

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ATENOPRESS[®]

atenolol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Atenopress[®] (atenolol) comprimido 50 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 50 mg contém:

Atenopress[®]ol..... 50 mg

excipientes q.s.p..... 1 comprimido

(amido, laurilsulfato de sódio, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, hiprolose, amidoglicolato de sódio)

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Atenopress[®] é indicado para:

Controle da hipertensão arterial.

Controle da angina pectoris.

Controle de arritmias cardíacas.

Tratamento do infarto do miocárdio. Intervenção precoce e tardia após infarto do miocárdio.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os efeitos clássicos de fármacos betabloqueadores são ampla e efetivamente usados para iniciar o tratamento da hipertensão em homens adultos e mulheres de qualquer idade. Betabloqueadores são recomendados pelos grupos de trabalho da Sociedade Britânica de Hipertensão (BHS), o Comitê Nacional de Detecção, Avaliação e tratamento da Hipertensão arterial (JNC) nos Estados Unidos e as regras conjuntas da Organização Mundial de Saúde e Sociedade Internacional de Hipertensão (OMS /ISH).

Betabloqueadores estão sendo adequados e extensivamente testados em estudos de mortalidade de longo prazo. Estudos recentes com atenolol têm confirmado consistentemente os benefícios na redução da pressão arterial na população com mais de 60 anos de idade. Esses estudos também indicam que o atenolol reduz a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) (Coope J, Warrender TS. British Medical Journal (1986); 293: 1145; SHEP

Cooperative Research Group. *Journal American Medical Association* (1991); 265: 3255; Dahlof B *et al.* *Lancet* (1991); 388 (8778): 1281; MRC Working Party. *British Medical Journal* (1992); 304: 405). Esses estudos indicam que o atenolol reduz a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC). Muitos investigadores são de opinião de que, quando dados em doses equipotentes, todos os betabloqueadores são igualmente eficazes no tratamento da hipertensão. Uma ampla revisão da literatura mundial (Mc Ainsh J, Davis JM e Cruickshank JM. *Acta Therapeutical* (1992); 18 (4): 373) examinou a capacidade de diferentes tipos de betabloqueadores em abaixar a pressão arterial e comparou o efeito anti-hipertensivo do atenolol com outras terapias.

Pelo agrupamento dos resultados da maioria dos estudos controlados e aleatorizados, envolvendo mais de 3.000 pacientes, foi demonstrado que atenolol diminui a pressão arterial sistólica mais significativamente do que o propranolol, metoprolol e oxiprenolol ($p < 0,01$) e pressão arterial diastólica mais significativamente do que o propranolol, metoprolol, oxiprenolol, pindolol ($p < 0,01$), acebutolol e labetalol ($p < 0,05$). A maioria dos estudos incluídos na pesquisa foi de alta qualidade e foram utilizadas dosagens apropriadas. Não existem diferenças significantes na pressão arterial de repouso entre atenolol e antagonistas de cálcio. Os inibidores da ECA, enalapril e lisinopril, diminuíram a pressão arterial sistólica de repouso em um maior grau que o atenolol, mas o contrário é verdadeiro para o captopril.

Recentemente, uma avaliação pelo Grupo de Estudo Prospectivo do Diabético (UK Prospective Diabetes Study Group - UKPDS 38 e 39) do atenolol em pacientes hipertensos com diabetes tipo II, demonstrou outros benefícios na terapia anti-hipertensiva sob condições mais estreitas (pressão arterial $< 150-185$ mmHg), na prevalência de micro e macro angiopatias com monitoração em um período de 9 anos.

Angina

Uma ampla revisão da literatura mundial (Mc Ainsh J, Davis JM e Cruickshank JM. *Acta Therapeutical* (1992); 18 (4): 373) comparou a eficácia do atenolol com outras classes de fármacos para terapia antianginosa. A revisão incluiu mais de 1.000 pacientes, a maioria de estudos duplo-cego randomizados.

O atenolol foi benéfico para ambas as variáveis, subjetivas (ataque de angina ou consumo de gliceril trinitrato) e objetivas (teste de esforço), e foi considerado ao menos tão bom quanto outros betabloqueadores e outras classes de fármacos para angina estável e instável.

Os resultados do estudo bem controlado de isquemia silenciosa com atenolol (Pepine CJ *et al.* *Circulation* (1994); 90(2): 762), sugeriram um efeito benéfico do tratamento com atenolol em pacientes com isquemia monitorada por eletrocardiograma ambulatorial (AECG). O atenolol reduziu incidentes de relatos de isquemia e melhorou incidentes de sobrevivência livre de eventos.

Arritmias Cardíacas

Como com outros betabloqueadores, o atenolol está indicado para o tratamento de arritmias, inicialmente por via endovenosa e com a manutenção por via oral.

Dados publicados mostraram que o atenolol é no mínimo tão eficiente quanto outros fármacos da mesma classe antiarrítmica, para tratamento de arritmias supraventriculares, fibrilação atrial e “flutter” atrial. A capacidade de reduzir arritmias ventriculares em infarto do miocárdio agudo é também bem reconhecida (Yusuf S, Sleight P, Rossi P *et al.* *Circulation* (1983); 67 (6) Part II).

Embora betabloqueadores tenham uma função limitada no tratamento geral de taquiarritmias ventriculares com risco de vida, foram descritos sucessos com atenolol (Moore VE, Cruickshank JM (1992) Beta-blockers and Cardiac Arrhythmias. Editor: Deedwania PC, 181).

Infarto do Miocárdio

As bases da indicação “intervenção precoce após infarto do miocárdio agudo” foram estudadas no estudo Oxford Wythenshawe (Yusuf S, Sleight P, Rossi P *et al.* Circulation (1983); 67 (6) Part II) que mostrou reduções significativas nas dimensões do infarto, arritmia e dor no peito após uso de atenolol i.v.. Esses achados foram concretizados pelo ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival – Primeiro Estudo Internacional de Sobrevivência ao Infarto) em estudos envolvendo mais de 16.000 pacientes com infarto do miocárdio.

O atenolol mostrou uma significativa redução na mortalidade (1 para 200 pacientes tratados) durante uma média de 7 dias de tratamento.

A aplicação da indicação da intervenção tardia após infarto agudo do miocárdio foi baseada em uma revisão das publicações de dados de uso de betabloqueadores a longo prazo após suspeita de infarto do miocárdio. Embora os dados com uso de atenolol sejam muito limitados, a propriedade importante do bloqueio dos receptores beta-1 para a eficácia sugere que os betabloqueadores reduzem a mortalidade em 25-30% como foi observado com agentes não-seletivos (propranolol e timolol) e beta-seletivos (metoprolol). O benefício era maior, quanto maior fosse a redução da frequência cardíaca de repouso (Kjerkshus JK. American Journal Cardiology (1986); 57: 43F). Isto mostra que esses tratamentos salvam vidas (Yusuf S, Peto R, Lewis J. Prog Cardiovas Disease (1985); XXVII (5): 335; Lancet 1982;1 (8282): 1159).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O atenolol é um bloqueador beta-1 seletivo (isto é, age preferencialmente sobre os receptores adrenérgicos beta-1 do coração), no entanto, a seletividade diminui com o aumento da dose. O atenolol não possui atividade simpatomimética intrínseca nem atividade estabilizadora de membrana. Assim como outros betabloqueadores, o atenolol possui efeitos inotrópicos negativos, portanto, é contraindicado em insuficiência cardíaca descompensada. Como ocorre com outros agentes betabloqueadores, o mecanismo de ação do atenolol no tratamento da hipertensão não está completamente elucidado.

É provável que a ação do atenolol na redução da frequência e contractilidade cardíacas faça com que ele se mostre eficaz na eliminação ou redução dos sintomas de pacientes com angina.

É improvável que quaisquer propriedades adicionais do S(-)- atenolol, em comparação com a mistura racêmica, originem efeitos terapêuticos diferentes.

Atenopress® é efetivo e bem tolerado na maioria das populações étnicas, apesar da possibilidade de sua resposta ser menor em pacientes negros.

Atenopress® é compatível com diuréticos, outros agentes anti-hipertensivos e agentes antianginosos .

Propriedades Farmacocinéticas

A absorção do atenolol após administração oral é consistente, mas incompleta (aproximadamente 40-50%), com picos de concentração plasmática ocorrendo de 2 a 4 horas após a administração. Os níveis sanguíneos do atenolol são

consistentes e sujeitos a pequena variabilidade. Não há metabolismo hepático significativo, e mais de 90% de atenolol absorvido alcança a circulação sistêmica na forma inalterada. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 6 horas, mas pode se elevar na presença de insuficiência renal grave, uma vez que os rins são a principal via de eliminação. O atenolol penetra muito pouco nos tecidos devido a sua baixa solubilidade lipídica, e sua concentração no tecido cerebral é baixa. Sua taxa de ligação às proteínas plasmáticas é baixa (aproximadamente 3%).

