

TRASITENSIN®

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 Denominazione del medicinale

TRASITENSIN

2 Composizione qualitativa e quantitativa

Oxprenololo cloridrato mg 160; clortalidone mg 20.

3 Forma farmaceutica

compresse a rilascio prolungato

4 Informazioni cliniche

5 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione arteriosa

6 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere stabilito individualmente. E' opportuno ingerire le compresse con un po' di liquido, senza masticarle.

Nell'ipertensione lieve o moderata la dose consigliata è di 1 compressa al mattino. A seconda della risposta, può essere necessario aumentare la posologia a 2 compresse. Ciò va fatto gradualmente, ad un intervallo di 1 settimana circa, in quanto l'effetto spesso si instaura gradualmente dopo 1-2 settimane.

Nei casi resistenti a Trasitensin può essere associato vantaggiosamente un antipertensivo vasodilatatore.

L'assunzione di Trasitensin ed una eventuale variazione posologica devono avvenire solo sotto controllo e su indicazione del medico.

Non è stata finora acquisita sufficiente esperienza sull'uso di Trasitensin nei bambini.

7 Controindicazioni

Ipersensibilità già nota all'oxprenololo o al clortalidone o in genere ad altri derivati sulfonamidici.

Oxprenololo

Insufficienza cardiaca refrattaria alla digitale, blocco atrioventricolare di 2° o 3° grado, malattia del nodo del seno, spiccata bradicardia, shock cardiogeno, asma bronchiale, rinite allergica in fase stagionale, affezioni broncopolmonari ostruttive.

Clortalidone

Anuria; grave insufficienza renale ed epatica; iposodiemia e ipopotassiemia refrattaria; ipercalcemia e iperuricemia sintomatica. Grave sclerosi cerebrale o coronarica.

8 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

In pazienti con insufficienza renale ed in quelli con disfunzioni epatiche, onde evitare fenomeni di accumulo, occorre aumentare l'intervallo tra le somministrazioni o ridurle.

Trasitensin può influenzare il metabolismo glicidico.

Oxprenololo

Onde evitare il rischio di broncocostrizione, dovuto all'oxprenololo, Trasitensin dovrebbe essere impiegato con particolare cautela nei pazienti con precedenti di disturbi broncospastici.

In rari casi, disturbi preesistenti di conduzione A-V di grado moderato possono aggravarsi e portare eventualmente ad un blocco A-V. Di norma non peggiorano i disturbi di conduzione del tipo blocco di branca sinistro e/o destro.

I pazienti con insufficienza cardiaca richiedono un'adeguata digitalizzazione prima e durante trattamento con Trasitensin; l'oxprenololo non interferisce con l'effetto inotropo-positivo della digitale.

I betabloccanti non devono essere impiegati in presenza di insufficienza del ventricolo destro (cor pulmonale), anche se compensata.

Oltre a misurare ripetutamente la pressione arteriosa, nei pazienti trattati con Trasitensin occorre controllare anche la frequenza cardiaca: nel caso eccezionale di spiccata bradicardia occorre sospendere il farmaco e, se il caso lo richiede, somministrare per via endovenosa 1 mg di atropina solfato; se la frequenza cardiaca non ritorna a valori soddisfacenti è necessario ricorrere ad un simpaticomimetico stimolante i beta-recettori (p. es. 25 mcg di isoprenalina per via endovenosa lenta).

Per la presenza dell'oxprenololo Trasitensin va somministrato con particolare prudenza nei pazienti che presentano un'acidosi metabolica, poichè il blocco dei beta-recettori può alterare il tono del simpatico, necessario per la conservazione delle funzioni vitali.

In pazienti con feocromocitoma è possibile somministrare un beta-bloccante solo in associazione con un preparato alfa-bloccante. A causa della presenza di oxprenololo, un trattamento protratto con Trasitensin non deve essere sospeso bruscamente ma gradatamente, poichè la brusca sospensione del preparato può, soprattutto nei pazienti coronaropatici, indurre un aggravamento improvviso del quadro clinico.

Nel corso di un trattamento con betabloccanti non deve essere somministrato un calcio antagonista tipo verapamile, a causa del rischio di provocare un arresto cardiocircolatorio.

