

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NORMOPRESS 100 mg + 2,5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa divisibile contiene:

#### Principi attivi:

Atenololo mg 100

Indapamide mg 2,5

#### Eccipienti:

Magnesio carbonato mg 160

Amido di mais mg 116,9

Sodio laurilsolfato mg 6,6

Gelatina mg 4

Magnesio stearato mg 10

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili per uso orale

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Adulti

1 compressa al giorno, preferibilmente al mattino. Gli effetti terapeutici maggiori si evidenziano solitamente dopo 1-2 settimane di terapia.

Nella fase di terapia di mantenimento la posologia può essere ridotta a mezza compressa a giudizio del medico.

##### Anziani

Può rendersi necessario ridurre la posologia, particolarmente nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

##### Bambini

Non esistono esperienze cliniche relative all'impiego pediatrico di Normopress; pertanto se ne sconsiglia la somministrazione ai bambini.

##### Insufficienza renale.

Poiché Normopress è escreto per via renale è necessario ridurre il dosaggio nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale. Non si verifica accumulo significativo di Normopress nei pazienti che hanno una clearance della creatinina superiore a 35 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (il limite normale è di 100-150 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Nei pazienti con clearance creatinica di 15-35 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (equivalente a 3,4-6,8 mg% di creatininemia) la posologia deve essere di 50/1.25 mg al giorno. Per i pazienti con clearance creatinica <15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (equivalente a 6,8 mg% di creatininemia) la posologia deve essere di 25/0.625 mg al giorno. Ai pazienti in emodialisi Normopress deve essere somministrato per via orale alla dose di 50/1.25 mg dopo ogni seduta; la somministrazione deve essere effettuata in

ambiente ospedaliero, in quanto possono verificarsi marcate riduzioni della pressione arteriosa.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità all'atenololo, all'indapamide, ad altri farmaci correlati, e/o ad uno degli eccipienti.

Insufficienza epatica grave.

Severa insufficienza renale.

Ipotassiemia e iposodiemia refrattarie, ipercalcemia, gotta manifesta.

Bradycardia spiccata.

Blocco atrioventricolare di secondo e terzo grado.

Malattia del nodo del seno, blocco seno-atriale.

Shock cardiogeno.

Ipotensione arteriosa.

Acidosi metabolica.

Gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica.

Insufficienza cardiaca non controllata da una terapia adeguata.

Accidenti cerebrovascolari recenti.

Feocromocitoma non trattato e sindrome di Conn.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso**

Sebbene NORMOPRESS sia controindicato nello scompenso cardiaco non controllato da una terapia adeguata (ved. sezione 4.3) può essere somministrato a pazienti i cui segni di insufficienza cardiaca risultino controllati. Qualora comparisse insufficienza cardiaca congestizia, si dovrà sospendere temporaneamente la terapia fino a che la manifestazione sia stata controllata. Nei pazienti affetti da angina di Prinzmetal, NORMOPRESS 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 NORMOPRESS per la presenza di atenololo, un beta-bloccante beta-1 selettivo. Particolare cautela nella somministrazione di NORMOPRESS va rivolta ai pazienti con blocco atrioventricolare di 1° grado, a causa del suo effetto negativo sul tempo di conduzione. La riduzione della frequenza cardiaca è un'azione farmacologica indotta da NORMOPRESS. Dovrà essere considerata una riduzione del dosaggio nei rari casi in cui compaiono sintomi attribuibili all'eccessiva riduzione della frequenza cardiaca. Come per gli altri farmaci che inibiscono i beta-recettori, il trattamento con NORMOPRESS non deve essere sospeso bruscamente, specialmente nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica.

La cardioselettività, caratteristica di NORMOPRESS, consente il suo impiego, con cautela, nei pazienti con malattie ostruttive croniche delle vie aeree.

Tuttavia, nei soggetti asmatici si può determinare un aumento delle resistenze delle vie respiratorie ma, a differenza di quanto indotto dai beta-bloccanti non selettivi, tale broncospasmo può essere risolto mediante l'impiego di comuni bronco-dilatatori. NORMOPRESS viene escreto per via renale e, di conseguenza, il suo dosaggio deve essere regolato con particolare attenzione nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Qualora il paziente in trattamento con NORMOPRESS dovesse essere sottoposto ad anestesia generale, occorre che gli anestesisti siano informati di tale terapia, in quanto il blocco beta-adrenergico può ridurre l'effetto inotropo di quegli anestetici che necessitano di una adeguata mobilizzazione catecolaminica per

