

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atenolol/Clortalidona Dari Pharma 100 mg/25 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 100 mg de atenolol y 25 mg de clortalidona.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos redondos, blancos, biselados, marcados con una ranura en una de sus caras.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente con atenolol o clortalidona solas.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Adultos

Un comprimido al día. La mayoría de los pacientes hipertensos responde satisfactoriamente a un único comprimido diario de Atenolol/Clortalidona Dari Pharma. El aumento de la dosis puede provocar sólo un ligero descenso adicional de la presión arterial o incluso no tener efecto, por lo que si es necesario se puede añadir otro fármaco antihipertensivo (por ejemplo, un vasodilatador).

##### Pacientes mayores de 65 años

Los betabloqueantes se pueden emplear de forma segura y eficaz en pacientes mayores de 65 años. No obstante, estos pacientes pueden manifestar respuestas impredecibles a los betabloqueantes y son más susceptibles a reacciones adversas, especialmente dolor de cabeza, somnolencia, bradicardia, hipotensión e hipotermia. Debido a esto, la elección de la dosis debe hacerse con cuidado y de forma específica para cada paciente. Los betabloqueantes de primera elección en estos pacientes son los cardioselectivos y con una semivida corta.

##### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Atenolol/Clortalidona Dari Pharma en niños.

##### Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesaria una reducción de la dosis diaria o en la frecuencia de administración debido a que atenolol se elimina fundamentalmente por excreción urinaria.

Se recomiendan las siguientes dosis de atenolol:

Aclaramiento de creatinina	Creatinina sérica	Dosis de atenolol
125-35 (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	70-300 (mcmol/litro)	normal
35-15 (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	300-600 (mcmol/litro)	50 mg/día o 100 mg en días alternos

<15 (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	>600 (mcmol/litro)	50 mg días alternos o 100 mg cada 4 días

Los pacientes sometidos a hemodiálisis recibirán 50 mg tras cada diálisis. La administración se hará en medio hospitalario debido a que pueden ocurrir caídas bruscas de la tensión.

### 4.3. Contraindicaciones

Atenolol/Clortalidona Dari Pharma está contraindicado en pacientes que presenten alguna de las siguientes situaciones:

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- bradicardia
- shock cardiogénico
- hipotensión
- acidosis metabólica
- trastornos graves de la circulación arterial periférica
- fallo grave hepático o renal
- síndrome del seno enfermo
- insuficiencia cardíaca no controlada
- feocromocitoma no tratado
- bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado
- claudicación intermitente
- insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/minuto)

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a su principio activo betabloqueante:

- A pesar de estar contraindicado en la insuficiencia cardíaca no controlada (ver sección 4.3), puede emplearse en pacientes cuyos signos de ésta han sido controlados. Se debe tener precaución en el caso de pacientes cuya reserva cardíaca es escasa.
- Puede aumentar el número y la duración de los ataques de angina de pecho en pacientes con angina de Prinzmetal debido a una vasoconstricción arterial coronaria mediada por un receptor alfa no opuesto. Atenolol es un betabloqueante selectivo beta<sub>1</sub>; por tanto, se puede considerar el empleo de Atenolol/Clortalidona Dari Pharma, aunque debe extremarse la precaución.
- Aunque está contraindicado en trastornos graves de la circulación arterial periférica (ver sección 4.3), Atenolol/Clortalidona Dari Pharma también puede agravar dichos trastornos aunque éstos sean menos graves.
- Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, se debe tener cuidado si se administra a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.
- Puede modificar los signos de advertencia de hipoglucemia como taquicardia, palpitación y sudoración.
- Puede enmascarar los signos vasculares de tirotoxicosis.
- Reducirá la frecuencia cardíaca debido a su acción farmacológica. En los casos infrecuentes, en los que un paciente tratado desarrolle sintomatología atribuible a la baja frecuencia cardíaca, la dosis puede ser reducida.
- En pacientes con feocromocitoma, Atenolol/Clortalidona Dari Pharma podrá administrarse solamente después de que los receptores alfa hayan sido bloqueados. Debe llevarse un control estricto de la presión sanguínea.
- El tratamiento de pacientes con cardiopatía isquémica no deberá interrumpirse de forma brusca.

