



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ATENOLOL - CLORTALIDONA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes betabloqueantes selectivos y otros diuréticos.
Código ATC: C07CB.

3.1. Farmacodinamia

La asociación a dosis fija del producto combina la actividad antihipertensiva de dos agentes, un betabloqueante (atenolol) y un diurético (clortalidona).

Atenolol

Es un betabloqueante selectivo beta 1 (es decir, actúa preferentemente sobre los receptores adrenérgicos beta 1 del corazón). La selectividad disminuye con el aumento de la dosis. Atenolol carece de actividad simpaticomimética intrínseca y de estabilización de membrana y, como otros betabloqueantes, posee efectos inotrópicos negativos (y, por tanto, está contraindicado en la insuficiencia cardíaca no controlada). Al igual que otros betabloqueantes, el mecanismo de acción de atenolol en el tratamiento de la hipertensión arterial, no está totalmente aclarado.

Es improbable que las propiedades secundarias adicionales que S (-) atenolol posee, en comparación con la mezcla racémica, aumentarán los diferentes efectos terapéuticos.

Clortalidona

Es un diurético monosulfonamilo, aumenta la excreción de sodio y cloro. La natriuresis se acompaña de una cierta pérdida de potasio. No se conoce totalmente el mecanismo mediante el cual clortalidona reduce la presión arterial, pero puede estar relacionado con la excreción y la redistribución del sodio corporal.

Atenolol es efectivo y adecuadamente tolerado en la mayor parte de las poblaciones étnicas. Los pacientes de raza negra responden mejor a la combinación de atenolol y clortalidona que a atenolol sólo.

3.2. Farmacocinética

Atenolol

Absorción/ Distribución

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"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se une a proteínas plasmáticas en un 6 - 16%, 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.

Biotransformación/ Eliminación

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.

Clortalidona

Absorción/ Distribución

La clortalidona se absorbe en un 64% en el tubo digestivo y produce un efecto diurético inicial apreciable en 2,6 horas que persiste por 2 - 3 días.

Se une a proteínas plasmáticas en un 75%. Difunde a la leche materna y atraviesa la barrera placentaria.

Biotransformación/ Eliminación

Se metaboliza parcialmente en el hígado y se excreta en un 60 - 70% como clortalidona intacta principalmente en la orina y en escasa proporción por vía biliar. Su vida media de eliminación se ubica en un rango entre 40 y 60 horas (50 horas promedio) y se incrementa en pacientes de edad avanzada.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Atenolol

El atenolol mostró resultados negativos en las pruebas de mutagenicidad realizadas, que incluyeron: ensayo de letales dominantes en ratón, prueba 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.

Clortalidona

No existe información disponible relativa al potencial carcinogénico y mutagénico de la clortalidona, ni de sus efectos sobre la fertilidad. Los estudios de reproducción en animales (ratas y conejos) no mostraron actividad teratogénica ni fetotoxicidad.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes que no responden a la monoterapia.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Una tableta al día (atenolol 50 mg - clortalidona 12,5 mg o atenolol 100 mg - clortalidona 25 mg).

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. 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

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:

Depuración de creatinina

15 - 35 mL/min
< 15 mL/min

Dosis máxima

50 mg/día
25 mg/día o 50 mg cada 48 horas

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.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Los requerimientos posológicos son a menudo menores en este grupo de edad.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de atenolol - clortalidona en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tomar con suficiente agua fuera de las comidas (1 hora antes o 2 horas después) y preferiblemente a la misma hora del día durante todo el tratamiento.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

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

Relacionadas con atenolol

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Frío en extremidades.

Poco frecuentes: Trastornos del sueño.

Raras: Cefalea, mareo, parestesia, depresión, ansiedad, confusión, psicosis, pesadillas, alucinaciones.

Trastornos oculares

Raras: Trastornos visuales, sequedad ocular.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Bradicardia.

Raras: Bloqueo cardíaco, deterioro de insuficiencia cardíaca pre-existente.

