

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NEATENOL DIU 100mg/5mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido de NEATENOL DIU contiene:

Atenolol .....	100 mg
Bendroflumetiazida.....	5 mg

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos blancos circulares planos con letras en la cara lisa, para administración oral.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

NEATENOL DIU está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes en los que la terapia combinada es adecuada.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Adultos:*

La dosis terapéutica habitual es de un comprimido diario. La mayoría de los pacientes con hipertensión responderán satisfactoriamente a un solo comprimido diario de NEATENOL DIU.

Con el aumento de la dosis se aprecia poco o ningún descenso ulterior de la presión sanguínea y de ser necesario, se puede añadir otro fármaco antihipertensor, tal como un vasodilatador. Algunos pacientes con la tensión arterial controlada pueden responder a la administración de medio comprimido de NEATENOL DIU al día.

Los pacientes bajo otros tratamientos antihipertensivos pueden ser transferidos directamente a NEATENOL DIU, con la excepción de los medicamentos con clonidina (ver sección 4.4., *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

##### *Población pediátrica:*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NEATENOL DIU en niños.

##### *Ancianos:*

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 cefalea, 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.

#### *Insuficiencia renal:*

Se debe reducir la dosis de atenolol en los pacientes que tengan alterada su función renal según el siguiente esquema:

Aclaramiento de creatinina 15-35 mL/min: 50 mg/día ó 100 mg en días alternos.

Aclaramiento de creatinina inferior a 15 mL/min: 50 mg en días alternos ó 100 mg cada 4 días.

Pacientes dializados: 50 mg por vía oral después de cada procedimiento de diálisis. La administración se hará en medio hospitalario, ya que pueden producirse caídas bruscas de la tensión arterial.

#### Forma de administración

Tomar preferiblemente por las mañanas en ayunas.

La interrupción del tratamiento con NEATENOL DIU no debe hacerse de forma repentina, sino gradual.

### **4.3. Contraindicaciones**

NEATENOL DIU 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.
- Hipercalcemia, hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hiperuricemia sintomática.
- Enfermedad de Addison.
- 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 (CICr < 30 ml/minuto).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

- Cardiacas: si bien este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca no tratada (ver sección 4.3., *Contraindicaciones*), puede establecerse el tratamiento cuando la insuficiencia cardíaca haya sido controlada. Como ocurre con todos los beta-bloqueantes, el tratamiento de pacientes con cardiopatía isquémica no debe interrumpirse bruscamente. Puede observarse disminución de la frecuencia cardíaca asociada al uso de este medicamento; en el caso de que esta disminución fuera excesiva a juicio del médico, deberá disminuirse la dosis o instaurar tratamiento alternativo.
- Enfermedad obstructiva de las vías respiratorias: al ser el atenolol un betabloqueante cardioselectivo, no está contraindicado en pacientes con enfermedad obstructiva de las vías respiratorias; sin embargo, es posible que en ciertos casos se produzca un aumento de la resistencia de las vías respiratorias en

pacientes asmáticos. El broncoespasmo se puede controlar mediante broncodilatadores como salbutamol o isoprenalina.

- NEATENOL DIU 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.
- Niveles de potasio: es poco probable que la bendroflumetiazida contenida en este medicamento llegue a provocar una situación de hipocaliemia; sin embargo, se guardarán las debidas precauciones en pacientes digitalizados, en los que sigan dietas bajas en potasio o en caso de complicaciones gastrointestinales que cursen con pérdida de potasio.
- Niveles de ácido úrico: en casos de elevación prolongada del ácido úrico sérico, el uso conjunto de un agente uricosúrico resolverá la hiperuricemia.
- Feocromocitoma: en estos pacientes, NEATENOL DIU podrá administrarse solamente después de que los receptores alfa hayan sido bloqueados. Debe llevarse un control estricto de la presión sanguínea.
- Diabetes: la bendroflumetiazida puede disminuir la tolerancia a la glucosa. Durante los tratamientos prolongados se deben realizar pruebas periódicas de glucosuria. Los beta-bloqueantes pueden enmascarar los primeros síntomas de una reacción hipoglucémica.
- Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal grave puede ser necesaria la reducción de la dosis diaria o de la frecuencia de administración (ver sección 4.2., *Posología y formas de administración*).
- Anestesia: en caso de que se decida suspender el medicamento antes de una intervención quirúrgica, la retirada tendrá que hacerse 48 horas antes de la misma. Si, por el contrario, se continúa la medicación, deberá tenerse especial cuidado con anestésicos como ciclopropano, tricloroetileno o éter. En caso de aparecer predominio de acción vagal, puede corregirse con atropina (1-2 mg por vía intravenosa).
- Terapia simultánea con clonidina: si se instaura un tratamiento combinado, la clonidina no debe ser retirada hasta varios días después de la suspensión de este medicamento. En todos los tratamientos con clonidina, debe tenerse presente la posible potenciación del efecto bradicardizante.

- Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y producir una elevación leve y transitoria del calcio en suero. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de hiperparatiroidismo subclínico. Antes de realizar las pruebas de función paratiroidea se debe interrumpir el tratamiento con tiazidas.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

- Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado.
- Uso en deportistas: Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene atenolol y bendroflumetiazida, que pueden producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

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

- *Alopurinol*: la bendroflumetiazida puede antagonizar la acción del alopurinol y causar retención renal de uratos, por lo que se recomienda precaución cuando se utilice esta combinación.
- *Anfetaminas, ergotamina y agentes antiarrítmicos del tipo de los anestésicos locales*: en general, no deben administrarse agentes bloqueantes beta-adrenérgicos junto con amfetaminas, ergotamina y agentes antiarrítmicos del tipo de los anestésicos locales debido a que los agentes betabloqueantes potencian su acción y/o toxicidad.
- *Antagonistas de los canales del calcio y vasodilatadores periféricos*: 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. Asimismo, el efecto hipotensor de los antagonistas de los canales

del calcio y de la moxisilita puede aumentar cuando se administran concomitantemente con bendroflumetiazida.

- *Antiarrítmicos*: 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. Asimismo, la cardiotoxicidad de la disopiramida, amiodarona, flecainida y quinidina aumentaría si se produjera hipopotasemia secundaria a la administración de bendroflumetiazida. Las acciones de la lidocaína y mexiletina son antagonizadas por la hipopotasemia.
- *Aminoglucósidos*: puede potenciarse la nefrotoxicidad por el uso de aminoglucósidos.
- *Antagonistas hormonales*: existe un riesgo aumentado de hiponatremia con el uso concomitante de bendroflumetiazida y aminoglutetamida. La bendroflumetiazida puede elevar el riesgo de hipercalcemia cuando se administra junto con toremifeno.
- *Antidepresivos*: existe un riesgo aumentado de hipotensión postural si la bendroflumetiazida se administra con antidepresivos tricíclicos. El uso concomitante con inhibidores de la MAO puede resultar en un aumento del efecto hipotensor.
- *Antidiabéticos*: la bendroflumetiazida antagoniza los efectos hipoglucemiantes de las sulfonilureas, pudiendo llevar a una pérdida potencial del control de la diabetes.
- *Antiepilépticos*: existe un riesgo aumentado de hiponatremia cuando se utilizan de forma concomitante bendroflumetiazida y carbamazepina.
- *Antifúngicos*: existe un riesgo aumentado de hipopotasemia cuando se utilizan de forma concomitante bendroflumetiazida y anfotericina.
- *Antihipertensivos*: la bendroflumetiazida puede aumentar el efecto antihipertensivo de los IECA y de los ARA II. Existe un riesgo aumentado de hipotensión tras la primera toma (fenómeno de primera dosis) cuando se administra prazosina a un paciente tratado con bendroflumetiazida.
- *Antiinflamatorios no esteroideos*: la bendroflumetiazida puede aumentar la nefrotoxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos. La indometacina y el ketorolaco antagonizan los efectos diuréticos de la bendroflumetiazida, siendo este fenómeno menos evidente con ibuprofeno, piroxicam y naproxeno. Se deben monitorizar los posibles efectos resultantes del uso conjunto de estos fármacos y modificar en caso necesario la dosis de bendroflumetiazida. El empleo concomitante de ibuprofeno e indometacina puede disminuir los efectos hipotensores de los betabloqueantes.
- *Antipsicóticos*: la hipopotasemia asociada a la bendroflumetiazida aumenta el riesgo de arritmias ventriculares con pimozida o tioridazina, por lo que debe evitarse su utilización conjunta.
- *Antiulcerosos*: existe un riesgo aumentado de hipopotasemia y un descenso de la actividad diurética cuando la bendroflumetiazida se utiliza conjuntamente con carbenoxolona. Se debe monitorizar a los pacientes y administrar suplementos de potasio en caso necesario.
- *Citostáticos*: la utilización concomitante de bendroflumetiazida con cisplatino puede conllevar un aumento del riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad.
- *Clonidina*: 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.
- *Estrógenos y progestágenos*: los estrógenos y los anticonceptivos orales combinados antagonizan el efecto diurético de la bendroflumetiazida.
- *Glucocorticoides*: los glucocorticoides pueden exacerbar la hipopotasemia asociada a la bendroflumetiazida, pudiendo antagonizar su actividad diurética.
- *Glucósidos digitálicos*: los glucósidos digitálicos en asociación con betabloqueantes pueden aumentar el tiempo de conducción aurículo-ventricular. El efecto hipocalemiante de la bendroflumetiazida puede aumentar la sensibilidad a la digoxina si ambos fármacos se utilizan conjuntamente. Se deben monitorizar los posibles signos de intoxicación digitálica, especialmente las arritmias. En caso de que el paciente llegara a desarrollar toxicidad a la digoxina, se reducirá la dosis de digoxina y se administrarán suplementos de potasio.
- *Litio*: la bendroflumetiazida inhibe la eliminación de litio por el túbulo, llevando a una concentración plasmática de litio elevada y a un aumento del riesgo de toxicidad. Cuando ambos fármacos se administran de forma conjunta, se deben monitorizar los niveles plasmáticos de litio.
- *Relajantes musculares*: la actividad hipotensora de la bendroflumetiazida puede verse aumentada por la administración conjunta de baclofeno y tizanidina. La bendroflumetiazida puede incrementar la