2

il mantenimento della funzionalità cardiaca. Nei pazienti diabetici, in particolare in quelli affetti da diabete labile o in pazienti soggetti ad ipoglicemia, NORMOPRESS può prevenire la comparsa di segni e sintomi premonitori dell'ipoglicemia acuta, quali le modificazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Nei trattamenti prolungati è pertanto consigliabile un controllo periodico dei relativi parametri ematochimici. Normopress può mascherare i segni di tireotossicosi. Per la presenza dell'indapamide, NORMOPRESS può determinare effetti sul metabolismo del potassio con riduzione della kaliemia specie negli anziani, nei soggetti sottoposti a restrizioni dietetiche, nei portatori di affezioni epato-renali o in caso di vomito e diarrea persistenti; per questo motivo è necessario praticare durante la terapia periodiche determinazioni del livello ematico del potassio.

Per le caratteristiche dell'indapamide è inoltre opportuno controllare regolarmente i valori dell'uricemia e della calcemia e seguire la terapia con particolare cautela nei soggetti con malattie epatiche o renali.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario:

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono riduzione dell'acutezza visiva a rapida insorgenza o dolore oculare e si verificano tipicamente entro ore a settimane dall'inizio della terapia. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare ad una perdita permanente della vista. Il trattamento principale consiste nel sospendere l'assunzione del farmaco più rapidamente possibile. Potrebbe rendersi necessario un pronto intervento medico o chirurgico nel caso in cui la pressione intraoculare rimanga fuori controllo. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso potrebbero includere una storia di allergia alle sulfanilamidi o alla penicillina.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Per la presenza di atenololo, NORMOPRESS non va associato ad alcuni calcio-antagonisti non diidropiridinici (es. verapamil e diltiazem), con effetto inotropo negativo, per la possibilità che si manifestino marcata bradicardia, ipotensione, insufficienza cardiaca, blocco atrio-ventricolare e arresto cardiocircolatorio. È necessario che siano trascorse almeno 48 ore dalla sospensione di uno di questi farmaci prima di iniziare l'altra terapia. L'uso concomitante con calcio-antagonisti diidropiridinici (es. nifedipina) può aumentare il rischio di ipotensione e possono verificarsi casi di insufficienza cardiaca in pazienti con insufficienza cardiaca latente. I betabloccanti inoltre possono potenziare l'effetto cardiodepressivo di altri farmaci antiaritmici e interferire con l'azione degli ipoglicemizzanti orali. I farmaci glicosidi-digitalici, associati ai beta-bloccanti, possono provocare un aumento del tempo di conduzione atrioventricolare. I beta-bloccanti possono aggravare il brusco rialzo dei valori pressori che può verificarsi dopo la sospensione della clonidina. Se i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente, il beta-bloccante deve essere sospeso parecchi giorni prima di interrompere la terapia con clonidina. Se la terapia con beta-bloccante deve sostituire quella con clonidina, è necessario che l'inizio del trattamento con beta-bloccante avvenga parecchi giorni dopo l'interruzione della terapia con clonidina. I farmaci simpaticomimetici, come l'adrenalina, possono contrapporsi all'effetto dei beta-bloccanti se usati contemporaneamente. L'uso concomitante di farmaci inibitori la sintesi prostaglandinica (ibuprofene,

indometacina) può ridurre gli effetti ipotensivi dei beta-bloccanti. E' necessario porre particolare cautela nell'uso degli agenti anestetici in pazienti trattati con Normopress. Occorre che l'anestesista sia informato di tale terapia e, in questo caso, deve essere impiegato un agente anestetico con una minima attività inotropa negativa. L'uso dei beta-bloccanti con agenti anestetici può provocare un'attenuazione della tachicardia riflessa e aumentare il rischio di ipotensione. E' da evitare l'uso di agenti anestetici che causano depressione miocardica.

Per la presenza dell'indapamide, NORMOPRESS non andrà associato a sali di litio o a diuretici potassio-disperdenti. Cautela richiede l'impiego di NORMOPRESS nei soggetti in terapia digitalica, cortisonica ovvero in quelli che assumono cronicamente lassativi.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

NORMOPRESS viene sconsigliato in gravidanza e nell'allattamento.

##### **Gravidanza**

L'atenololo attraversa la barriera placentare e si sono riscontrati livelli ematici nel cordone ombelicale. Non sono stati effettuati studi sull'impiego di atenololo nel 1° trimestre di gravidanza e pertanto non può essere esclusa la possibilità di un danno fetale. L'atenololo è stato impiegato, sotto stretto controllo medico, per il trattamento dell'ipertensione nel 3° trimestre. L'uso di atenololo in donne gravide, per il trattamento dell'ipertensione lieve-moderata, è stato associato a un ritardo della crescita intrauterina. L'uso dell'atenololo, in donne che sono in gravidanza o che possono iniziarla, richiede un'attenta valutazione dei benefici indotti dalla terapia rispetto ai possibili rischi, particolarmente nel 1° e 2° trimestre di gestazione.