Occorre informare i pazienti diabetici, specie se insulino-dipendenti, del fatto che i betabloccanti possono mascherare i sintomi di ipoglicemia. Inoltre, in

pazienti rimasti a digiuno per un certo periodo di tempo, l'ipoglicemia può aumentare o i suoi sintomi possono essere mascherati.

I betabloccanti possono inoltre mascherare i sintomi di una crisi tireotossica o aggravare quelli di preesistenti turbe vascolari periferiche (malattia di Raynaud).

Nel caso sia necessario effettuare un intervento chirurgico su un paziente in terapia con betabloccanti si dovrà scegliere un anestetico dotato del minore effetto inotropo negativo possibile; occorre comunque informare l'anestesista della terapia in corso. Se importanti motivi impongono l'interruzione del trattamento con oxprenololo prima dell'intervento, occorre procedere gradualmente alla sospensione che dovrebbe essere completata almeno 48 ore prima dell'induzione dell'anestesia.

Clortalidone

Il basso dosaggio di clortalidone (20 mg) presente nel Trasitensin non determina eccessive perdite di potassio. Tuttavia, con l'assunzione prolungata di tiazidici e di diuretici ad essi correlati, si possono verificare squilibri del bilancio elettrolitico plasmatico.

Poichè l'escrezione di elettroliti viene aumentata, si dovrebbe evitare una dieta eccessivamente povera di sali. Per assicurare l'omeostasi potassica nel corso di una terapia protratta con clortalidone è in genere sufficiente adottare una dieta ricca di frutta e di verdura. In particolare in corso di trattamento con dosaggi relativamente elevati, è opportuno determinare periodicamente il quadro elettrolitico plasmatico, specialmente nei pazienti digitalizzati. Se compaiono segni di ipopotassiemia quali secchezza delle fauci, sete, astenia, sonnolenza, crampi muscolari, ipotensione, oliguria, nausea, vomito, tachicardia, aritmie cardiache o corrispondenti segni ECGgrafici o in caso di ulteriore perdita di potassio (dovuta a vomito, diarrea, malnutrizione, nefrosi, cirrosi epatica, iperaldosteronismo o a trattamento con ACTH o corticosteroidi) sarà necessario somministrare un'adeguata dose supplementare di potassio sotto attenta sorveglianza.

Durante il trattamento con clortalidone sono stati osservati rari casi di iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, astenia, disorientamento progressivo, apatia).

E' opportuna una certa cautela nell'uso del farmaco in soggetti con nefropatia ed epatopatie anche per la possibilità di provocare, come tutti i diuretici, iperazotemia, accumulo e coma epatico.

Particolare prudenza si richiede nel trattare pazienti diabetici o iperuricemici, poichè con l'uso di diuretici si può verificare un aumento della glicemia o dell'uricemia; il trattamento può evidenziare una predisposizione al diabete o alla gotta in soggetti altrimenti normali.

Pazienti in trattamento con dosi relativamente alte possono sviluppare ipomagnesiemia, accompagnata da manifestazioni e sintomi quali irritabilità, spasmi muscolari e aritmie cardiache.

I pazienti anziani, specialmente se affetti da malattie croniche, e quelli con cirrosi epatica sono più predisposti a disturbi regolatori del bilancio idroelettrolitico, pertanto è opportuno controllarne gli elettroliti plasmatici a intervalli più ravvicinati.

Per quanto raramente, reazioni di ipersensibilità possono verificarsi specialmente negli allergopatici.

I diuretici tiazidici diminuiscono la reattività arteriosa alla noradrenalina, mentre il loro effetto ipotensivo aumenta nei simpatectomizzati. In pazienti con iperlipidemia i valori serici dei lipidi dovrebbero essere regolarmente controllati; in caso di innalzamento di tali valori si dovrebbe sospendere la terapia.

Tenere fuori della portata e dalla vista dei bambini.

Trasitensin contiene lattosio e saccarosio, quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

9 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'effetto antipertensivo di Trasitensin è potenziato dalla contemporanea assunzione di altri antipertensivi.

L'effetto ipoglicemico dell'insulina o degli antidiabetici orali (sulfaniluree) può essere potenziato.