- Puede provocar una reacción más grave frente a una variedad de alérgenos cuando se administra a pacientes con un historial de reacción anafiláctica a tales alérgenos. Estos pacientes pueden no responder las dosis habituales de adrenalina empleadas en el tratamiento de las reacciones alérgicas.
- Pacientes con enfermedad broncoespástica deberían, en general, no tomar betabloqueantes debido a su efecto sobre las vías respiratorias. Si el uso de Atenolol/Clortalidona Dari Pharma en pacientes con asma o con un historial de enfermedad obstructiva de las vías respiratorias es inevitable, debe tenerse muy en cuenta el riesgo de aparición de broncoespasmos y consecuentemente deben tomarse precauciones. Atenolol es un bloqueante selectivo de receptores beta<sub>1</sub>, aunque esta selectividad no es absoluta. Consecuentemente debe administrarse la menor dosis posible de Atenolol/Clortalidona Dari Pharma y las precauciones deben extremarse. En caso de sufrir un broncoespasmo, debe administrarse una terapia broncodilatadora si fuera necesario y suprimir la terapia con Atenolol/Clortalidona Dari Pharma.
- Debe ejercerse precaución al utilizar agentes anestésicos junto con Atenolol/Clortalidona Dari Pharma (ver sección 4.5)

#### Debido a su principio activo clortalidona:

- Todo paciente tratado con diuréticos debe tener monitorizados sus niveles de fluidos y electrolitos, especialmente en pacientes mayores de 65 años, pacientes con desórdenes gastrointestinales de pérdida de potasio, con dietas bajas en potasio o que tomen glucósidos cardíacos por fallo cardíaco. Es posible que surjan hipopotasemia, hiponatremia e hipomagnesemia. La hipopotasemia puede predisponer a los pacientes en tratamiento con digitálicos, a sufrir arritmias.
- En pacientes con discapacidad hepática o enfermedad hepática degenerativa, puede producirse un coma hepático como consecuencia de alteraciones menores del balance de los fluidos y electrolitos corporales.
- Se puede producir una alteración en la tolerancia a la glucosa y debe prestarse atención si se administra clortalidona a pacientes con una predisposición conocida a la diabetes mellitus.
- Se puede producir hiperuricemia. Habitualmente, sólo se produce un aumento menor en el ácido úrico sérico pero, en casos de elevación prolongada, el empleo concomitante de un agente uricosúrico revertirá dicha hiperuricemia.

#### Uso en deportistas:

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene clortalidona, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Debido al atenolol:

En general, no deben administrarse agentes bloqueantes beta-adrenérgicos junto con anfetaminas, ergotamina y agentes antiarrítmicos del tipo de los anestésicos locales debido a que los agentes betabloqueantes potencian su acción y/o toxicidad.

En pacientes, particularmente con alteración ventricular y/o trastornos en la conducción sino-auricular o aurículo-ventricular, la administración combinada de betabloqueantes y antagonistas de los canales de calcio con efectos inotrópicos negativos (por ejemplo, verapamilo y diltiazem), puede causar una prolongación de dichos efectos, originando hipotensión grave, bradicardia e insuficiencia cardíaca. Por tanto, no se iniciará un tratamiento oral con ninguno de los medicamentos anteriormente citados antes de los 7 días de suspender el tratamiento con el otro. Tampoco se debe administrar vía intravenosa el betabloqueante ni el antagonista de los canales de calcio antes de que hayan transcurrido 48 horas después de interrumpir el tratamiento del uno con el otro.

Los glucósidos digitálicos en asociación con betabloqueantes pueden aumentar el tiempo de conducción aurículo-ventricular.

Puede potenciarse la nefrotoxicidad por el uso de aminoglucósidos.

Los betabloqueantes pueden exacerbar la hipertensión arterial rebote que pueda aparecer por la retirada de clonidina. En caso de que se administre clonidina concomitantemente con betabloqueantes, el tratamiento con estos últimos deberá interrumpirse varios días antes de suspender la terapia con la primera, pero si se realiza una sustitución de clonidina por betabloqueantes, el inicio de la terapia con estos deberá retrasarse varios días después de suspender el tratamiento con clonidina.

Los fármacos antiarrítmicos de clase I (por ejemplo disopiramida, quinidina) y la amiodarona pueden tener un efecto potenciador sobre los tiempos de conducción auricular e inducir un efecto inotrópico negativo.

El empleo concomitante de agentes simpaticomiméticos, como adrenalina, puede contrarrestar el efecto de los betabloqueantes.

El empleo concomitante de fármacos inhibidores de la prostaglandin sintetasa, tales como ibuprofeno e indometacina, puede disminuir los efectos hipotensores de los betabloqueantes.

#### Debido a la clortalidona:

Como sucede con otras tiazidas diuréticas, la clortalidona puede potenciar la supresión de la actividad de la médula ósea causada por la quimioterapia del cáncer y dificultar el control de la diabetes mellitus por medio de la dieta y agentes antidiabéticos orales.

Generalmente, no se administran preparaciones que contengan litio junto con diuréticos ya que éstas pueden reducir su aclaramiento renal.

#### Debido a la combinación de ambos:

Es posible que se disminuya la absorción si se administran a la vez hidróxidos de calcio o aluminio.

La administración paralela de indometacina puede disminuir los efectos hipotensivos de ambos atenolol y clortalidona.

La terapia concomitante con dihidropiridinas (por ejemplo nifedipino), puede aumentar el riesgo de hipotensión y se puede producir insuficiencia cardíaca en pacientes que la presenten de forma latente.

El uso paralelo de baclofeno puede aumentar el efecto antihipertensivo ajustando la dosis apropiadamente.

Se tendrá precaución en la administración de agentes anestésicos junto con Atenolol/Clortalidona Dari Pharma, debiéndose informar al anestésista; éste deberá elegir el anestésico de menor actividad inotrópica negativa posible. El empleo de betabloqueantes con anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión. Se deberían evitar los agentes anestésicos que provoquen depresión miocárdica.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Atenolol atraviesa la barrera placentaria y aparece en el cordón umbilical. No se han realizado estudios sobre el uso de atenolol durante el primer trimestre del embarazo, ante lo cual no se puede excluir la posibilidad de daño fetal. Su administración a mujeres embarazadas para el tratamiento de la hipertensión

arterial leve a moderada en el segundo trimestre del embarazo se ha asociado con retraso en el crecimiento intrauterino y signos de bloqueo fetal. No obstante, este fármaco sí se ha empleado en casos individuales bajo una estrecha supervisión para el tratamiento de la hipertensión arterial durante el tercer trimestre, sin evidencia de daño fetal. El uso de atenolol en mujeres embarazadas o que piensan estarlo requiere que el beneficio esperado justifique los riesgos posibles, en especial durante el primer y segundo trimestre del embarazo.

#### Lactancia

Se produce una acumulación significativa de atenolol en la leche materna; por tanto, se debe prestar atención cuando se administre dicho fármaco a mujeres durante el periodo de lactancia, ya que puede producir signos/síntomas de bloqueo beta (bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria, hipoglucemia) en los lactantes, especialmente en prematuros y lactantes con función renal alterada.

#### Fertilidad

No hay datos relativos al uso de atenolol/clortalidona y fertilidad.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Es improbable que el empleo de este fármaco altere la capacidad de los pacientes para conducir vehículos o utilizar máquinas, sin embargo, se deberá tener en cuenta que, ocasionalmente, se pueden producir mareos o fatiga.

### **4.8. Reacciones adversas**

En estudios clínicos, las reacciones adversas posibles son normalmente atribuidas a las acciones farmacológicas de sus componentes.

Se ha utilizado la terminología siguiente para clasificar la incidencia de reacciones adversas:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10000$  a  $1/1000$ )
- Muy raras ( $< 1/10000$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: Púrpura, trombocitopenia, leucopenia (debida a la clortalidona)

#### Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: Trastornos del sueño del mismo tipo observado con otros betabloqueantes.

