



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ATENOLOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes beta-bloqueantes.

Código ATC: C07AB03.

3.1. Farmacodinamia

El atenolol es un bloqueante selectivo y competitivo de los adreno-receptores beta-1 cardíacos, sin actividad simpatomimética intrínseca (agonista parcial) ni estabilizante de membrana.

Al bloquear el receptor beta-1 a los estímulos adrenérgicos, el atenolol produce un efecto cronotrópico e inotrópico negativo que se traduce en reducción de la frecuencia cardíaca (en reposo y estimulada por ejercicio), así como de la taquicardia ortostática refleja y de la contractilidad miocárdica. Enlentece también la conducción aurículo-ventricular (AV).

Se postula que el atenolol reduce la presión arterial por reducción del gasto cardíaco, supresión de la liberación de renina por el riñón y/o disminución del flujo simpático aferente del sistema nervioso central (SNC). En pacientes con angina de pecho bloquea los aumentos catecolamina-inducidos de frecuencia cardíaca, contractilidad miocárdica y presión arterial, disminuyendo con ello la demanda miocárdica de oxígeno.

En dosis elevadas (>100 mg) el atenolol antagoniza también los receptores beta-2 adrenérgicos de la musculatura lisa bronquial y vascular, dando lugar a un aumento de la resistencia de las vías aéreas en pacientes con asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

3.2. Farmacocinética

Tras su administración oral el atenolol es absorbido en aproximadamente un 50% en el tracto gastrointestinal y el resto excretado sin cambios con las heces. Genera niveles séricos pico en 2 - 4 horas y un efecto antihipertensivo apreciable a los 60 minutos que persiste por 24 horas. La biodisponibilidad se reduce al 20% cuando se administra con los alimentos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se une a proteínas plasmáticas en un 6 - 16% y se distribuye ampliamente a los tejidos, pero en escasa magnitud al SNC. Atraviesa la barrera placentaria y difunde a la leche materna alcanzando concentraciones 1,5 a 6,8 veces superiores a las plasmáticas.

Su metabolismo hepático es mínimo o nulo y se excreta en su mayoría intacto por vía renal. Exhibe una vida media de eliminación de 6 - 7 horas, la cual se eleva en pacientes de edad avanzada y en presencia de insuficiencia renal con valores de depuración de creatinina de 15 - 35 mL/min. En pacientes con disfunción hepática sus parámetros farmacocinéticos no se alteran.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

El atenolol mostró resultados negativos en las pruebas de mutagenicidad realizadas, que incluyeron: ensayo de letales dominantes en ratón, test de Ames para *Salmonella typhimurium* y ensayo in vivo de citogenética en células de hámster chino.

Aunque los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones sometidos por 18 meses a dosis de atenolol equivalentes a 150 veces la dosis antihipertensiva máxima recomendada en humanos (DAMRH) no mostraron evidencias de potencial tumorigénico asociado al fármaco, en ratas expuestas por 24 meses a dosis equivalentes a 250 y 750 veces la DAMRH hubo una incidencia elevada de fibroadenomas mamarios en las ratas hembras, adenomas hipofisarios y carcinomas tiroideos en los machos y tumores adrenales benignos en ambos sexos.

En los estudios de reproducción se observó reabsorción embrio-fetal en ratas con dosis equivalentes a 25 veces la DAMRH.

No se registraron alteraciones de la fertilidad en ratas con dosis equivalentes a 100 veces la DAMRH.

4. INDICACIONES

Hipertensión arterial.
Angina de pecho

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Hipertensión arterial

Adultos

50 - 100 mg 1 vez al día.

Se recomienda iniciar con 50 mg/día y, en caso de respuesta inadecuada después de 1 - 2 semanas, incrementar a 100 mg/día. El uso de dosis mayores no genera una respuesta antihipertensiva superior.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Angina de pecho

Adultos

50 - 100 mg 1 vez al día.

Se recomienda iniciar con 50 mg/día y, en caso de respuesta inadecuada después de 1 semana, incrementar a 100 mg/día. Algunos pacientes podrían requerir hasta 200 mg/día para lograr una respuesta óptima.

5.2. Dosis máxima

En hipertensión arterial: 100 mg/día.

En angina de pecho: 200 mg/día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Ajustar la dosis con base en la tasa de depuración de creatinina cuando ésta sea menor de 35 mL/min, conforme al siguiente esquema:

Depuración de creatinina	Dosis máxima
15-35 mL/min	50 mg/día
< 15 mL/min	25 mg/día o 50 mg cada 48 horas

Cuando solo se dispone de la concentración sérica de creatinina, las siguientes fórmulas (basadas en el sexo, peso y edad del paciente) permiten calcular aproximadamente la tasa de depuración de creatinina a partir de dicho valor.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Iniciar con 50 mg/día y ajustar, en caso necesario, de acuerdo a la respuesta clínica y tolerancia del paciente.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, fuera de las comidas (1 hora antes o 2 horas después) y preferiblemente a la misma hora del día durante todo el tratamiento.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Trombocitopenia, purpura.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria y angioedema.

Trastornos psiquiátricos

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

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

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Mareo, parestesia, cefalea.

Trastornos oculares

Raras: Trastornos visuales, sequedad ocular.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Bradicardia.

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

Trastornos vasculares

Frecuentes: Extremidades frías.

Raras: Hipotensión postural que se puede asociar con síncope, exacerbación de la claudicación intermitente si ya está presente; en pacientes sensibles, fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Nauseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, constipación.

Raras: Boca seca.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Toxicidad hepática, incluyendo colestasis intrahepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Alopecia, reacciones cutáneas psoriasiformes, exacerbación de la psoriasis, erupciones cutáneas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: Síndrome similar al lupus.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga.

Exploraciones complementarias

Raras: Elevación de los niveles de transaminasas.

Muy raras: Se ha observado un aumento de los ANA (anticuerpos antinucleares); sin embargo, no está clara su importancia clínica.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso combinado de bloqueantes beta-adrenérgicos con antagonistas de los canales de calcio con efectos inotrópicos negativos (como verapamilo y diltiazem) puede exacerbar tales efectos (en especial en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo y/o trastornos de conducción) y dar lugar a bradicardia, bloqueo cardíaco y aumento de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo. Así mismo, la terapia



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

concomitante con dihidropiridinas (como nifedipina) puede aumentar, por efecto aditivo, el riesgo de hipotensión.

El uso de antiarrítmicos de la clase I (como disopiramida) o amiodarona con bloqueantes beta-adrenérgicos puede potenciar los efectos sobre el tiempo de conducción auricular e inducir un efecto inotrópico negativo.

La combinación de glucósidos cardíacos (como digoxina) con bloqueantes beta-adrenérgicos puede enlentecer la conducción AV.

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden exacerbar la hipertensión de rebote que ocurre tras la suspensión brusca de un tratamiento con clonidina.

El uso de anestésicos con bloqueantes beta-adrenérgicos puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Los agentes simpaticomiméticos (como adrenalina) pueden contrarrestar el efecto de los bloqueantes beta-adrenérgicos.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los bloqueantes beta-adrenérgicos.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Debido al potencial depresor de la contractilidad miocárdica de los bloqueantes beta-adrenérgicos, el uso de atenolol en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva puede agravar la condición. Por lo tanto, se recomienda usar con precaución extrema en tales circunstancias y sólo tras asegurar una adecuada estabilización de la condición.

En pacientes con enfermedad cardíaca isquémica que reciben bloqueantes beta-adrenérgicos por tiempo prolongado la suspensión brusca del tratamiento puede conducir a exacerbación de la condición, arritmias ventriculares e infarto de miocardio. Por lo tanto, de ser procedente el retiro del atenolol, debe hacerse con precaución y reducción gradual de la dosificación en un período de 7 a 14 días.

Dado el potencial broncoconstrictor de los bloqueantes beta-adrenérgicos en general, el atenolol debe ser usado con precaución extrema en pacientes con enfermedad broncoespástica y sólo cuando otras alternativas terapéuticas resulten ineficaces o estén contraindicadas.

En pacientes que reciben atenolol y son sometidos a anestesia general por cirugía mayor se debe considerar la posibilidad de hipotensión y atenuación de la respuesta cardíaca refleja (taquicardia) al estímulo simpático.

Como los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar la taquicardia ocasionada por el hipertiroidismo y en pacientes diabéticos la inducida por la



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

hipoglucemia, se debe considerar dicha posibilidad al usar atenolol en tales condiciones.

La suspensión brusca del atenolol en pacientes con hipertiroidismo puede dar lugar a una tormenta tiroidea.

El uso de atenolol en pacientes con desórdenes circulatorios periféricos (como claudicación intermitente y enfermedad o síndrome de Raynaud) puede agravar la condición.

En pacientes con feocromocitoma el atenolol sólo debe ser usado en combinación con bloqueantes alfa-adrenérgicos,

Se debe advertir a los pacientes la importancia de no interrumpir el tratamiento o alterar la dosificación del producto sin el conocimiento del médico.

Usar con precaución y ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

La eficacia y seguridad del atenolol en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

En los ensayos experimentales con atenolol se ha evidenciado daño fetal y su empleo en mujeres embarazadas ha sido asociado a retardos del crecimiento intrauterino. Existen reportes de bajo peso y talla corporal en neonatos cuyas madres recibieron tratamiento con el fármaco durante el segundo y tercer trimestre de la gestación. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Existe evidencia de excreción y acumulación de atenolol en la leche materna y se han reportado casos de bradicardia clínicamente significativa en niños cuyas madres recibieron el fármaco durante la lactancia. Por lo tanto, se deberá decidir entre discontinuar la medicación o el amamantamiento sopesando los beneficios a la madre derivados de la terapia y los riesgos que supone para el niño la interrupción temporal o definitiva de la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Hipotensión.

Bradicardia (< 45-50 latidos/minuto).

Insuficiencia cardíaca descompensada.

Síndrome sinusal.

Bloqueo AV de segundo y tercer grado.

Shock cardiogénico.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Acidosis metabólica.
Feocromocitoma no tratado.
Vasculopatías periféricas.
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Las manifestaciones de una sobredosificación aguda de atenolol pueden incluir (según la cantidad ingerida): letargia, trastornos respiratorios, bradicardia, hipotensión, bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca, broncoespasmo e hipoglucemia.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión masiva reciente (menos de 60 minutos) se deben practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguidas por tratamiento sintomático y de soporte. La hemodiálisis resulta de utilidad limitada (1 - 12%) para remover el fármaco circulante.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita ni suspenda el tratamiento sin consultar al médico, dado que podrían ocurrir reacciones adversas serias.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Junio de 2018