemia

Può verificarsi iperuricemia. Solitamente si verifica solo un lieve aumento dell'acido urico ma in caso tali aumenti si protraessero nel tempo, la concomitante somministrazione di un agente uricosurico può riportare entro limiti normali i livelli di uricemia.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Diuretici tiazidici

I diuretici tiazidici possono potenziare l'effetto ipotensivo di altri farmaci antipertensivi.

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 compromessa 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 prima di iniziare l'altra terapia.

I farmaci antiaritmici appartenenti alla classe I di Vaughan Williams (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. Nei pazienti che ricevono terapia digitalica una deplezione di potassio può essere pericolosa.

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 la 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 scompenso cardiaco.

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

Agenti anestetici

Vedere paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego".

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 50 mg + 12,5 mg non deve essere somministrato durante la gravidanza.

Allattamento

ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 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

È improbabile che ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 50 mg + 12,5 mg 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

Per il basso contenuto dei singoli componenti, la tollerabilità di ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 50 mg + 12,5 mg Compresse è particolarmente buona. Gli effetti indesiderati non sono frequenti ed in genere sono di lieve entità.

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 stabilita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Disturbi psichiatrici

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

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

Patologie del sistema nervoso

Raro: capogiri, cefalea, parestesie.

Patologie dell'occhio

Raro: secchezza agli occhi, disturbi della vista.

Patologie cardiache

Comune: bradicardia.

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

Patologie vascolari

Comune: freddo alle estremità.

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

Il blocco beta può aggravare disturbi vascolari periferici preesistenti.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

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

Patologie gastrointestinali

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

Raro: secchezza della bocca.

Non nota: costipazione.

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Non nota: sindrome lupus-simile.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Raro: impotenza.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune: affaticamento.

Esami diagnostici

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

Non comune: aumenti dei livelli di transaminasi.

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

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

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

Una spiccata bradicardia può essere corretta con 1-2 mg di atropina somministrata per via endovenosa e/o con un pace-maker cardiaco. Se necessario, a questa può far seguito una dose di 10 mg di glucagone in bolo per via endovenosa, che può essere ripetuta o seguita da 1-10 mg/h di glucagone per infusione endovenosa in funzione della risposta. Nel caso non vi fosse risposta al glucagone o questo non fosse disponibile, si ricorra a uno stimolante beta-adrenocettore come la dobutamina alla dose di 2,5 - 10 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

L'azione antipertensiva di ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 50mg + 12,5mg Compresse, 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 pertinente.

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 precauzione particolare per la 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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 50 mg + 12,5 mg Compresse

Astuccio da 28 compresse A.I.C. n. 033159029

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO TESTO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 29/12/1998 Rinnovo autorizzazione: Marzo 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 100 mg + 25 mg Compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principi attivi

Atenololo	mg 100,0
Clortalidone	mg 25,0

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse per uso orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Iperensione arteriosa.

ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 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 deve essere considerato il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

Adulti

La dose di mantenimento abituale è una compressa al giorno. La maggior parte dei pazienti con ipertensione arteriosa risponde adeguatamente alla somministrazione di una compressa al giorno di ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 100 mg + 25 mg Compresse. Qualora la risposta non sia considerata soddisfacente, è necessario associare un altro antipertensivo quale un vasodilatatore, in quanto l'incremento del dosaggio di ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 100 mg + 25 mg Compresse induce un modesto, se non nullo, effetto antipertensivo aggiuntivo. I pazienti già in trattamento con altri farmaci antipertensivi possono essere trasferiti direttamente alla somministrazione di ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 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 di ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 100 mg + 25 mg Compresse, necessario per esplicare l'azione terapeutica, è spesso più basso (ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 50 mg + 12,5 mg Compresse contenente atenololo 50 mg e clortalidone 12,5 mg).

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità renale

A causa delle proprietà del clortalidone, ATENOLOLO CLORTALIDONE EG 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 bambini e negli adolescenti (< 18 anni)

Non esistono esperienze cliniche relative all'impiego nei bambini e negli adolescenti dell'ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 100 mg + 25 mg Compresse; pertanto non deve essere somministrato ai bambini e agli adolescenti.

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 EG 100 mg + 25 mg non deve essere somministrato a pazienti che presentano una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- 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 (< 55 battiti/minuto)
- insufficienza cardiaca non controllata da una terapia adeguata
- shock cardiogeno
- ipotensione
- gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica
- grave insufficienza renale
- acidosi metabolica
- feocromocitoma non trattato
- gravidanza e allattamento e nei bambini (vedere Posologia e modo di somministrazione)
- gravi epatopatie
- gravi nefropatie
- gotta manifesta

I beta-bloccanti non devono essere associati a terapia con verapamil.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Dovute alla presenza del beta-bloccante atenololo:

Insufficienza cardiaca

Sebbene ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 100 mg + 25 mg sia controindicato nello scompenso cardiaco non controllato da una terapia adeguata (vedere paragrafo 4.3), può essere somministrato a pazienti con insufficienza cardiaca purché controllata da una terapia adeguata e, con la dovuta cautela, a pazienti con una riserva cardiaca scarsa.

Nei pazienti affetti da angina di Prinzmetal, ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 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 in caso di gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica (vedere paragrafo 4.3), ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 100 mg + 25 mg può indurre un aggravamento anche dei disturbi vascolari periferici di modesta entità.

Particolare cautela nella somministrazione di ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 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.

Ridotta frequenza cardiaca

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.

Sospensione

È importante non interrompere bruscamente il trattamento nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica.

Afezioni respiratorie di tipo ostruttivo

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 beta1 selettivo, tuttavia questa selettività non è assoluta. Pertanto in questi pazienti è necessaria la massima cautela, utilizzando eventualmente la più bassa dose possibile di ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG. In caso di aumento della resistenza delle vie respiratorie, la somministrazione di ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 100 mg + 25 mg deve essere interrotta e, se necessario, deve essere instaurata una terapia con preparati broncodilatatori (come il salbutamolo e l'isoprenalina, ai dosaggi comunemente utilizzati).

Reazioni anafilattiche

Nei pazienti in terapia con beta-bloccante e con una storia di reazioni anafilattiche a diversi allergeni, si può verificare un aggravamento delle reazioni allergiche in occasione di ripetuti stimoli da parte dell'allergene. Questi pazienti possono non rispondere adeguatamente alle dosi di adrenalina comunemente impiegate nel trattamento delle reazioni allergiche.

Anestesia

È necessario esercitare cautela in caso di somministrazione concomitante di agenti anestetici e ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 100 mg + 25 mg. L'anestesista deve essere informato al riguardo e deve essere utilizzato un anestetico con la minore attività inotropica negativa possibile in quanto il blocco beta-adrenergico può ridurre l'effetto inotropo richiesto da quegli anestetici che necessitano di un'adeguata mobilizzazione catecolaminica per il mantenimento della funzionalità cardiaca. 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.

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 EG deve essere somministrato solo dopo il blocco dei recettori alfa. La pressione arteriosa deve essere strettamente monitorata.

Dovute alla presenza di clortalidone

Potassio

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 della potassiemia 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.

Diabete e ipoglicemia

È necessario porre particolare attenzione nei pazienti con nota predisposizione al diabete.

Nei pazienti diabetici, in particolare in quelli affetti da diabete labile e in pazienti soggetti a ipoglicemia, ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 100 mg + 25 mg, a causa della propria attività bloccante beta-adrenergica, può prevenire la comparsa di segni e sintomi premonitori dell'ipoglicemia acuta quali le

modificazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa.

Il clortalidone, contenuto nell'ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 100 mg + 25 mg, può ridurre la tolleranza al glucosio e quindi rendere manifesta una malattia diabetica latente o aggravarla se già conclamata.

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 indurre coma epatico.

Uricemia

Può verificarsi iperuricemia. Solitamente si verifica solo un lieve aumento dell'acido urico ma in caso tali aumenti si protraessero nel tempo, la concomitante somministrazione di un agente uricosurico può riportare entro limiti normali i livelli di uricemia.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Diuretici tiazidici

I diuretici tiazidici possono potenziare l'effetto ipotensivo di altri farmaci antipertensivi.

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 compromessa 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 prima di iniziare l'altra terapia.

I farmaci antiaritmici appartenenti alla classe I di Vaughan Williams (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. Nei pazienti che ricevono terapia digitalica una deplezione di potassio può essere pericolosa.

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 la 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 scompenso cardiaco.

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

aggiustamenti posologici.

Agenti anestetici

Vedere paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego".

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 100 mg + 25 mg non deve essere somministrato durante la gravidanza.

Allattamento

ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 100 mg + 25 mg 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 EG 100 mg + 25 mg 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

L'ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 100 mg + 25 mg Compresse è ben tollerato; gli effetti indesiderati non sono frequenti ed in genere sono di lieve entità.

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 stabilita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Disturbi psichiatrici

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

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

Patologie del sistema nervoso

Raro: capogiri, cefalea, parestesie.

Patologie dell'occhio

Raro: secchezza agli occhi, disturbi della vista.

Patologie cardiache

Comune: bradicardia.

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

Patologie vascolari

Comune: freddo alle estremità.

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

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

Patologie gastrointestinali

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

Raro: secchezza della bocca.
Non nota: costipazione.

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: sindrome lupus-simile.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: impotenza.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento.

Esami diagnostici

Comune: correlate al clortalidone: iperuricemia, iponatremia, ipopotassiemia, ridotta 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.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

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

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

Una spiccata bradicardia può essere corretta con 1-2 mg di atropina somministrata per via endovenosa e/o con un pace-maker cardiaco. Se necessario, a questa può far seguito una dose di 10 mg di glucagone in bolo per via endovenosa, che può essere ripetuta o seguita da 1-10 mg/h di glucagone per infusione endovenosa in funzione della risposta. Nel caso non vi fosse risposta al glucagone o questo non fosse disponibile, si ricorra a uno stimolante beta-adrenocettore come la dobutamina alla dose di 2,5 - 10 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

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 pertinente.

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 precauzione particolare per la 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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ATENOLOLO-CLORTALIDONE EG 100 mg + 25 mg Compresse
Astuccio da 28 compresse A.I.C. n. 033159017

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO TESTO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 29/12/1998 Rinnovo autorizzazione: Marzo 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco