MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE
AVDA. MARATHON 1000 - FONOS: 239 1105
CASILLA 48 - DIREC. TELEG. "BACTECHILE"
SANTIAGO

Ref.: 6407/92
17 - 5 - 93
EMZ/RIC/mms

25 MAY 93* 6835

SANTIAGO,

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación del Químico Farmacéutico, Director Técnico y en representación de la firma Mintlab Co. S.A., por la que solicita registro del producto farmacéutico ATENOLOL 50 mg COMPRIMIDOS, para los efectos de su fabricación y venta en el país; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del Código Sanitario, decreto con fuerza de ley N° 725 de 1968; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos y del Reglamento de Farmacias, Droguerías, Almacenes Farmacéuticos y Botiquines Autorizados aprobados por los decretos supremos N°s. 435 de 1981 y 466 de 1984, respectivamente, ambos del Ministerio de Salud; y en uso de las facultades que me confieren la letra b) del Art. 39° del decreto ley N° 2763 de 1979, el decreto supremo N° 79 de 1980 del Ministerio de Salud y la Resolución N° 027 de 1980 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I O N

1.- INSCRIBASE en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos bajo el N°34093, el producto farmacéutico ATENOLOL 50 mg COMPRIMIDOS, a nombre de la firma Mintlab Co. S.A., para los efectos de su fabricación y venta en el país, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será fabricado como producto terminado envasado y distribuído por el Laboratorio de Producción de propiedad de la firma Mintlab Co. S.A., ubicado en Nueva Andrés Bello N° 1960 de Santiago.

b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:

Cada comprimido contiene:

Atenolol	50	mg
Lactosa Monohidrato	35	mg
Almidón de maíz	35	mg
Glicolato de sodio y almidón	5	mg
Talco	7	mg
Estearato de magnesio	3	mg

c) Período de eficacia: 36 meses.

d) Presentación: Estuche de cartulina impreso con 10- 20- 30- 50 ó 60 comprimidos en blister pack impreso.

Muestra Médica: Estuche de cartulina impreso con 4- 6- 8 y 10 comprimidos en blister pack impreso.

Envase clínico: Caja de cartón etiquetada con 100- 250- 500 y 1000 comprimidos en blister pack impreso.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda: "ENVASE CLINICO SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: "BAJO RECETA MEDICA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A".

2.- Los rótulos de los envases y folletos para información médica aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en el anexo timbrado de la presente Resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 46° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos.

3.- Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

4.- El Laboratorio deberá comunicar a este Instituto la comercialización de la primera partida o serie que se fabrique de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

ANOTESE Y COMUNIQUESE

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL

DRA. Q.F. RAQUEL GONZALEZ DIEZ
JEFE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

DISTRIBUCION:
- Mintlab Co. S.A.
- Sub-Depto. Q. Analítico
- Sub-Depto. A.R.I.
- Archivo.

Transcrito Fielmente
Ministro Fe

SUBDEPARTAMENTO
Autorización Registro e Inspección
OFICINA DE PARTES

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA DEL PRODUCTO ATENOLOL

100 MG COMPRIMIDOS

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

1) Fórmula cualicuantitativa

Cada comprimido contiene :

Atenolol	100 mg
Excipientes c.s.p.	1 comp.

2) Principio activo

Cumple punto 2) de la metodología analítica.

3) Clasificación farmacológica: Bloqueador adrenérgico Antihipertensivo

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA EXCLUSIVAMENTE. NO INCLUIRLO EN EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

4) Farmacología:

Acción y Usos. Fármaco bloqueante beta, que actúa especialmente sobre los receptores beta del corazón. Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión incluyendo a la de origen renal.

Toxicidad Animal:

El atenolol ha sido estudiado, sometiéndolo a todas las pruebas de toxicidad en animales.
La DL_{50} en forma de dosis única en ratón es superior a 2000 mg/Kg por vía oral, y 100 mg/Kg por vía i.v., y en rata es superior a 3000 mg/Kg por vía oral y 50-60 mg/Kg por vía i.v.

Los estudios reproductivos y teratológicos realizados en rata y conejo han demostrado ausencia de efectos indeseables del atenolol sobre la fertilidad, la reproducción o las crías. Los estudios carcinogenéticos en rata y ratón, con dosis diarias de hasta 300 mg de atenolol en la dieta, mantenidas hasta 2 años, no revelaron aumento alguno de incidencia tumoral, de ningún tipo, en los animales.