Atenopress® é efetivo por pelo menos 24 horas após dose oral única diária. Essa simplicidade de dose facilita a adesão do paciente ao tratamento.

Dados de segurança pré-clínica

O atenolol é uma substância na qual adquiriu-se uma extensa experiência clínica.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Atenopress® assim como outros betabloqueadores, não deve ser usado nas seguintes situações:

- conhecida hipersensibilidade ao atenolol ou aos outros componentes da fórmula
- bradicardia
- choque cardiogênico
- hipotensão
- acidose metabólica
- distúrbios graves da circulação arterial periférica
- bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau
- síndrome do nodo sinusal
- feocromocitoma não tratado
- insuficiência cardíaca descompensada

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As precauções e advertências apresentadas a seguir devem ser consideradas para o **Atenopress®**, assim como para outros betabloqueadores.

Embora contraindicado em insuficiência cardíaca descompensada, **Atenopress®** pode ser usado em pacientes cujos sinais de insuficiência cardíaca tenham sido controlados. Deve-se tomar cuidado com pacientes cuja reserva cardíaca esteja diminuída.

Atenopress® pode aumentar o número e a duração dos ataques de angina em pacientes com angina de Prinzmetal, devido à vasoconstrição da artéria coronária mediada por receptores alfa sem oposição. Uma vez que o atenolol é um bloqueador beta-1 seletivo, seu uso pode ser considerado, embora se deva ter o máximo de cautela.

Embora contraindicado em distúrbios graves da circulação arterial periférica, **Atenopress®** também pode agravar distúrbios menos graves da circulação arterial periférica.

Atenopress® deve ser administrado com cautela em pacientes com bloqueio cardíaco de primeiro grau, devido ao seu efeito negativo sobre o tempo de condução.

Atenopress® pode modificar a taquicardia da hipoglicemia e pode mascarar os sinais de tireotoxicose.

Como resultado da ação farmacológica, **Atenopress**[®] poderá reduzir a frequência cardíaca. Nos raros casos em que um paciente tratado desenvolver sintomas que possam ser atribuíveis a uma baixa frequência cardíaca, a dose pode ser reduzida.

Atenopress[®] não deve ser descontinuado abruptamente em pacientes que sofrem de doença cardíaca isquêmica.

Atenopress[®] pode causar uma reação mais grave a uma variedade de alérgenos quando administrado a pacientes com história de reação anafilática a tais alérgenos. Estes pacientes podem não responder às doses usuais de adrenalina utilizadas no tratamento de reações alérgicas.

Atenopress[®] pode causar um aumento na resistência das vias aéreas em pacientes asmáticos. Uma vez que o atenolol é um bloqueador beta-1 seletivo, seu uso pode ser considerado, embora se deva ter o máximo de cautela. Se ocorrer aumento da resistência das vias aéreas, o **Atenopress**[®] deve ser descontinuado e, se necessário, deve ser administrada terapia broncodilatadora (por exemplo: salbutamol).

Para informações referentes a ajuste de dose para pacientes idosos, com insuficiência renal e nas diferentes indicações, ver item Posologia e Modo de Usar.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: é improvável que o uso de **Atenopress**[®] resulte em comprometimento da capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Entretanto, deve ser levado em consideração que ocasionalmente pode ocorrer tontura ou fadiga.

Uso durante a gravidez e lactação:

Categoria de risco na gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Atenopress[®] atravessa a barreira placentária e aparece no sangue do cordão umbilical. Não foram realizados estudos sobre o uso de atenolol no primeiro trimestre e a possibilidade de danos fetais não pode ser excluída. Atenolol tem sido utilizado sob supervisão cuidadosa para o tratamento de hipertensão no terceiro trimestre. A administração de atenolol a gestantes para o controle da hipertensão de leve a moderada foi associada a retardo no crescimento intrauterino. O uso de atenolol em mulheres que estejam grávidas ou que possam engravidar requer que os benefícios antecipados sejam avaliados contra os possíveis riscos, particularmente no primeiro e no segundo trimestres de gravidez.

Há acúmulo significativo de atenolol no leite materno.

Os neonatos nascidos de mães em uso de **Atenopress**[®], durante a gravidez ou na amamentação, podem apresentar risco de hipoglicemia e bradicardia. Deve-se ter cuidado quando **Atenopress**[®] é administrado durante a gravidez ou para mulheres que estejam amamentando.

Não há experiência clínica em crianças, por esta razão, não é recomendado o uso de atenolol em crianças.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso combinado de betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio com efeitos inotrópicos negativos, como por exemplo, verapamil e diltiazem, pode levar a um aumento destes efeitos, particularmente em pacientes com função ventricular comprometida e/ou anormalidades de condução sinoatrial ou atrioventricular. Isso pode resultar em hipotensão grave, bradicardia e insuficiência cardíaca. Nenhuma destas substâncias deve ser administrada intravenosamente antes da descontinuação da outra por 48 horas.

A terapia concomitante com diidropiridinas, como por exemplo, nifedipino, pode aumentar o risco de hipotensão e pode ocorrer insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca latente.

A associação de glicosídeos digitálicos com betabloqueadores pode aumentar o tempo de condução atrioventricular.

Os betabloqueadores podem exacerbar a hipertensão de rebote que pode ocorrer após a retirada da clonidina. Se estas substâncias forem coadministradas, o betabloqueador deve ser descontinuado vários dias antes da retirada da clonidina. Se for necessário substituir o tratamento de clonidina por betabloqueador, a introdução do betabloqueador deve ser feita vários dias após a interrupção da administração da clonidina.

Antiarrítmicos Classe 1 (por exemplo a disopiramida) e amiodarona podem potencializar o efeito no tempo de condução atrial e induzir efeito negativo inotrópico.

O uso concomitante de agentes simpatomiméticos, por exemplo, adrenalina, pode neutralizar os efeitos dos betabloqueadores.

O uso concomitante de inibidores da prostaglandina sintetase (por exemplo: ibuprofeno, indometacina) pode diminuir os efeitos hipotensores dos betabloqueadores.

Deve-se ter cautela ao administrar agentes anestésicos com **Atenopress**[®]. O anestesista deve ser informado e a escolha do anestésico deve recair sobre um agente com a menor atividade inotrópica negativa possível. O uso de betabloqueadores com substâncias anestésicas pode resultar em atenuação da taquicardia de reflexo e aumento do risco de hipotensão. Agentes anestésicos que causam depressão miocárdica devem ser evitados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Atenopress[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Atenopress[®] tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Atenopress[®] é apresentado da seguinte maneira:

Atenopress[®] 50 mg: comprimidos brancos, circular, biconvexo e com vinco em uma das fases.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Atenopress[®] deve ser administrado por via oral, com água, de preferência no mesmo horário todos os dias.

O paciente não deve utilizar **Atenopress**[®] se estiver em jejum por tempo prolongado.

Atenopress[®] 50 mg é comprimido sulcados e pode ser dividido.

Posologia:

- **Hipertensão:** a maioria dos pacientes responde a 1 dose única oral diária de 50 a 100 mg. O efeito pleno será alcançado após 1 ou 2 semanas. Pode-se conseguir uma redução adicional na pressão arterial combinando-se **Atenopress**[®] com outros agentes anti-hipertensivos.
- **Angina:** a maioria dos pacientes com angina pectoris responde a 1 dose única oral diária de 100 mg ou 50 mg administrados 2 vezes ao dia. É improvável que se obtenha benefício adicional com o aumento da dose.
- **Arritmias Cardíacas:** com a arritmia controlada, a dose de manutenção adequada é de 50 a 100 mg uma vez ao dia.
- **Infarto do Miocárdio:** para pacientes que se apresentarem alguns dias após sofrerem um infarto agudo do miocárdio, recomenda-se 1 dose oral de 100 mg diários de **Atenopress**[®] para profilaxia a longo prazo do infarto do miocárdio.

Idosos: os requisitos de dose podem ser reduzidos, especialmente em pacientes com função renal comprometida.

Crianças: não há experiência pediátrica com **Atenopress**[®] e, por esta razão, não é recomendado para uso em crianças.

Insuficiência Renal: uma vez que **Atenopress**[®] é excretado por via renal, a dose deve ser reduzida nos casos de comprometimento grave da função renal. Não ocorre acúmulo significativo de **Atenopress**[®] em pacientes que tenham *clearance* de creatinina superior a 35 mL/min/1,73m² (a faixa normal é de 100-150 mL/min/1,73m²). Para pacientes com *clearance* de creatinina de 15-35 mL/min/1,73m² (equivalente a creatinina sérica de 300-600 µmol/L), a dose oral deve ser de 50 mg diários. Para pacientes com *clearance* de creatinina menor que 15 mL/min/1,73m² (equivalente a creatinina sérica > 600 µmol/L), a dose oral deve ser de 25 mg diários ou de 50 mg em dias alternados.