In corso di trattamento associato con antidiabetici occorre sorvegliare attentamente il metabolismo glicidico e può rendersi necessario un riaggiustamento del dosaggio dei farmaci ipoglicemizzanti.

In caso di contemporaneo trattamento con alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei (p.es. indometacina) è stata osservata una diminuzione dell'effetto antipertensivo e, in casi isolati e in pazienti predisposti, un peggioramento della funzionalità renale.

Inoltre possono verificarsi le seguenti interazioni con i singoli componenti.

Oxprenololo

L'azione depressiva centrale di alcool, analgesici, antistaminici e farmaci psicoattivi (antidepressivi triciclici) viene potenziata.

Occorre porre particolare cautela alla somministrazione contemporanea di oxprenololo e di calcioantagonisti e/o antiaritmici, a causa della possibile comparsa di effetti additivi; in particolare l'oxprenololo non va associato a verapamile, in quanto tale associazione può dar luogo a ipotensione, aritmie

cardiache e arresto cardiaco.

I betabloccanti possono potenziare gli effetti inotropo e dromotropo negativi di farmaci antiaritmici (chinidinici e amiodarone).

L'adrenalina o altre sostanze ad azione simpaticomimetica (p.es. quelle contenute in antitosse o gocce nasali od oculari) possono causare reazioni ipertensive in caso di trattamento con oxprenololo ed altri betabloccanti non cardioselettivi.

Qualora sia necessario interrompere una terapia concomitante con clonidina, occorre sospendere la somministrazione del beta-bloccante parecchi giorni prima di quella della clonidina.

Poichè la cimetidina aumenta la biodisponibilità dei betabloccanti che sono metabolizzati principalmente nel fegato, l'effetto dell'oxprenololo può essere potenziato dalla somministrazione contemporanea di cimetidina.

I pazienti in trattamento con farmaci che depletano i depositi catecolaminici (p.es. reserpina, guanetidina) devono essere attentamente sorvegliati in caso di assunzione contemporanea di betabloccanti.

L'oxprenololo non va somministrato durante o nelle due settimane successive a terapia con farmaci IMAO.

In pazienti predisposti, trattati contemporaneamente con ergotaminici e betabloccanti, sono stati segnalati disturbi del circolo periferico.

I betabloccanti possono aumentare l'effetto cardiodepressivo degli anestetici per inalazione.

Clortalidone

Poichè i diuretici aumentano i livelli plasmatici di litio, occorre prudenza nel trattare pazienti in terapia con litio e clortalidone. Nei soggetti in cui il litio ha indotto poliuria, i diuretici possono esplicitare un effetto antidiuretico paradossale.

I diuretici potenziano l'azione dei derivati del curaro. L'effetto ipopotassiemico del clortalidone può essere aumentato da corticosteroidi, ACTH, anfotericina e carbenoxolone.

La presenza di ipopotassiemia o ipomagnesiemia favorisce la comparsa di aritmie cardiache indotte da digitale.

10 Gravidanza e allattamento

Per la presenza di clortalidone Trasitensin non deve essere usato durante la gravidanza.

Poichè le sostanze attive di Trasitensin passano nel latte materno è necessario sospendere o la somministrazione del farmaco o l'allattamento.

11 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

In alcuni soggetti il beta-bloccante contenuto nel Trasitensin può influire

negativamente sulle capacità di reazione del paziente (specialmente nel traffico stradale o nell'uso di macchinari), particolarmente in caso di assunzione contemporanea di alcolici.

12 Effetti indesiderati

Grazie ai bassi dosaggi delle sostanze attive presenti nel Trasitensin, se viene seguita la posologia raccomandata, le reazioni secondarie hanno incidenza lieve. Tuttavia possono verificarsi, specie all'inizio del trattamento, disturbi gastrointestinali quali perdita dell'appetito, nausea, vomito, flatulenza, diarrea o stipsi, dolore epigastrico.

Possono inoltre comparire stanchezza, vertigini, cefalea, parestesie, disturbi del sonno, ipotensione, reazioni posturali e disturbi del ritmo cardiaco. Questi effetti sono di lieve entità e raramente richiedono una temporanea riduzione del dosaggio.

