

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATENOLOLO CLORTALIDONE AUROBINDO 100 mg + 25 mg compresse

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Atenololo mg 100

Clortalidone mg 25

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse per uso orale.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione arteriosa.

Atenololo Clortalidone Aurobindo 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 non è adeguatamente controllata deve essere considerato il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

Adulti:

La dose di mantenimento abituale di Atenololo Clortalidone Aurobindo è una compressa al giorno.

La maggior parte dei pazienti risponde adeguatamente alla somministrazione di una compressa al giorno. Quando necessario, è opportuno associare un altro antipertensivo, quale un vasodilatatore.

I pazienti in terapia con altri antiipertensivi possono essere trasferiti direttamente alla somministrazione di Atenololo Clortalidone Aurobindo fatta eccezione per quelli in trattamento con clonidina, la cui somministrazione dovrà essere ridotta gradualmente, per evitare il rialzo pressorio, dovuto alla brusca sospensione.

Popolazioni speciali

Uso negli anziani

In questo gruppo di pazienti il dosaggio di Atenololo Clortalidone Aurobindo, necessario, è spesso più basso.

Uso nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni)

Non c'è esperienza sull'uso di Atenololo Clortalidone Aurobindo nei bambini e negli adolescenti. Pertanto Atenololo Clortalidone Aurobindo non deve essere somministrato ai bambini e adolescenti.

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

A causa delle proprietà del clortalidone, Atenololo Clortalidone Aurobindo ha una ridotta efficacia in presenza di insufficienza renale. Pertanto questa associazione a

dose fissa non deve essere somministrata a pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.3).

Usa nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica

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

4.3 Controindicazioni

Atenololo Clortalidone Aurobindo non deve essere somministrato a pazienti che presentano una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- Accertata ipersensibilità all'atenololo e al clortalidone (o a derivati sulfamidici) o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado
- Malattia del nodo del seno
- Bradicardia
- Insufficienza cardiaca non controllata da una terapia adeguata
- Shock cardiogeno
- Ipotensione
- Gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica
- Grave insufficienza renale ed epatica
- Acidosi metabolica
- Feocromocitoma non trattato
- Gravidanza e allattamento
- Gotta manifesta

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'interruzione della terapia con beta-bloccante deve essere graduale.

Dovute alla presenza del beta-bloccante atenololo:

- -Insufficienza cardiaca Sebbene Atenololo Clortalidone Aurobindo sia controindicato nello scompenso cardiaco non controllato da una terapia adeguata (vedere paragrafo 4.3), può essere somministrato a pazienti i cui segni di insufficienza cardiaca sono stati controllati da una terapia adeguata. e, con la dovuta cautela, a pazienti con una riserva cardiaca scarsa.
- Nei pazienti affetti da angina di Prinzmetal, può aumentare il numero e la durata delle crisi anginose tramite vasocostrizione arteriosa coronarica mediata dagli alfa recettori. L'atenololo è un beta-bloccante beta-1 selettivo; quindi l'impiego di Atenololo Clortalidone Aurobindo può essere considerato, seppur con la massima cautela.

Sebbene sia controindicato in caso di gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica (vedere paragrafo 4.3), Atenololo Clortalidone Aurobindo può indurre un aggravamento anche dei disordini vascolari periferici di modesta entità.

- Particolare cautela va rivolta nella somministrazione 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 una delle azioni farmacologiche indotte da Atenololo Clortalidone Aurobindo. Una riduzione del dosaggio dovrà essere considerata nei rari casi in cui compaiano sintomi attribuibili all'eccessiva riduzione della frequenza cardiaca.
- Sospensione: è importante non interrompere bruscamente il trattamento nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica.
- Può causare una reazione più grave a diversi allergeni, quando è somministrato a pazienti con una storia di reazioni anafilattiche a tali allergeni. Questi pazienti possono non rispondere alle dosi abituali di adrenalina usate per trattare le reazioni allergiche.