##### **Allattamento**

Si riscontra un accumulo significativo di atenololo nel latte materno. Deve essere adottata cautela quando atenololo viene somministrato a donne che allattano.

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

Il farmaco non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine. Tuttavia va tenuto in considerazione che si possono occasionalmente verificare capogiri o affaticamento.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

NORMOPRESS è ben tollerato. Possono comparire gli effetti collaterali segnalati con i singoli componenti l'associazione (atenololo e indapamide).

Negli studi clinici, gli eventi indesiderati segnalati attribuibili alle azioni farmacologiche dell'atenololo sono stati: Sistema cardiovascolare: bradicardia; deterioramento della funzionalità cardiaca in pazienti affetti da insufficienza cardiaca; ipotensione; ipotensione posturale che può essere associata a sincope; freddo alle estremità; nei pazienti sensibili: insorgenza di blocco cardiaco, aggravamento della claudicazione intermittente, fenomeno di Raynaud. Sistema nervoso centrale: capogiri; cefalea; cambiamenti dell'umore; incubi; psicosi o allucinazioni; disturbi del sonno similmente a quanto riportato da altri beta-bloccanti. Aggravamento di sindromi nervose con depressione mentale, catatonia, confusione e turbe della memoria. Sistema gastrointestinale: secchezza delle fauci; disturbi gastrointestinali. Sono stati raramente osservati aumenti dei livelli di transaminasi e sono stati riportati rari casi di tossicità epatica, inclusa la colestasi intraepatica.

Ematologici: porpora; trombocitopenia; granulocitopenia. Sistema tegumentario: alopecia; secchezza agli occhi; reazioni cutanee di tipo psoriasico; aggravamento della psoriasi; rash cutaneo; eruzioni eritematose. Neurologici: parestesia. Sistema riproduttore: impotenza. Sistema respiratorio: in pazienti con asma bronchiale o con una storia di problemi asmatici può verificarsi broncospasmo. Sensi: disturbi visivi. Altri: affaticamento; è stato osservato un incremento di anticorpi antinucleo, tuttavia non è chiara la rilevanza clinica. L'eventuale comparsa occasionale di trombocitopenia, porpora, granulocitopenia, eruzioni eritematose richiede l'interruzione del trattamento. 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. Alla posologia consigliata gli effetti collaterali indesiderati dell'indapamide sono lievi ed in genere transitori: Modificazioni dell'equilibrio idroelettrolitico: ipopotassiemia. Apparato digerente: nausea, intolleranza gastro-intestinale. Apparato cardiovascolare: palpitazioni, ipotensione ortostatica. Cute: reazioni allergiche comprendenti prurito, orticaria, eritemi, eruzioni maculo-papulose. Patologie dell'occhio: effusione coroidale (frequenza non nota). Altre: astenia, cefalea, vertigini, sonnolenza, crampi muscolari e lieve aumento dell'azoto ureico.

#### 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, marcata ipotensione, insufficienza cardiaca acuta fino allo shock cardiogeno e broncospasmo. In aggiunta alle misure generali per promuovere l'eliminazione del farmaco, devono anche essere monitorati i parametri vitali in terapia intensiva e, se necessario, corretti.

Qualora compaia una spiccata bradicardia, il trattamento con NORMOPRESS dovrà essere sospeso. E' consigliabile, in tale evenienza, somministrare 1-2 mg di solfato di atropina per via endovenosa, eventualmente seguiti da uno stimolante i beta-recettori, quali isoprenalina, alla dose di 25 mcg o orciprenalina, alla dose di 0,5 mg, somministrati entrambi per infusione lenta.

I seguenti farmaci possono inoltre essere utilizzati:

Beta-simpaticomimetici secondo il peso corporeo e l'effetto: dopamina, dobutamina, isoprenalina, orciprenalina e adrenalina.

Glucagone: inizialmente 0,2 mg/kg di peso corporeo in infusione rapida, seguito da 0,5 mg/kg per 12 ore.

Il broncospasmo può generalmente essere risolto mediante la somministrazione di broncodilatatori.

