

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale
TRANDIUR 200 mg + 20 mg compresse rivestite con film

2. Composizione qualitativa e quantitativa
1 compressa contiene:
principi attivi:
Labetalolo cloridrato 200 mg
Clortalidone 20 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1

3. Forma farmaceutica
Compresse rivestite con film.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il labetalolo è caratterizzato da una azione di blocco dei recettori alfa e beta adrenergici.

Il clortalidone, diuretico derivato dall'isoindolina, è caratterizzato da un prolungato effetto saluretico.

La somministrazione in associazione del labetalolo e del clortalidone integra e potenzia l'effetto antiipertensivo dei due componenti, consentendo di ottenere, a dosi minori dei singoli principi attivi, gli stessi risultati terapeutici riscontrabili con l'impiego di dosaggi pieni dei due componenti somministrati da soli. Da ciò consegue un'eccellente tollerabilità del Trandiur.

Il Trandiur compresse è indicato nel trattamento orale degli stati ipertensivi essenziali e secondari di ogni grado.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti:

Si consiglia di iniziare, in base alla gravità dello stato ipertensivo, con un dosaggio di 110 o 220 mg al giorno in una o due somministrazioni: la maggior parte dei pazienti risponde in modo soddisfacente già dalla prima settimana di terapia.

Questa dose può essere successivamente aumentata a 330 o 440 mg al giorno in rapporto all'effetto antiipertensivo ottenuto. Nei casi più resistenti la dose può essere aumentata fino a 660 mg al giorno.

Anziani:

Nei pazienti anziani la posologia deve essere ridotta data la loro maggiore suscettibilità agli effetti indesiderati dei diuretici.

Bambini:

Non è raccomandato l'uso in età pediatrica.

Evitare la sospensione brusca del trattamento con Trandiur ma ridurre gradualmente la dose

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, ad altri derivati sulfonamidici, o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Blocco-atrio ventricolare di secondo o terzo grado, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno ed altre condizioni associate ad ipotensione severa o protratta, bradicardia marcata, grave insufficienza epatica o renale, acidosi diabetica, gotta manifesta, ipersensibilità individuale accertata verso labetalolo, clortalidone o altri derivati sulfonamidici, allattamento, trattamento concomitante con carbonato di litio, ipercalcemia, morbo di Addison. Asma bronchiale e broncopneumopatie ostruttive.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'impiego

Asma e broncospasmo

I beta-bloccanti, anche quelli cardioselettivi, non devono venire impiegati nei pazienti asmatici o con precedenti anamnestici di broncostrizione, tranne nel caso in cui non sia possibile un trattamento alternativo. In questi casi deve essere valutato attentamente il rischio di indurre broncospasmo e devono essere prese adeguate precauzioni.

L'eventuale comparsa di broncospasmo può essere dominata facendo ricorso a broncodilatatori selettivi per via inalatoria (a dosaggi eventualmente maggiori di quelli abituali nell'asma). Nel caso fosse richiesto un ulteriore trattamento, si raccomanda di somministrare 1 mg di atropina per via endovenosa. In caso di mancata risoluzione del broncospasmo occorre interrompere il trattamento.

Cardiopatie

In caso di insufficienza cardiaca, il trattamento può essere attuato solo quando l'insufficienza sia perfettamente compensata e controllata. Quando l'ipertensione è associata ad uno stato anginoso, l'improvvisa sospensione del trattamento potrebbe provocare un attacco di angina pectoris; si consiglia pertanto, in questi casi, una graduale sospensione della terapia.

Danno epatico

Vi sono state segnalazioni di grave danno epatico, associato alla terapia con labetalolo a breve e lungo termine.

Alla comparsa dei primi sintomi di disfunzione epatica devono essere effettuati appropriati test di laboratorio. Qualora i risultati evidenzino la presenza di danno epatico o in presenza di ittero, il trattamento deve essere interrotto definitivamente.

Pazienti diabetici o iperuricemici

Il clortalidone contenuto nel Trandiur può alterare il metabolismo glucidico e dell'acido urico, sia nei soggetti normali che diabetici o iperuricemici. Tali alterazioni sono generalmente reversibili con la cessazione della terapia. Nei pazienti diabetici il trattamento va fatto con cautela, evitando dosi elevate ed adeguando, se necessario, la posologia dei farmaci ipoglicemizzanti. Modesti aumenti dell'uricemia non richiedono necessariamente la sospensione della terapia con Trandiur.

Nel caso in cui i livelli di acido urico permangono elevati, si può ricorrere all'impiego di allapurinolo e di agenti uricosurici.

Durante trattamento prolungato con Trandiur è consigliabile pertanto effettuare controlli periodici della glicemia e della uricemia.

Pazienti con ipocaliemia

Va posta attenzione a pazienti con ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia ed ipokaliemia; quest'ultima può essere aggravata dalla terapia digitalica. Sono ad alto rischio di deplezione potassica pazienti in terapia steroidea, pazienti affetti da cirrosi epatica o da malattie gastrointestinali associate a diarrea e vomito.