actividad bloqueante neuromuscular de los relajantes musculares no despolarizantes, tales como la tubocuramina, galamina, alcuronio y pancuronio.

- *Resinas de intercambio aniónico*: la colestiramina y el colestipol reducen la absorción de la bendroflumetiazida. El problema se puede evitar dejando transcurrir un intervalo de dos horas entre la administración de bendroflumetiazida y la resina de intercambio aniónico.
- *Sales de calcio*: la bendroflumetiazida reduce la excreción urinaria de calcio, por lo que existe un mayor riesgo de hipercalcemia con el uso conjunto con sales de calcio. Se deben monitorizar los niveles plasmáticos de calcio para asegurar que no aumenten en exceso.
- *Simpaticomiméticos*: el empleo concomitante de agentes simpaticomiméticos, como adrenalina, puede contrarrestar el efecto de los betabloqueantes. Los simpaticomiméticos pueden producir hipopotasemia. Cuando se añade bendroflumetiazida a estos fármacos, puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas graves en pacientes asmáticos.
- *Teofilina*: el uso concomitante de teofilina y bendroflumetiazida aumenta el riesgo de hipopotasemia.
- *Vitaminas*: el riesgo de hipercalcemia aumenta con el uso conjunto de bendroflumetiazida y vitamina D.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

El atenolol atraviesa la barrera placentaria. El fármaco ha sido utilizado para tratar la hipertensión del embarazo (generalmente después de la vigésima semana) sin que exista evidencia de malformaciones fetales. Sin embargo, no puede excluirse totalmente la posibilidad de efectos nocivos en el feto. Por tanto, NEATENOL DIU sólo se utilizará durante el embarazo cuando a estricto criterio médico el beneficio justifique los riesgos potenciales.

##### Lactancia

Aunque no se han descrito efectos adversos durante la lactancia, el atenolol pasa a la leche materna. Por tanto, sólo se utilizará en estos casos cuando los beneficios justifiquen los riesgos potenciales.

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

La influencia de NEATENOL DIU sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 4.8. Reacciones adversas

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

<i>Clasificación por órganos y sistemas</i>	<i>Muy frecuentes (<math>\geq 1/10</math>)</i>	<i>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> &lt; <math>1/10</math>)</i>	<i>Poco frecuentes (<math>\geq 1/1000</math> &lt; <math>1/100</math>)</i>	<i>Raras (<math>\geq 1/10000</math> &lt; <math>1/1000</math>)</i>	<i>Muy raras (&lt; <math>1/10000</math>)</i>	<i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Púrpura, trombocitopenia		Concentración elevada de calcio en

						sangre
Trastornos psiquiátricos			Trastornos del sueño	Cambios de humor, pesadillas, confusión, psicosis, alucinaciones		Depresión
Trastornos del sistema nervioso				Mareos(*), jaqueca, parestesia		
Trastornos oculares				Sequedad de ojos, trastornos visuales		
Trastornos cardiacos		Bradicardia		Deterioro de la insuficiencia cardiaca, precipitación del bloqueo cardíaco		
Trastornos vasculares		Extremidades frías		Hipotensión postural, claudicación intermitente, fenómeno de Raynaud		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o con historial de episodios asmáticos		
Trastornos gastrointestinales		Alteraciones gastrointestinales	Náuseas (**)	Sequedad bucal		Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares				Toxicidad hepática incluyendo colestasis intrahepática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Alopecia, psoriasis, exacerbación de la psoriasis, rash o erupciones cutáneas		
Trastornos del metabolismo y la nutrición						Hipercalcemia
Trastornos musculoesqueléticos y						Fatiga muscular

del tejido conjuntivo						
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Impotencia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga				
Exploraciones complementarias			Aumento de los niveles de transaminasas		Incremento de los anticuerpos antinucleares	

(\*) Debidos también a la bendroflumetiazida

(\*\*) Debidas solamente a la bendroflumetiazida

*Descripción de algunas reacciones adversas:*

Se han notificado casos de derrame coroideo con defecto del campo visual después del uso de tiazida y diuréticos similares a tiazida.

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

**Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

**4.9. Sobredosis**

La bradicardia excesiva será controlada mediante atropina 1-2 mg i.v. Si es necesario, se administrará un estimulante beta como la isoprenalina (25 mcg inicialmente) u orciprenalina (0,5 mg) en inyección intravenosa lenta. En el caso de administrar beta-estimulantes, se procurará que no se descompense la presión sanguínea. Se controlará la diuresis excesiva manteniendo un balance normal de fluidos y de electrolitos.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono 915620420.

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: “Beta-bloqueantes adrenérgicos selectivos con tiazidas”.  
Código ATC: C07BB03.

El atenolol es un agente beta-bloqueante altamente selectivo, sin actividad simpaticomimética intrínseca ni actividad estabilizante de membrana, que inhibe la respuesta adrenérgica por inhibición competitiva de los receptores beta-1 adrenérgicos del corazón y musculatura vascular lisa, siendo escaso el bloqueo sobre los



receptores beta-2 adrenérgicos del músculo bronquial y del músculo liso vascular a las dosis habitualmente utilizadas en clínica como antihipertensivo.

El mecanismo íntimo de la actividad hipotensora no está bien determinado, especulándose el papel que puede desempeñar la reducción del gasto cardiaco por su acción miocárdica, la reducción de la actividad adrenérgica central y la supresión de la liberación de renina.

El descenso de la presión arterial se produce, tanto en posición supina como en sedestación, sin aparecer hipotensión ortostática, incrementándose inicialmente las resistencias periféricas, aunque crónicamente se tiende a regresar a los niveles basales. El atenolol reduce ligeramente el gasto cardiaco y el flujo hepático y renal. La reducción del gasto cardiaco y la reducción del flujo renal producen un incremento de la retención de sodio, que puede llevar a un aumento del volumen plasmático si no se restringe el sodio de la dieta.

La bendroflumetiazida es un diurético tiazídico y, como tal, produce un incremento en la excreción de sodio, cloro, potasio y agua por el riñón. Aunque su mecanismo de acción no está del todo aclarado, parece que actúa primariamente en el segmento cortical dilutor de la corteza renal.