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 Aurobindo. In caso di aumento della resistenza delle vie respiratorie, la somministrazione di Atenololo Clortalidone Aurobindo deve essere interrotta e, se necessario, deve essere instaurata una terapia con broncodilatatori (come il salbutamolo).

- Gli effetti sistemici dei beta-bloccanti assunti per via orale possono essere potenziati dall'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici.
- Nei pazienti con feocromocitoma Atenololo Clortalidone Aurobindo deve essere somministrato solo dopo il blocco dei recettori alfa. La pressione arteriosa deve essere strettamente monitorata.
- Anestesia: Come con altri farmaci beta-bloccanti può essere opportuno sospendere la somministrazione del farmaco 48 ore prima dell'intervento chirurgico. Se durante l'anestesia si evidenzia un eventuale predominio vagale, questo potrà essere corretto con la somministrazione di atropina solfato (0,5-1 mg per via endovenosa, eventualmente ripetuta).
Deve essere esercitata cautela in caso di somministrazione concomitante di agenti anestetici e Atenololo Clortalidone Aurobindo. L'anestesista deve essere informato al riguardo e deve essere utilizzato un anestetico con la minore attività inotropa negativa possibile. L'uso concomitante 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 del clortalidone:

- Effetti metabolici: gli effetti metabolici del clortalidone sono dose-dipendenti: il basso dosaggio presente in Atenololo Clortalidone Aurobindo, ne rende quindi improbabile la comparsa.

- **Potassio e Sodio:** È necessario determinare periodicamente e ad intervalli appropriati gli elettroliti plasmatici, in modo da individuare possibili squilibri elettrolitici, specialmente ipokaliemia e iponatriemia.
- Si possono verificare ipokaliemia e iponatriemia. In genere, 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. L'ipokaliemia può predisporre ad aritmie in pazienti in cura con digitalici.

Diabete: il clortalidone contenuto in Atenololo Clortalidone Aurobindo può ridurre la tollerabilità al glucosio e quindi rendere manifesta una malattia diabetica latente o aggravata 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 nei casi di un aumento prolungato nel tempo, può essere associata una terapia specifica con farmaci uricosurici o con allopurinolo per riportare entro limiti normali i livelli di uricemia.

-Insufficienza renale

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

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Dovute all'atenololo:

L'uso concomitante di beta-bloccanti e calcio-antagonisti con effetto inotropo negativo (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 (es. disopiramide) e l'amiodarone possono potenziare l'effetto sul tempo di conduzione atriale e indurre un effetto inotropico negativo.

I 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 betabloccante deve essere sospeso parecchi giorni prima di interrompere la terapia con clonidina. Se la terapia con beta-bloccante deve sostituire quella con clonidina, è necessario che l'inizio del trattamento con beta-bloccante avvenga parecchi giorni dopo l'interruzione della terapia con clonidina.

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

L'uso concomitante di farmaci inibitori della sintesi prostaglandinica (es. ibuprofene e indometacina) può ridurre gli effetti ipotensivi dei beta-bloccanti.

Dovute al clortalidone:

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

Dovute all'associazione dei due farmaci:

La terapia concomitante con diidropiridine, per es. nifedipina, può aumentare il rischio di ipotensione, mentre nei pazienti con insufficienza cardiaca latente può manifestarsi scompenso cardiaco.

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza: Atenololo Clortalidone Aurobindo non deve essere somministrato in gravidanza.

Allattamento: Atenololo Clortalidone Aurobindo non deve essere somministrato durante l'allattamento al seno.

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

Non si conoscono effetti negativi del farmaco sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. È improbabile che Atenololo Clortalidone Aurobindo influisca sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Tuttavia, va tenuto in considerazione che si possono occasionalmente verificare capogiri o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici, le possibili reazioni avverse riportate sono generalmente attribuibili alle azioni farmacologiche dei suoi componenti.