Per assicurare l'omeostasi potassica, nel corso di una terapia protratta con il Trandiur è in genere sufficiente adottare un dieta ricca di frutta e verdura. Qualora si rendesse necessario il ricorso ad una terapia sostitutiva, si raccomanda la somministrazione giornaliera di 2 - 6 g di cloruro di potassio. Nei trattamenti protratti con Trandiur non è opportuno osservare una severa dieta iposodica.

Un'eventuale ipokaliemia indotta dal saluretico può aumentare i fenomeni tossici legati ai digitalici. Durante trattamento prolungato con Trandiur è consigliabile pertanto effettuare controlli periodici degli elettroliti sierici.

Sintomi di ipotensione posturale possono comparire nel caso di dosi di attacco troppo elevate e se si aumenta il dosaggio troppo rapidamente. L'ipotensione ortostatica può essere aggravata dalla contemporanea assunzione di alcool, barbiturici e narcotici. Se l'ipotensione posturale non regredisce, è necessario interrompere il trattamento.

Con l'uso di farmaci beta-bloccanti si sono verificate eruzioni cutanee e/o secchezza degli occhi. L'incidenza riportata è bassa e nella maggior parte dei casi i sintomi sono scomparsi con la sospensione del trattamento. Se una qualsiasi di queste reazioni non è altrimenti spiegabile dovrebbe essere presa in considerazione la graduale interruzione della somministrazione del farmaco.

La presenza di labetalolo può interferire con la determinazione analitica di sostanze fluorescenti, comprese le catecolamine.

Il medicinale contiene lattosio non è quindi adatto per i soggetti con deficit di Lapp lattasi, garattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni controindicate: evitare l'associazione con calcio antagonisti del tipo del verapamil poiché può indurre ipotensione grave, disturbi della conduzione e scompenso cardiaco.

Associazioni che richiedono precauzioni particolari o un aggiustamento del dosaggio:

Antiarritmici di classe I (disopiramide, chinidina) e amiodarone - possono potenziare gli effetti sul tempo di conduzione atriale e di depressione della funzione miocardica.

Anestetici – possono aumentare il rischio di ipotensione . L'anestesista deve essere informato del trattamento in corso con Trandiur.

Antidepressivi – aumento del rischio di ipotensione ortostatica e di tremori con i triciclici e aumento dell'effetto ipotensivo con inibitori delle monoamminossidasi (IMAO)

Altri:

La cimetidina può aumentare la biodisponibilità del labetalolo per os; pertanto in questi casi il dosaggio di labetalolo va ridotto. L'assunzione di alcool possono aumentare l'effetto ipotensivo del farmaco.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non esistono dati adeguati sulla sicurezza d'uso di Trandiur nelle donne in gravidanza. Pertanto si consiglia di evitare l'uso.

Allattamento

Labetalolo e clortalidone sono secreti nel latte, pertanto il farmaco non deve essere somministrato durante il periodo di allattamento.

4.7 Effetti sulla guida e sull'uso di macchinari

Dal momento che labetalolo può provocare vertigini e sonnolenza, i pazienti devono essere informati che occorre cautela nel guidare veicoli e nel fare uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi riportati sono elencati di seguito , per classe di apparato. Rari indica una frequenza < 0,1%.

- Disturbi del sangue e del sistema linfatico.

Rari: alterazioni della crasi ematica

- Disturbi del Metabolismo e Nutrizione

Iperuricemia

- Disturbi psichiatrici

depressione, sogni vividi

- Disturbi del sistema nervoso

Tremori, vertigini, cefalea, letargia, sonnolenza, astenia, parestesie, formicolii al cuoio capelluto

- Disturbi oculari.

Secchezza degli occhi con irritazione, disturbi della visione

- Disturbi cardiaci

bradicardia, aritmie, blocco cardiaco

- Disturbi vascolari

Ipotensione posturale

Rari: edema malleolare

- Disturbi respiratori, toracici e mediastinici.

Secchezza della mucosa nasale

Rari: broncospasmo

- Disturbi gastrointestinali.

dolore epigastrico, nausea, vomito, diarrea.

Rari: pancreatite

- Disturbi epato-biliari

Aumento dei tests di funzionalità epatica, epatite, ittero, necrosi epatica.

- Disturbi cutanei e sottocutanei

esantema, fenomeni di fotosensibilizzazione, porpora, angiopatia necrotizzante, sindrome di Stevens-Johnson

- Disturbi muscolo-scheletrici, connettivali ed ossei

crampi

- Disturbi renali ed urinari

Oliguria, ritenzione urinaria acuta, mancata eiaculazione

- Disturbi generali

Reazioni di ipersensibilità: Rash, prurito, angioedema, dispnea, eruzioni lichenoidi

Rari: lupus eritematosus sistemico, febbre, miopatia tossica

Altri: sudorazioni

- Indagini diagnostiche

Positività anticorpi anti-nucleo

Gli effetti collaterali sono in genere più frequenti nel corso del primo mese di trattamento. Sintomi di ipotensione posturale possono comparire nel caso di dosi di attacco troppo elevate e se si aumenta il dosaggio troppo rapidamente. Con l'uso di tiazidici sono state riportate alterazioni cutanee di vario tipo quali porpora, fotosensibilizzazione, esantema e, in rarissimi casi, angioite necrotizzante e sindrome di Stevens-Johnson.