Su actividad antihipertensiva parece estar relacionada con un efecto directo sobre la fibra muscular lisa, ya que aunque inicialmente reduce el volumen plasmático y el gasto cardiaco, con la administración prolongada de estos vuelven a los valores pretratamiento. Durante el tratamiento, aumenta la actividad de la renina plasmática y de la secreción de aldosterona y se reduce el filtrado glomerular.

El descenso de la presión arterial se produce tanto en posición supina como en sedestación, sin producir hipotensión ortostática. Inicialmente se incrementan las resistencias periféricas, aunque con el tiempo tienden a regresar a los niveles basales.

#### Acción combinada de atenolol y bendroflumetiazida

La actividad combinada de los dos principios activos reduce la presión arterial sistólica y diastólica, tanto en decúbito como en sedestación, sin producir hipotensión ortostática. La reducción se consigue mediante el bloqueo de la actividad adrenérgica y la reducción de la reactividad vascular que produce la bendroflumetiazida. Como consecuencia de la actividad combinada, se produce una reducción marcada de las resistencias periféricas y una ligera reducción del gasto cardiaco, manteniéndose el flujo en órganos vitales como el cerebro y el riñón.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Aproximadamente el 50% de una dosis oral de atenolol se absorbe por el tracto gastrointestinal, alcanzándose unas máximas concentraciones en plasma a las 2-4 horas de su administración. El atenolol posee una baja solubilidad en lípidos. Atraviesa la placenta y se distribuye a la leche materna, donde se alcanzan concentraciones tres veces más elevadas que en el plasma materno.

Sólo una pequeña cantidad del fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica y su unión a las proteínas plasmáticas es mínima. La semivida plasmática es de unas 6 a 7 horas. La metabolización hepática es baja o inexistente y se excreta principalmente por vía renal, recuperándose aproximadamente el 47-53% de la dosis en 72 horas.

Tras la administración oral, la bendroflumetiazida se absorbe por completo en el tracto gastrointestinal. Posee una semivida en plasma de 3-4 horas y se une intensamente a las proteínas plasmáticas.

El fármaco es extensamente metabolizado y aproximadamente un 30% se elimina de forma inalterada por la orina.

#### Acción combinada de atenolol y bendroflumetiazida



No existen estudios específicos para evaluar la interacción que tendrían entre sí, los diferentes fármacos en la combinación, sobre sus respectivos niveles plasmáticos.

De lo que se conoce sobre la absorción, metabolización, distribución y eliminación de los dos principios activos, no cabe esperar que existan interacciones entre ellos de significación clínica.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Atenolol

##### *Toxicidad subaguda y crónica*

Tras la administración a ratas y a perros de diversas dosis de atenolol durante 3 a 12 meses, no se observaron cambios bioquímicos, morfológicos o hematológicos significativos en los animales. A dosis muy elevadas, se observó un aumento del peso de algunas vísceras, como el corazón y el bazo.

##### *Carcinogenicidad y mutagenicidad*

Los estudios a largo plazo en ratas y en ratones no mostraron evidencias de un posible efecto tumorigénico del fármaco. No se han llevado a cabo estudios de mutagenicidad con atenolol; sin embargo, los resultados de las pruebas *in vitro* e *in vivo* realizadas hasta la fecha han mostrado resultados negativos.

##### *Toxicidad reproductiva*

El potencial embriotóxico del atenolol se ha estudiado en ratas y en ratones y no se observaron malformaciones en los animales.

#### Bendroflumetiazida

No se dispone de datos preclínicos de seguridad con bendroflumetiazida.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Talco  
Estearato magnésico  
Sílice coloidal anhidra  
Polivinilpirrolidona  
Laurilsulfato sódico  
Celulosa microcristalina

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable

### **6.3. Periodo de validez**

3 años

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

Mantener el envase perfectamente cerrado.  
Conservar el envase en el embalaje exterior.

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

Estuche con frascos de vidrio de color topacio, provistos de tapón pilfer-proof conteniendo 28 comprimidos.

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

Ninguna especial

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

Meda Pharma S.L  
C/General Aranzaz, 86  
28027 Madrid,  
España

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

Nº Reg.: 56535

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

Junio de 1986 / Diciembre de 2010

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

08/2020