I seguenti effetti indesiderati, classificati per sistema corporeo, sono stati riportati con le seguenti

frequenze: molto comune ($\geq 10\%$) comune (1-9,9%)-, non comune (0,1-0,9%), raro (0,01-0,09%) e molto raro ($<0,01\%$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Disturbi psichiatrici:

Non comune: disturbi del sonno similmente a quanto riportato con altri beta-bloccanti.
Raro: cambiamenti dell'umore, incubi, confusione, psicosi e allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso:

Raro: capogiri, cefalea, 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, la claudicazione intermittente può aggravarsi 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: bocca secca.

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 simil-lupoide

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Raro: impotenza.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: affaticamento.

Esami diagnostici:

Comune (correlate al clortalidone): iperuricemia, iponatriemia, ipokaliemia, compromessa 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 includere bradicardia, ipotensione, insufficienza cardiaca acuta e broncospasmo.

Le misure di trattamento 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. La possibilità di utilizzare l'emodialisi o l'emoperfusione deve essere considerata.

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 può ricorrere ad 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.

Un'eccessiva diuresi deve essere contrastata mediante il mantenimento del normale bilancio idro-elettrolitico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Atenololo Clortalidone Aurobindo è un'associazione di due principi attivi dotati di azione antiipertensiva, l'atenololo ed il clortalidone.

L'atenololo è un inibitore dei recettori beta-adrenergici che agisce in modo preferenziale sui beta-recettori cardiaci. A differenza di altri farmaci beta-bloccanti, l'atenololo è dotato quindi di cardioselettività, è privo di attività simpatico-mimetica intrinseca, di attività stabilizzante di membrana, e non attraversa, se non in minima quota, la barriera ematoencefalica. Il suo effetto farmacologico non è dose-dipendente e si protrae per almeno 24 ore.

Il clortalidone, chimicamente e farmacologicamente correlato ai diuretici tiazidici, esplica una prolungata e costante attività antiipertensiva, inibendo il riassorbimento del sodio a livello del tratto corticale dell'ansa ascendente e del primo tratto del tubulo distale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

C07CB03. Categoria farmacoterapeutica: Betabloccanti selettivi ed altri diuretici
Le caratteristiche farmacocinetiche dell'atenololo e del clortalidone assicurano un effetto antiipertensivo della durata di 24 ore.

Il profilo farmacocinetico dell'atenololo, beta-bloccante selettivo ed idrofilo, è caratterizzato da scarsa metabolizzazione epatica (assenza di first-pass effect, che comporta tassi ematici prevedibili e con trascurabili variazioni individuali), da un'escrezione come sostanza immodificata per via renale e dalla difficoltà a superare le barriere biologiche lipidiche dell'organismo (scarsa diffusibilità a livello del S.N.C.). Il picco ematico viene raggiunto dopo 2-4 ore; il tempo di emivita è di 6-9 ore e non presenta modificazione dopo somministrazione cronica. La quota di atenololo legata alle proteine plasmatiche è inferiore al 5%.

Il clortalidone presenta elevato assorbimento nel tratto gastroenterico, senza metabolizzazione epatica, durata protratta e costante dell'effetto antiipertensivo con un'emivita di eliminazione di circa 50 ore; la maggior parte della dose è escreta immodificata nelle urine.

Negli studi condotti nell'uomo, è stato osservato che la co-somministrazione acuta dei due farmaci non influenza l'assorbimento e l'eliminazione dei due componenti separati, vale a dire dopo somministrazione di una dose singola orale non risultano interazioni farmacocinetiche fra i due farmaci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità acuta, sub-acuta e cronica hanno dimostrato che l'associazione atenololo + clortalidone somministrata nei comuni animali di laboratorio per via orale e i.p. anche a dosi assai elevate non ha provocato effetti tossici sistemici.

Tossicità acuta: DL50 topo e ratto p.o. > 2.500 mg/kg.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Una compressa contiene: lattosio, amido di mais, cellulosa, talco.

6.2 Incompatibilità

Non sono state segnalate incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Validità

Atenololo Clortalidone Aurobindo ha una validità di 24 mesi, a confezionamento integro.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola di cartone contenente 30 compresse confezionate in blister.

6.6 Istruzioni per l'uso

Uso orale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l. - Via San Giuseppe, n.102 - Saronno (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 026044026

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 1986 / Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco