

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
TENORETIC 50 mg + 12,5 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:
atenololo 50 mg e clortalidone 12,5 mg.

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA
Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Iperensione arteriosa.

Tenoretic 50 mg + 12,5 mg trova particolare impiego nell'ipertensione lieve-moderata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti (compresi gli anziani)

La maggior parte dei pazienti con ipertensione arteriosa di grado lieve-moderato risponde adeguatamente alla somministrazione di una compressa al giorno di Tenoretic 50 mg + 12,5 mg.

Qualora la risposta non sia considerata soddisfacente, nei pazienti in età adulta è opportuno aumentare il dosaggio utilizzando Tenoretic (atenololo 100 mg e clortalidone 25 mg), mentre nei pazienti anziani è opportuno associare un altro antipertensivo a dosi ridotte, quale un vasodilatatore. I pazienti già in trattamento con altri farmaci antipertensivi possono essere trasferiti direttamente a Tenoretic 50 mg + 12,5 mg, fatta eccezione per i preparati a base di clonidina (vedi anche paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

Insufficienza renale

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

Bambini

Non esistono esperienze cliniche relative all'impiego pediatrico di Tenoretic 50 mg + 12,5 mg; pertanto se ne sconsiglia la somministrazione ai bambini.

4.3 Controindicazioni

Tenoretic 50 mg + 12,5 mg non deve essere somministrato a pazienti con ipersensibilità ai principi attivi, ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico e ad uno qualsiasi degli eccipienti. Tenoretic 50 mg + 12,5 mg, inoltre, non deve essere somministrato in presenza di: bradicardia; shock cardiogeno; ipotensione; acidosi metabolica; gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica; blocco atrioventricolare di 2° e 3° grado; malattia del nodo del seno; feocromocitoma non trattato; insufficienza cardiaca non controllata da una terapia adeguata, gravi epatopatie e nefropatie; gotta manifesta. Tenoretic 50 mg + 12,5 mg non deve essere somministrato durante la gravidanza o l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Atenololo

Sebbene Tenoretic 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 purchè controllata da una terapia adeguata e, con la dovuta cautela, a pazienti con una riserva cardiaca scarsa.

Nei pazienti affetti da angina di Prinzmetal, Tenoretic 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.

Come già indicato nel paragrafo 4.3, Tenoretic 50 mg + 12,5 mg non deve essere somministrato a pazienti affetti da gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica. Durante il suo impiego, in pazienti affetti da disordini vascolari periferici di modesta entità, si può anche verificare un aggravamento di tali disturbi.

Particolare cautela nella somministrazione di Tenoretic 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.

Tenoretic 50 mg + 12,5 mg può modificare la tachicardia indotta da ipoglicemia.

Tenoretic 50 mg + 12,5 mg può mascherare i segni di tireotossicosi.

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.

E' importante non interrompere bruscamente il trattamento con Tenoretic 50 mg + 12,5 mg, specialmente nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica.

Nei pazienti in terapia con Tenoretic 50 mg + 12,5 mg 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.

Nei pazienti asmatici Tenoretic 50 mg + 12,5 mg può indurre un aumento della resistenza delle vie respiratorie; 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. In caso di aumento della resistenza delle vie respiratorie, la somministrazione di Tenoretic 50 mg + 12,5 mg deve essere interrotta e, se necessario, deve essere instaurata una terapia con preparati broncodilatatori (come il salbutamolo).

I beta bloccanti non devono essere associati a terapia con verapamil e diltiazem (vedi anche paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

Clortalidone

Si può verificare ipopotassiemia. 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.

Nei pazienti con insufficienza renale deve essere adottata cautela durante la somministrazione di Tenoretic 50 mg + 12,5 mg (vedere anche paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

Il clortalidone, contenuto nel Tenoretic 50 mg + 12,5 mg, può ridurre la tolleranza al glucosio e quindi rendere manifesta una malattia diabetica latente o aggravarla se già conclamata. E' necessario porre particolare attenzione nei pazienti con predisposizione nota al diabete mellito.

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. Tenoretic è comunque controindicato in presenza di gotta manifesta (vedi paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Tenoretic 50 mg + 12,5 mg non deve essere somministrato a pazienti in terapia con calcio-antagonisti con effetto inotropo negativo (es. verapamil, diltiazem) in quanto questo effetto può essere esacerbato, particolarmente nei

pazienti con insufficiente funzione ventricolare e/o anomalità della conduzione seno-atriale o atrio-ventricolare. Ciò può comportare ipotensione grave, bradicardia e insufficienza cardiaca. Né i beta-bloccanti né i calcio-antagonisti dovrebbero essere somministrati per via endovenosa nelle 48 ore successive alla sospensione di uno di questi farmaci prima di iniziare l'altra terapia.

L'uso concomitante con diidropiridine (es. nifedipina) può aumentare il rischio di ipotensione e possono verificarsi casi di insufficienza cardiaca in pazienti con insufficienza cardiaca latente.

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 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 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.

Le preparazioni contenenti litio non devono essere somministrate insieme ai diuretici perchè possono provocare una riduzione della clearance renale.

E' necessario porre particolare cautela nell'uso degli agenti anestetici in pazienti trattati con Tenoretic 50 mg + 12,5 mg. Occorre che l'anestesista sia informato di tale terapia e, in questo caso, deve essere impiegato un agente anestetico con una minima attività inotropica 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.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Tenoretic 50 mg + 12,5 mg non deve essere somministrato durante la gravidanza.

Allattamento

Tenoretic 50 mg + 12,5 mg non deve essere somministrato alle donne che allattano.

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

E' improbabile che Tenoretic 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

Tenoretic 50 mg + 12,5 mg è ben tollerato. 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 ($< 0,01\%$).

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 delle fauci.

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 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 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.

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.

E' 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

mcg/kg/min per infusione endovenosa. La dobutamina, per i suoi effetti inotropi positivi, potrebbe anche essere usata per trattare l'ipotensione e l'insufficienza cardiaca acuta.

E' 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapetica: beta-bloccanti selettivi e diuretici.

Codice ATC: C07CB03

Tenoretic 50 mg + 12,5 mg associa le attività antipertensive di due principi attivi: un beta-bloccante (atenololo) e un diuretico (clortalidone).

L'atenololo è un beta-bloccante beta-1 selettivo (per es. agisce preferenzialmente sui beta-1 recettori adrenergici cardiaci). La selettività diminuisce con l'aumentare della dose.

L'atenololo è privo di attività simpaticomimetica intrinseca e di attività stabilizzante di membrana e, come gli altri beta-bloccanti, possiede effetti inotropi negativi (è quindi controindicato nella insufficienza cardiaca non controllata).

Come con gli altri beta-bloccanti, il meccanismo d'azione di atenololo nel trattamento dell'ipertensione non è chiaro.

E' improbabile che qualsiasi proprietà addizionale ausiliaria posseduta da S(-) atenololo, rispetto alla miscela racemica, dia origine a diversi effetti terapeutici.

Il clortalidone, diuretico monosulfonamidico, aumenta l'eliminazione del sodio e del cloro. La natriuresi è accompagnata da alcune perdite di potassio.

Il meccanismo per cui il clortalidone riduce la pressione arteriosa non è completamente noto, ma può essere correlato all'eliminazione e alla ridistribuzione del sodio.

L'atenololo è efficace e ben tollerato dalla maggior parte delle etnie. I pazienti di razza nera rispondono meglio all'associazione di atenololo e clortalidone, che alla somministrazione di solo atenololo.

E' stata dimostrata la compatibilità dell'associazione di atenololo con i diuretici-tiazidici e la maggior efficacia rispetto ai singoli composti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di atenololo è consistente ma incompleto (circa 40-50%), con picchi di concentrazioni plasmatiche di 2-4 ore dopo la dose.

I livelli ematici di atenololo sono consistenti e soggetti a una lieve variabilità.

Non risulta una significativa metabolizzazione epatica di atenololo e più del 90% di 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, poichè il rene è la principale via di eliminazione.

L'atenololo penetra scarsamente nei tessuti a causa della sua 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'assorbimento di clortalidone dopo somministrazione orale è consistente ma incompleto (circa 60%), con picchi di concentrazioni plasmatiche di circa 12 ore dopo la dose. I livelli ematici di clortalidone sono consistenti e soggetti a una lieve variabilità. L'emivita plasmatica è di circa 50 ore e il rene è la principale via di eliminazione.

La quota di clortalidone legata alle proteine plasmatiche è elevata (circa 75%).

L'associazione di clortalidone e atenololo ha scarsi effetti sul profilo farmacocinetico dei singoli composti.

Tenoretic 50 mg + 12,5 mg è efficace per almeno 24 ore dopo una singola dose orale giornaliera. La semplicità posologica facilita la compliance per la sua accettabilità da parte del paziente.

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 pesante, gelatina, sodio laurilsolfato, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a + 25°C e al riparo da luce e umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC saldato su un supporto semirigido di alluminio.
Confezione da 28 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non è richiesta alcuna precauzione speciale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.
Palazzo Volta, Via F. Sforza - Basiglio (MI).

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione di 28 compresse: A.I.C. n. 024737037

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data A.I.C.: 4.08.1982/Rinnovo: 01.06.2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2008