Un'eccessiva diuresi deve essere contrastata mantenendo normale il bilancio idroelettrolitico.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmaco-terapeutica: b-bloccanti, selettivi ed altri diuretici. ATC C07CB03  
NORMOPRESS è una specialità antiipertensiva costituita dall'associazione atenololo-indapamide.

L'atenololo è un  $\beta$  bloccante dotato di cardioselettività (azione specifica sui  $\beta_1$  recettori).

La selettività diminuisce con l'aumentare della dose. Esso è privo di attività simpatico mimetica intrinseca e di attività stabilizzante di membrana e non attraversa, se non in minima quota, la barriera ematoencefalica. Come gli altri b-bloccanti, possiede effetti inotropi negativi (è quindi controindicato nell'insufficienza cardiaca non controllata). Come con gli altri b-bloccanti, il modo azione dell'atenololo nel trattamento dell'ipertensione non è chiaro. L'atenololo è efficace e ben tollerato nella maggior parte delle etnie, anche se una risposta inferiore può verificarsi nei pazienti di razza nera.

L'indapamide è un derivato sulfamidico non tiazidico, esso svolge la sua attività farmacologica attraverso un doppio meccanismo d'azione: determina una contrazione del volume plasmatico in seguito ad inibizione del riassorbimento del sodio a livello dell'epitelio tubulare-distale, e riduce le resistenze periferiche normalizzando la ipereattività vasale attraverso una azione diretta, probabilmente in seguito a riduzione degli scambi ionici attraverso la membrana delle pareti vascolari. Una nuova teoria propone che l'attività vasale e ipotensiva sia dovuta alla stimolazione della sintesi delle prostaglandine PGE<sub>2</sub>. Numerosi studi hanno recentemente dimostrato che, anche in terapia a lungo termine, al dosaggio raccomandato, l'indapamide non presenta effetti negativi né sul metabolismo lipidico non influenzando significativamente i livelli di trigliceridi, LDL o il rapporto LDL/HDL, né sul metabolismo glucidico.

Il farmaco non modifica di solito la gittata né la frequenza cardiaca e non riduce in maniera significativa il flusso ematico renale e la filtrazione glomerulare.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le caratteristiche farmacocinetiche di atenololo e indapamide garantiscono un effetto antiipertensivo della durata di 24 ore. La semplicità posologica facilita la compliance per la sua accettabilità da parte del paziente.

Dopo somministrazione orale l'assorbimento di atenololo è consistente ma incompleto (circa 40% - 50%) con un picco di concentrazioni plasmatiche di 2 - 4 ore dopo la dose. I livelli ematici dell'atenololo sono consistenti e soggetti ad una certa variabilità. Non risulta una significativa metabolizzazione epatica dell'atenololo e più del 90% dell'atenololo assorbito raggiunge la circolazione sistemica in modo inalterato. L'emivita plasmatica è di circa 6 ore, ma può aumentare nei pazienti con grave insufficienza renale, poiché il rene è la principale via di eliminazione. L'atenololo penetra scarsamente nei tessuti a causa della bassa solubilità lipidica e la sua concentrazione nei tessuti cerebrali è bassa. La quota di atenololo legata alle proteine plasmatiche è minima (circa 3%).

L'indapamide è rapidamente e totalmente assorbita dal tratto digestivo. Il picco ematico è raggiunto nell'uomo entro le prime due ore, l'emivita è di 18 ore. La sua distribuzione avviene nella totalità dell'organismo. L'indapamide è escreta per via urinaria per circa il 60%. La percentuale di legame alle proteine è del 79%.

Studi condotti nell'uomo hanno evidenziato che la somministrazione contemporanea dei due farmaci non provoca interazioni farmacocinetiche tra i 2 componenti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Con atenololo e indapamide è stata ottenuta un'ampia esperienza clinica. Le varie informazioni riguardanti la somministrazione di NORMOPRESS sono riportate nei paragrafi specifici.

Studi di tossicità acuta, subacuta e cronica hanno dimostrato che l'associazione atenololo+indapamide somministrata nei più comuni animali di laboratorio per via orale, anche a dosi elevate, non ha provocato effetti tossici sistemici.

La somministrazione di NORMOPRESS non ha rilevato nessun effetto mutageno teratogeno ed embriotossico.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Magnesio carbonato, amido di mais, sodio laurilsolfato, gelatina, magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna nota.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

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

Astuccio da 30 compresse divisibili

### **6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione**

Nessuna particolare istruzione per l'uso e la manipolazione.

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

I.B.N. Savio S.r.l. - via del Mare, 36 - Pomezia (RM)

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

A.I.C. n°: 025871031

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

01.12.1989/31.05.2000

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**