Trastornos vasculares

Raras: Hipotensión postural con o sin síncope, exacerbación de claudicación intermitente preexistente, fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Broncoespasmo, disnea.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, constipación.

Raras: Boca seca.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumento de transaminasas.

Raras: Toxicidad hepática, incluyendo colestasis intrahepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Erupción, reacción psoriasiforme.

Frecuencia no conocida: Alopecia, síndrome similar al lupus, exacerbación de psoriasis preexistente.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Disfunción eréctil.

Frecuencia no conocida: Enfermedad de Peyronie.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, sudoración.

Muy raras: Aumentos de anticuerpos antinucleares.

Relacionadas con clortalidona

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Púrpura, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia.

Frecuencia no conocida: Anemia aplásica.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hipopotasemia, hiperuricemia, hiperlipidemia.

Frecuentes: Hiponatremia, hiperglucemia, hipomagnesemia.

Poco frecuentes: Gota.

Raras: Glucosuria, hipercalcemia.

Muy raras: Alcalosis hipoclorémica.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Impotencia.

Frecuencia no conocida: Inquietud.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareo.

Raras: Cefalea, parestesias.

Frecuencia no conocida: Vértigo.

Trastornos oculares

Raras: Trastornos de visión.

Frecuencia no conocida: Xantopsia, derrame coroideo.

Trastornos cardiacos

Raras: Arritmias cardíacas.

Trastornos vasculares

Frecuencia: Hipotensión postural.

Muy raras: Vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Edema pulmonar no cardiogénico.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Pérdida de apetito.

Raras: Náuseas, vómitos, irritación gástrica, calambres abdominales, constipación, diarrea.

Muy raras: Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Ictericia colestática intrahepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción; urticaria.

Raras: Fotosensibilidad.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica), vasculitis cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: Espasmos musculares, debilidad.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Nefritis intersticial.

"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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

Atenolol

La administración combinada de betabloqueantes y antagonistas de los canales de calcio con efectos inotrópicos negativos, como, por ejemplo, verapamilo y diltiazem, puede causar una prolongación de estos efectos, especialmente en pacientes con alteración ventricular y/o trastornos en la conducción sino-auricular o aurículo-ventricular. Esto puede originar hipotensión grave, bradicardia e insuficiencia cardíaca. No se debe administrar el betabloqueante ni el antagonista de los canales de calcio vía intravenosa antes de que hayan transcurrido 48 horas después de interrumpir el tratamiento con el otro.

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

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

Los betabloqueantes pueden exacerbar la hipertensión arterial rebote que puede aparecer por la retirada de clonidina. Si se administran ambos medicamentos concomitantemente, el betabloqueante deberá interrumpirse varios días antes de suspender la clonidina. Si se realizara una sustitución de clonidina por betabloqueantes, el inicio de la terapia con estos deberá retrasarse varios días después de suspender el tratamiento con clonidina.

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

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

Clortalidona

El componente clortalidona puede reducir el aclaramiento renal del litio lo que puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas, por lo tanto, puede ser necesario realizar ajustes de dosis del litio.

Atenolol - clortalidona

La terapia concomitante con dihidropiridinas, por ejemplo, nifedipino, puede aumentar el riesgo de hipotensión y se puede producir fallo cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca latente.

El uso concomitante de baclofeno puede aumentar el efecto antihipertensivo, siendo necesario realizar ajustes de dosis.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Se desconoce.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Relacionadas al uso de atenolol

A pesar de estar contraindicado en trastornos graves de la circulación arterial periférica, el producto puede también agravar otros trastornos de la circulación arterial periférica, aunque estos 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 alerta de la hipoglucemia, tales como taquicardia, palpitaciones y sudoración.

Puede enmascarar los signos de la tirotoxicosis.

Reducirá la frecuencia cardíaca debido a su acción farmacológica. En los casos raros, en los que un paciente tratado desarrolla sintomatología atribuible a la baja frecuencia cardíaca, la dosis puede reducirse.

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 a las dosis habituales de adrenalina empleadas en el tratamiento de las reacciones alérgicas.