Os pacientes que se submetem à hemodiálise devem receber 50 mg após cada diálise. A administração deve ser feita sob supervisão hospitalar, uma vez que podem ocorrer acentuadas quedas na pressão arterial.

Se o paciente esquecer-se de tomar uma dose de **Atenopress**[®], deve tomá-la assim que lembrar, mas o paciente não deve tomar duas doses ao mesmo tempo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Atenopress[®] é bem tolerado. Em estudos clínicos, as possíveis reações adversas relatadas são geralmente atribuíveis às ações farmacológicas do atenolol.

Os eventos adversos descritos a seguir, listados por sistemas, foram relatados com as seguintes definições de frequência: comum ($\leq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\leq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e muito raro ($< 1/10.000$) incluindo relatos isolados.

Desordens cardíacas

Comum: bradicardia.

Rara: piora da insuficiência cardíaca, desencadeamento de bloqueio cardíaco.

Desordens vasculares

Comum: extremidades frias.

Rara: hipotensão postural que pode ser associada à síncope, claudicação intermitente pode ser aumentada se esta já estiver presente, em pacientes susceptíveis ao fenômeno de Raynaud.

Desordens do sistema nervoso

Rara: tontura, cefaleia e parestesia.

Desordens psiquiátricas

Incomum: distúrbios do sono que podem ser notados com outros tipos de betabloqueadores.

Rara: alterações do humor, pesadelos, confusão, psicoses e alucinações.

Desordens gastrointestinais

Comum: distúrbios gastrointestinais.

Rara: boca seca.

Avaliações laboratoriais

Incomum: elevação dos níveis das transaminases.

Muito rara: aumentos na ANA (anticorpos antinucleares) foi observado, entretanto a relevância clínica não é clara.

Desordens hepatobiliares

Rara: toxicidade hepática incluindo colestase intra-hepática.

Desordens do sangue e sistema linfático

Rara: púrpura e trombocitopenia.

Desordens da pele e tecido subcutâneo

Rara: alopecia, reações psoríaseformes na pele, exacerbação da psoríase e erupções cutâneas.

Desordens oculares

Rara: olhos secos e distúrbios visuais.

Desordens do sistema reprodutivo e mamas

Rara: impotência.

Desordens respiratórias, torácicas e do mediastino

Rara: pode ocorrer broncoespasmo em pacientes com asma brônquica ou com histórico de queixas asmáticas.

Desordens gerais

Comum: fadiga.

A descontinuação do medicamento deve ser considerada se, de acordo com critério médico, o bem-estar do paciente estiver sendo adversamente afetado por qualquer uma das reações descritas acima.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sintomas de superdosagem podem incluir bradicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca aguda e broncoespasmo.

O tratamento geral deve incluir: monitorização cuidadosa, tratamento em unidade de terapia intensiva, uso de lavagem gástrica, carvão ativado e um laxante para prevenir a absorção de qualquer substância ainda presente no trato gastrointestinal, o uso de plasma ou substitutos do plasma para tratar hipotensão e choque. Hemodiálise ou hemoperfusão também podem ser consideradas.

Bradicardia excessiva pode ser controlada com 1-2 mg de atropina por via intravenosa e/ou com marcapasso cardíaco. Se necessário, em seguida, pode-se administrar uma dose em *bolus* de 10 mg de glucagon por via intravenosa. Se necessário, esse procedimento pode ser repetido ou seguido de uma infusão intravenosa de 1-10 mg/hora de glucagon, dependendo da resposta obtida. Se não houver resposta ao glucagon, ou se o mesmo não estiver disponível, pode-se administrar um estimulante beta-adrenérgico, como a dobutamina (2,5-10 µg/kg/min) por infusão intravenosa. A dobutamina, devido ao seu efeito inotrópico positivo, também poderia ser usada para tratar hipotensão e insuficiência cardíaca aguda. Dependendo da quantidade da superdose ingerida, é provável que as doses indicadas sejam inadequadas para reverter os efeitos cardíacos do bloqueio beta. Portanto, se necessário, a dose de dobutamina deve ser aumentada para que se atinja a resposta desejada de acordo com as condições clínicas do paciente.

O broncoespasmo pode geralmente ser revertido pelo uso de broncodilatadores.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações

III) DIZERES LEGAIS**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. M.S.: 1.0047.0352

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 30/06/2014

Registrado e Fabricado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87,

Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