4.9 Sovradosaggio

L'iperdosaggio da clortalidone può causare nausea, astenia ed alterazioni dell'equilibrio elettrolitico. E' essenziale una terapia di supporto per ripristinare la volemia e l'equilibrio elettrolitico.

In caso di iperdosaggio da labetalolo cloridrato ci si dovrebbe attendere intensi effetti cardiovascolari, per esempio ipotensione accentuata sensibile ai cambiamenti posturali e, in qualche caso, bradicardia.

I pazienti devono essere posti in posizione supina se necessario a gambe rialzate per migliorare la circolazione cerebrale. Consigliabili la lavanda gastrica e la provocazione del vomito fino a poche ore dopo l'ingestione del farmaco; vanno somministrati glicosidi cardioattivi e diuretici per fronteggiare l'insufficienza cardiaca ed un broncodilatatore selettivo per via inalatoria contro il broncospasmo.

Per fronteggiare la bradicardia deve essere somministrata atropina, alla dose di 0,25 - 3 mg per via endovenosa.

Per favorire la ripresa della funzione cardiocircolatoria, sarebbe preferibile ricorrere alla noradrenalina per via endovenosa anziché all'isoprenalina. La dose iniziale di noradrenalina consigliata è 5 -10 mcg per via e.v. da ripetersi, se necessario, in base alla risposta.

In alternativa la noradrenalina può essere somministrata per infusione ad una velocità di 5 mcg al minuto fino al raggiungimento di una risposta soddisfacente.

Nel caso di iperdosaggio grave è da preferirsi il glucagone endovena: un bolo iniziale di 5 -10 mg in soluzione fisiologica o con destrosio, eventualmente seguito da un'infusione a 5 mg/ora. In taluni casi può essere necessaria l'elettrostimolazione. E' stata segnalata insufficienza renale con oliguria a seguito di iperdosaggio massivo da labetalolo assunto per via orale, in un caso l'aggravamento dell'insufficienza renale è stato attribuito alla dopamina somministrata per il trattamento dell'ipotensione.

L'emodialisi rimuove dal circolo meno dell'1% del labetalolo cloridrato.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo Farmacoterapeutico: alfa e beta-bloccante ed altri diuretici.

Codice ATC: C07CG.

Meccanismo d'azione: Trandiur è un'associazione fissa di un farmaco che blocca gli adrenorecettori periferici e di un diuretico tiazidico che inibisce il riassorbimento del sodio nel tubulo distale.

Effetti farmacodinamici: Il blocco degli alfa-adrenorecettori arteriolarli comporta la riduzione delle resistenze vascolari periferiche. L'attività beta-bloccante protegge il cuore dell'azione simpatica riflessa, normalmente indotta dalla vasodilatazione periferica. La diuresi indotta dal clortalidone riduce la pressione arteriosa. Il betabloccante riduce la tendenza del diuretico a dare ipocaliemia. L'associazione consente di ridurre la dose dei singoli componenti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le ricerche effettuate hanno dimostrato che il labetalolo e il clortalidone non modificano i rispettivi profili farmacocinetici, quando somministrati in associazione.

Assorbimento e distribuzione

Nell'uomo, dopo somministrazione di labetalolo 200 mg e di Trandiur 200 + 20 mg per os, l'emivita sierica del labetalolo risulta di 6,06 e rispettivamente di 5,45 ore. Le concentrazioni ematiche medie determinate nell'intervallo di 8 ore non mostrano differenze significative.

Metabolismo ed escrezione

Durante un'intervallo di 96 ore il clortalidone viene escreto nelle urine in quantità leggermente inferiore, quando è somministrato in associazione (Trandiur 200+20 mg), che non quando è somministrato da solo

(clortalidone 20 mg). Tuttavia non vi è differenza significativa nei valori medi dell'emivita (circa 48 e 54 ore rispettivamente).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica data la vasta esperienza acquisita con l'uso di labetalolo e clortalidone nell'uomo.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, lattosio, magnesio stearato, titanio diossido, sodio stearato, silice colloidale, povidone, talco, eudragit, glicole propilenico, polisorbato 80, macrogol 6000, sodio citrato, caolino.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse in blisters di PVC/alluminio, contenuti in astucci di cartone. Astuccio da 30 compresse rivestite.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

A.I.C. n.: 024742025.

9. Data di prima autorizzazione / rinnovo dell'autorizzazione

19/07/1982/ 2010

10. Data di revisione del testo

Determinazione AIFA del febbraio 2007