Los efectos sistémicos de los betabloqueantes orales pueden verse potenciados cuando se usan de forma concomitante con betabloqueantes oftálmicos.

Relacionadas al uso de clortalidona

Debe determinarse el electrolito plasmático a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico, especialmente hipopotasemia e hiponatremia.

Se puede presentar hipopotasemia e hiponatremia. Se recomienda realizar una determinación de los electrolitos, especialmente en pacientes ancianos, aquellos tratados con preparaciones a base de digitales para la insuficiencia cardíaca, aquellos que lleven una dieta anómala (baja en potasio) o aquellos que sufran molestias gastrointestinales. La hipopotasemia puede predisponer a arritmias en pacientes tratados con digitálicos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Debido a que la clortalidona puede alterar la tolerancia a la glucosa, los pacientes diabéticos deben conocer el potencial para aumentar los niveles de glucosa. Se recomienda una estrecha vigilancia en la fase inicial del tratamiento y, en tratamientos prolongados, deben llevarse a cabo controles de la glucosuria periódicamente.

En pacientes con alteración de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, alteraciones menores del equilibrio hidroelectrolítico pueden precipitar a un coma hepático.

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.

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

Relacionadas a la asociación

Debe ejercerse precaución al utilizar agentes anestésicos junto con la asociación de atenolol y clortalidona. Debe informarse al anestesista y la elección del anestésico deberá ser la del agente con la menor actividad inotrópica negativa posible. El uso de betabloqueantes junto con medicamentos anestésicos puede resultar en la disminución de la taquicardia refleja y el aumento del riesgo de hipotensión. Es mejor evitar los agentes anestésicos que provocan depresión cardíaca.

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es poco probable que el producto afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, como otros medicamentos antihipertensivos, puede provocar mareo o somnolencia en algunas personas, especialmente al inicio del tratamiento, al cambiar de dosis si se consume alcohol. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan estos síntomas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o a medicamentos derivados de la sulfonamida.
Bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado.
Síndrome del seno enfermo.
Bradicardia.
Insuficiencia cardíaca no controlada.
Shock cardiogénico.
Hipotensión.
Trastornos graves de la circulación arterial periférica.
Asma bronquial.
Insuficiencia renal grave.
Acidosis metabólica.
Feocromocitoma no tratado.
Hipopotasemia, hiponatremia, hipercalcemia refractarias.
Cálculos de ácido úrico.
Embarazo y lactancia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Los síntomas de intoxicación pueden incluir bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca aguda y broncoespasmo.

10.2. Tratamiento

Debe existir una estrecha vigilancia, tratamiento en cuidados intensivos, empleo de lavado gástrico, carbón activado y un laxante para prevenir la absorción de cualquier resto de fármaco aún presente en el tracto gastrointestinal, empleo de plasma o de sustitutos del mismo para tratar la hipotensión y el shock. Se puede considerar el posible uso de hemodiálisis o hemoperfusión.

La excesiva bradicardia puede contrarrestarse con 1 - 2 mg de atropina intravenosa y/o un marcapasos cardíaco. Si fuera necesario, puede administrarse a continuación 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 ésta no se produjera o no se dispusiera de éste, se puede administrar un estimulante beta-adrenérgico como dobutamina 2,5 a 10 microgramos/kg/minuto por infusión intravenosa. La dobutamina, debido a sus efectos inotrópicos positivos, podría usarse para tratar la hipotensión y la insuficiencia cardíaca aguda. Es probable que estas dosis no sean adecuadas para revertir los efectos cardíacos del bloqueo beta si se trata de una sobredosis importante, por lo tanto, se aumentará la dosis de dobutamina, si fuera necesario, para obtener la respuesta requerida según la condición clínica del paciente.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El broncoespasmo, habitualmente, puede revertir con broncodilatadores.

La diuresis excesiva se contrarrestará manteniendo el equilibrio normal de fluidos y electrolitos.

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.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

La suspensión del tratamiento puede causar daños secundarios serios, por lo que debe consultar al médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

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 2021