Raras: Cambios de humor, pesadillas, confusión, psicosis y alucinaciones.

#### Trastornos del sistema nervioso:

Raras: Mareos, jaqueca, parestesia.

#### Trastornos oculares:

Raras: Sequedad de ojos, trastornos visuales.

#### Trastornos cardiacos:

Frecuentes: Bradicardia.

Raras: Deterioro de la insuficiencia cardíaca, precipitación del bloqueo cardíaco.

Trastornos vasculares:

Frecuente: Extremidades frías.

Rara: Hipotensión postural que puede estar relacionada con un síncope, claudicación intermitente que puede verse incrementada si ya está presente, fenómeno de Raynaud en pacientes susceptibles.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raras: Broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o con historial de episodios asmáticos.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Alteraciones gastrointestinales (incluyendo náuseas, asociadas a la clortalidona).

Raras: Sequedad bucal.

Frecuencia no conocida: Estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares:

Raras: Toxicidad hepática incluyendo colestasis intrahepática, pancreatitis (asociada a la clortalidona)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: Alopecia, psoriasis, exacerbación de la psoriasis, rash o erupciones cutáneas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuencia no conocida: Fatiga muscular y síndrome similar al lupus.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente: Fatiga.

Exploraciones complementarias:

Frecuentes (relacionadas con la clortalidona): Hiperuricemia, hiponatremia, hipopotasemia, alteración de la tolerancia a la glucosa.

Poco frecuentes: Aumento de los niveles de transaminasas.

Muy raras: Se ha observado un incremento en los anticuerpos antinucleares, aunque no está clara su relevancia clínica.

En caso de producirse cualquiera de las reacciones adversas anteriormente descritas, se recomienda no seguir con el tratamiento de Atenolol/Clortalidona Dari Pharma. La interrupción del tratamiento con un betabloqueante no debe hacerse de forma repentina, sino gradual.

#### **4.9. Sobredosis**

Los síntomas de sobredosis pueden incluir bradicardia, hipotensión acompañada de náuseas, insuficiencia cardíaca aguda, broncoespasmo, mareos y trastornos en el balance electrolítico.

El tratamiento general deberá constar de: estrecha vigilancia, lavado gástrico, carbón activado y un laxante para prevenir la absorción del fármaco que aún se encuentre en el tracto gastrointestinal, empleo de plasma o de sustitutos del mismo para tratar la hipotensión y el *shock*. Se puede considerar el uso de hemodiálisis o hemoperfusión.

La excesiva bradicardia puede contrarrestarse con 1-2 mg de atropina intravenosa y/o un marcapasos cardíaco, seguido si fuera necesario, de una dosis en *bolus* de 10 mg de glucagón por vía intravenosa.

Si se requiere, se puede repetir esta operación, o bien, administrar una infusión intravenosa de 1-10 mg/hora de glucagón, dependiendo de la respuesta.

Si no se produjera respuesta al glucagón o si no se dispusiera de este fármaco, se administrará un estimulante beta-adrenérgico como dobutamina 2,5-10 microgramos/kg/minuto por perfusión intravenosa, o isoprenalina 10-25 microgramos en perfusión sin exceder los 5 microgramos/minuto.

La dobutamina, debido a sus efectos inotrópicos positivos, podría usarse para tratar la hipotensión y la insuficiencia cardíaca aguda.

Puede ocurrir que estas dosis no sean adecuadas para revertir los efectos cardíacos del bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos, si la sobredosis ingerida ha sido excesiva.

La dosis de dobutamina o isoprenalina deberá consecuentemente verse incrementada si fuera necesario para conseguir la respuesta adecuada teniendo en cuenta las condiciones clínicas del paciente.

Cualquier riesgo de hipotensión que pueda surgir tras administrar un agonista beta-adrenérgico puede verse reducido mediante el uso de un agente más selectivo, como la dobutamina.

El broncoespasmo normalmente puede contrarrestarse mediante el uso de broncodilatadores.