Farmacología Experimental:

La acción bloqueante beta del atenolol se ha demostrado en una amplia gama de animales, que incluye al gato, y ha resultado ser aproximadamente equipotente al propranolol.

Cardioselectividad: para diferenciar el bloqueo de los receptores beta central o periférico se utiliza el antagonismo de la taquicardia y la vasodilatación producida en perro por infusión intravenosa de isoprenalina. El atenolol y el propranolol son equipotentes en el antagonismo de la taquicardia, pero en cambio, el atenolol ejerce escaso efecto sobre la vasodilatación, en contraste con el propranolol.

El atenolol carece de actividad simpaticomimética intriseca (actividad agonista parcial) o de actividad estabilizadora de la membrana (efecto semejante a la quinidina) El atenolol tiene acción antiarrítmica.

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmaceúticas

Farmacología Clínica:

Efectos hemodinámicos. La administración oral crónica o la inyección intravenosa redujeron el gasto cardíaco y la presión arterial en individuos sanos. En pacientes hipertensos, la administración crónica de atenolol redujo también el gasto cardíaco, pero no en relación con la reducción de la presión arterial.

Actividad bloqueante de los receptores beta. El atenolol (dosis oral única de 25-200 mg) inhibe la taquicardia de esfuerzo aproximadamente igual que el propranolol. Dicha inhibición resultó patente a concentraciones hemáticas de 0,2 ug/ml y aumento con niveles de 0,5 ug/ml; las concentraciones superiores carecieron o tuvieron ya escaso efecto inhibitorio mayor. Una dosis oral única inhibe la taquicardia inducida por esfuerzo a lo largo de un período de 24 horas.

Dosificación. Los ensayos han demostrado que una pauta de dosificación única al día de 100 mg produce un efecto antihipertensivo satisfactorio. Después de una dosis oral única de 100 mg., la actividad antihipertensiva se mantuvo durante un período de 24 horas, en pacientes en reposo, aunque tuvo lugar algún episodio tras las 24 horas al hacer ejercicio. Al repetir el ensayo después de la administración de 100 mg una vez al día durante 1 mes, tanto las presiones arteriales en reposo como las determinadas tras un ejercicio se mantuvieron controladas durante todo un período de 24 horas después de la última dosis.

Cardioselectividad. El atenolol presenta un elevado grado de selectividad, demostrado en pacientes con enfermedad obstructiva de las vías respiratorias. Se han realizado ensayos de comparación del atenolol con el propanolol por vía i.v. y comparando el atenolol (50 y 100 mg) por vía oral con placebo, acebutolol, metopronol y propranolol. Los ensayos clínicos realizados en pacientes con hipertensión que habían ex-

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA EXCLUSIVAMENTE
INCLUIRLO EN EL ENVASE L
VENTA AL PUBLICO

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

perimentado dificultades respiratorias al administrarseles bloqueantes beta no selectivos cardíacos, o que habían sido considerados inadecuados para el tratamiento con estos fármacos, han demostrado que el atenolol puede administrarse con buenos resultados.

Efectos sobre el sistema nervioso central. Los ensayos realizados en doble ciego sobre las respuestas a dosis orales únicas de atenolol, metildopa, reserpina y placebo demostraron que el atenolol no reduce la capacidad de atención o el bienestar. Otro ensayo confirmó la ausencia de efectos sobre el sistema nervioso central cuando se demostró que, a diferencia de la metildopa, las dosis orales aisladas de 50 - 100 mg de atenolol no prolongaban los tiempos de reacción ni provocaban efectos indeseables subjetivos, como somnolencia.

Efectos sobre la hipoglucemia inducida por insulina. Contrariamente a los bloqueantes beta no cardioselectivos, el atenolol no prolonga la hipoglucemia inducida por insulina.