In rari casi sono stati segnalati: alterazioni del quadro ematico (anemia, leucopenia, trombocitopenia con o senza porpora, agranulocitosi, eosinofilia) ed occasionalmente, reazioni di ipersensibilità (p.es.: orticaria, prurito e arrossamento cutaneo), elevati livelli plasmatici degli enzimi epatici, impotenza e perdita della libido.

L'occasionale comparsa di broncospasmo o di ipotensione ortostatica impongono l'interruzione del trattamento e, se necessario, l'istituzione di terapia adeguata. L'ipotensione arteriosa può essere facilitata dalla contemporanea associazione di alcool, barbiturici, narcotici.

Si possono inoltre verificare i seguenti effetti collaterali specificamente attribuibili ai singoli componenti:

Oxprenololo

Insufficienza cardiaca, bradicardia, disturbi di conduzione A-V; grazie all'attività simpaticomimetica intrinseca (ISA) dell'oxprenololo, questi effetti secondari sono rari. Disturbi circolatori periferici (sensazione di freddo e formicolio alle estremità), fenomeno di Raynaud, dispnea, broncospasmo (di rara comparsa se controindicazioni e precauzioni vengono osservate).

Secchezza della mucosa orale, cheratocongintivite. In casi eccezionali con l'uso di betabloccanti sono stati anche riferiti sintomi più gravi a carico del SNC con sonnolenza, depressione mentale, sindrome confusionale, turbe della memoria, catatonìa reversibile.

Clortalidone

Ipopotassiemia, iposodiemia, ipomagnesiemia; in casi isolati alcalosi ipocloremica e ipercalcemia. Se compare ipercalcemia, è necessario verificarne la causa (p.es. possibilità di iperparatiroidismo). Fotosensibilizzazione, angioiti necrotizzanti.

In rari casi: colostasi intraepatica, ittero. Pancreatite. Iperuricemia, iperglicemia, glicosuria o aggravamento di uno stato diabetico; iperlipemia soprattutto in seguito a dosaggi elevati.

In casi isolati: idiosincrasia (edema polmonare). Disturbi della vista. Agitazione. Spasmi muscolari.

13 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Poichè non si sono finora verificati casi di avvelenamento dovuto a sovradosaggio di Trasitensin, le informazioni disponibili riguardano solo i singoli componenti l'associazione.

Il sovradosaggio di oxprenololo può causare marcata ipotensione, bradicardia, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno o anche arresto cardiaco. Inoltre possono comparire dispnea, broncospasmo, vomito, alterazione della coscienza e convulsioni generalizzate.

In caso di sovradosaggio di clortalidone si possono manifestare: sensazione di debolezza, vertigini, nausea, sonnolenza, ipovolemia, ipotensione e disturbi elettrolitici associati ad aritmie cardiache e spasmi muscolari.

Trattamento

Induzione di vomito o lavanda gastrica.

In caso di ipotensione porre il paziente in posizione idonea, somministrare plasma artificiale ed elettroliti; se necessario impiegare sostanze vasoattive, con prudenza.

In caso di bradicardia e insufficienza cardiaca : somministrare 0,5-2 mg di atropina solfato i.v. e, in caso di risposta insufficiente, farmaci beta-recettori stimolanti (25 mcg di isoprenalina o 0,5 mg di orciprenalina, lentamente endovena).

Come ulteriori misure, somministrare 1-5 (o 10) mg di glucagone o applicare un pacemaker provvisorio.

In caso di grave ostruzione bronchiale somministrare un beta₂-stimolante (p.es.salbutamolo) o aminofillina i.v.

In caso di convulsioni somministrare diazepam lentamente i.v.

14 Proprietà farmacologiche

15 Proprietà farmacodinamiche

Trasitensin contiene due composti con attività ipotensiva complementare, avendo distinti siti d'azione a livello del sistema cardiovascolare.

L'oxprenololo è un betabloccante lipofilo, non selettivo, dotato di attività simpaticomimetica intrinseca.

La buona tollerabilità dell'oxprenololo è ulteriormente migliorata dalla

speciale formulazione farmaceutica a rilascio prolungato che garantisce una riduzione dei picchi di concentrazione plasmatica ed una durata d'azione prolungata.