Una diuresis excesiva se contrarrestará manteniendo el balance normal de líquido y electrolitos.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueadores beta-adrenérgicos (atenolol) asociados con diuréticos.

Código ATC: C07C B03

Atenolol es un antagonista beta-adrenérgico cardiovascular sin acción estabilizadora de membrana ni actividad agonista parcial.

La clortalidona es una tiazida con acción diurética de efecto prolongado.

El atenolol es un bloqueante beta-adrenérgico cardiosselectivo. Ejerce su acción principal a nivel del corazón. Sin actividad simpaticomimética ni estabilizadora de membrana intrínsecas.

Estudios en humanos han demostrado que atenolol atraviesa la barrera hematoencefálica en una cantidad insignificante.

El alivio de los síntomas se debe probablemente a la acción del atenolol sobre la reducción en la frecuencia cardíaca y en la contractilidad miocárdica, es decir, por el efecto inotrópico negativo. Su mecanismo de acción en el tratamiento de la hipertensión no está claro.

Una intervención a tiempo en un infarto cardíaco agudo reduce la magnitud del infarto y reduce la morbilidad.

La clortalidona es un diurético eficaz, capaz de eliminar el 5-10% del sodio filtrado. Como todo diurético tiazídico, inhibe la anhidrasa carbónica y su capacidad de inhibirla es 70 veces más potente que la de la hidroclorotiazida. Por lo tanto, tiene un efecto diurético débil en el túbulo proximal y a grandes dosis la excreción de bicarbonato se ve incrementada.

El mecanismo de acción principal es, como en otros diuréticos tiazídicos, debido a la inhibición de la reabsorción de sodio al principio del túbulo distal (segmento de dilución cortical) lo que dificulta la dilución de la orina pero no su concentración. Los diuréticos tiazídicos también se ha sugerido que podrían causar (I) inhibición de fosfodiesterasa (cf. teofilina), (II) trastorno del metabolismo de las células renales (fosforilación oxidativa) afectando al suministro de energía para el transporte activo de sodio e (III) inhibición de las prostaglandinas. El mecanismo por el cual lleva a cabo estas acciones es inconcluyente.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Atenolol: La absorción tras la administración oral es de un 50%. El pico máximo de concentración sérica se obtiene a las 2-4 horas después de la administración. El atenolol se une en poca proporción a proteínas. Tiene una vida media en plasma de 6-8 horas pero puede llegar hasta 140 horas en caso de trastorno renal grave. No existe metabolización hepática. El 90% del medicamento absorbido se excreta intacto en la orina. El resto se metaboliza por hidroxilación o conjugación con ácido glucurónico, o se excreta en bilis.

Clortalidona: tras la administración oral, se absorbe un 65% del medicamento. Los picos máximos en suero aparecen a las 2-4 horas tras la administración. El 98% de la dosis absorbida se une a la anhidrasa carbónica de los glóbulos rojos. La vida media en plasma es de 50-90 horas. En tratamiento de larga duración, el 30-60% de la dosis se excreta de forma inalterada en orina y hasta un 10% puede excretarse en las heces. No se han identificado metabolitos.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos realizados en perro y rata no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas. Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana (hasta 5 veces la dosis antihipertensiva máxima recomendada de ambos compuestos en humanos), lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Las reacciones observadas fueron cambios menores en la frecuencia cardíaca, presión sanguínea y química urinaria, los cuales se atribuyeron a las propiedades farmacológicas conocidas tanto de atenolol como de clortalidona.

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana (de 5 a 100 veces la dosis antihipertensiva máxima recomendada de ambos compuestos en humanos), lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos pero detectadas en animales (conejos) fueron resorciones embrionarias.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina  
Macrogol 6000



Croscarmelosa sódica  
Estearato magnésico  
Talco  
Sílice coloidal  
Lauril sulfato sódico

## **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito

## **6.3. Periodo de validez**

5 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Tamaño de los envases: 28 y 56 comprimidos, en blisters de PVC-PVDC/Aluminio.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Dari Pharma, S.L.U.  
Gran Via Carles III, 98, piso 10  
08028 Barcelona – España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

56.661

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

01/05/1986

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2015