Il clortalidone inibisce il riassorbimento attivo di sodio principalmente a livello del tubulo distale, aumentando così l'escrezione di sodio, cloro e acqua. L'escrezione renale di potassio e magnesio aumentano in misura dose-dipendente, mentre aumenta il riassorbimento di calcio.

Il rilascio di clortalidone dalla compressa è normale in quanto il farmaco ha di per sé un inizio d'azione graduale e un effetto che perdura fino a tre giorni.

Dati clinici

Nel trattamento dell'ipertensione arteriosa i vantaggi di una associazione fissa diuretico-betabloccante sono molteplici.

L'associazione infatti:

- comporta un dosaggio inferiore dei singoli componenti, a vantaggio della tollerabilità;
- migliora l'aderenza dei pazienti alla terapia;
- permette di bilanciare gli effetti indesiderati dei singoli componenti: il clortalidone causa perdita urinaria di sodio e di liquidi, cui consegue un rapido e moderato abbassamento dei valori pressori e quindi un aumento riflesso del tono del sistema nervoso simpatico, mentre l'oxprenololo blocca gli effetti ipercinetici indotti da tale iperattività simpatica, che potrebbero limitare l'efficacia ipotensiva, e sovrappone all'effetto immediato del diuretico un'azione antipertensiva graduale e progressiva.

Il clortalidone evita la ritenzione idro-sodica che raramente può essere causata dal betabloccante usato da solo.

L'oxprenololo mediante inibizione della sintesi di renina e di aldosterone, può evitare l'ipopotassiemia indotta dal clortalidone.

16 Proprietà farmacocinetiche

Grazie alla particolare formulazione galenica delle compresse, il clortalidone viene rilasciato rapidamente, mentre l'oxprenololo viene liberato dalla matrice della compressa in un tempo relativamente lungo. Una volta terminata la liberazione della sostanza attiva, la parte insolubile della matrice viene eliminata con le feci.

L'oxprenololo viene completamente assorbito dal tratto gastroenterico, ha una biodisponibilità del 20-70%, e raggiunge concentrazioni plasmatiche di picco dopo circa tre ore.

Il legame con le proteine plasmatiche è di circa l'80%; l'eliminazione è prevalentemente urinaria, sotto forma di metaboliti inattivi. Il farmaco non tende ad accumularsi dopo somministrazioni prolungate. L'oxprenololo

attraversa la barriera placentare; le concentrazioni nel latte materno raggiungono circa il 30% di quelle plasmatiche.

Il clortalidone è assorbito rapidamente, ha una biodisponibilità del 65%, raggiunge concentrazioni plasmatiche di picco dopo circa 12 ore dalla somministrazione e si lega preferenzialmente alle proteine eritrocitarie (98-99%). L'emivita è di circa 50 ore e l'eliminazione è prevalentemente urinaria.

17 Dati preclinici di sicurezza

DL₅₀ topo p.o.: 504 (mg/kg) oxprenololo; 629 (mg/kg) clortalidone
ratto p.o.: 759 (mg/kg) oxprenololo; 93,6 (mg/kg) clortalidone

18 Informazioni farmaceutiche

19 Lista degli eccipienti

Amido di mais pregelatinizzato; magnesio stearato; lattosio; calcio fosfato bibasico; calcio stearato; dispersione di poliacrilato al 30%; olio di ricino idrogenato; cellulosa microcristallina; polietilenglicole 8000; povidone; saccarosio; silice precipitata; talco; titanio biossido; ferro ossido giallo; metilidrossipropilcellulosa; idrossipropilcellulosa.

20 Incompatibilità

Nessuna nota.

21 Validità

5 anni

22 Speciali precauzioni per la conservazione.

Conservare a temperatura non superiore a 25° C.

23 Natura e capacità del contenitore

Blister PVC atossico
Astuccio da 30 compresse

6.6. Istruzioni per l'uso

Nessuna

24 Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene (PV)

25 Numero dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

AIC n.: 023376015

9. Data di prima autorizzazione/Rinnovo dell'autorizzazione

Prima autorizzazione: 18.5.1981; rinnovo: 1.6.2010

10. Data di (parziale) revisione del testo

Giugno 2010

Agenzia Italiana del Farmaco