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA EXCLUSIVAMENTE. NO INCLUIRLO EN EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

Evaluación Clínica:

El atenolol se ha ensayado en más de 2.000 pacientes por períodos superiores a los tres años; los ensayos indican que el atenolol solo, sin combinar con otros fármacos, resultó eficaz en un 75% de pacientes, produciendo una reducción media en la presión sanguínea de 30/20 mm Hg. Cuando se combinó con diuréticos u otros agentes antihipertensores, el atenolol resultó eficaz en un 85% de pacientes, produciendo una caída tensional medida de 40/29 mm Hg. Los efectos indesea bles aparecidos en los ensayos clínicos en doble ciego fueron del mismo orden que con el placebo. En numerosos ensayos (10-14) se eligió la pauta de dosificación de dos tomas diarias, basándose en el estudio farmacocinético. Se registró una relación lineal dosis respuesta entre las dosis crecientes de atenolol y la reducción de la presión arterial. En la mayoría de los pacientes, el atenolol resultó eficaz a dosis diarias de 100 mg y las respuestas a 100, 200 ó 400 mg diarios fueron semejantes.

Angina de pecho. Tanto la administración intravenosa de atenolol como la de propranolol redujeron la taquicardia de esfuerzo en pacientes con angina grave. No obstante, el atenolol fue más eficaz que el propranolol aumentando la capacidad máxima del trabajo. El atenolol no provocó incremento de la resistencia de las vías aéreas. En un ensayo clínico en doble ciego, se demostró que el atenolol reduce la frecuencia de ataques anginosos y a dosis de nitroglicerina consumida en comparación con el practolol y el placebo.

Glaucoma. Los estudios preliminares revelaron que una dosis oral única de 50 mg de atenolol produce una caída en la tensión ocular de pacientes con sospecha o diagnóstico establecido de glaucoma.

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

Farmacocinética y Metabolismo:

Absorción. En el hombre, rata y conejo es consistente, pero incompleta después de la administración oral. Los niveles hemáticos y la reducción de la taquicardia de esfuerzo revelan una correlación adecuada.

Distribución. Se hallan niveles hemáticos próximos (media de 0,9 ug/ml con 100 mg por vía oral) a las 2-4 horas tras la administración, con una vida plasmática media de 7-9 horas.

Estudios radiográficos en rata con sustancia marcada. Los estudios autoradiográficos de ratas a las que se les había administrado atenolol marcado con C^{14} por vía i.v. o propranolol-C^{14} han demostrado que ambos compuestos se distribuyen ampliamente, a pesar de que el atenolol no penetre rápidamente en el cerebro o en el sistema nervioso central, mientras que el propranolol sí lo hace.

Metabolismo. Se metaboliza menos de un 10% de atenolol. El único metabolito urinario no conjugado identificado es un derivado hidroxilado que comprende las 2/3 partes del material excretado.

Excresión. Aproximadamente se excreta un 50% de la dosis oral de atenolol en forma inalterada en las heces, y el material absorbido se excreta en la orina. No se aprecia excresión biliar., **vertigo, cansancio, somnolencia, depresión, letargia, disnea, diarrea, náuseas.**

Efectos Indeseables. Se informa de la aparición de frialdad de las extremidades, fátiga muscular y en algunos pocos casos de bradicardia. Son muy raras las alteraciones del sueño.

Precauciones. No debe administrarse atenolol a pacientes con insuficiencia cardíaca no tratada, pero puede iniciarse el tratamiento cuando ésta ya ha sido controlada. Si aparece durante el tratamiento con atenolol, debe suprimirse temporalmente el fármaco, hasta controlar la insuficiencia. Una de sus acciones farmacológicas consiste en la reducción de la frecuencia cardíaca: si esta cae por debajo de 55 pulsaciones/min. debe reducirse la dosificación.

El atenolol actúa preferentemente sobre los receptores beta cardíacos. Puede administrarse a pacientes con enfermedades obstructivas crónicas de las vías

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA EXCLUSIVAMENTE
INCLUIRLO EN EL ENVASE
VENTA AL PUBLICO.

aéreas. No obstante, en pacientes asmáticos puede provocarse un aumento en la resistencia a las mismas. Contrariamente a los bloqueantes beta no selectivos, este broncoespasmo puede ser revertido por los preparados broncodilatadores utilizados corrientemente, tales como el salbutamol o la isoprenalina. Insuficiencia renal; dado que el atenolol se excreta por vía renal, debe ajustarse la dosificación con especial cuidado en pacientes con alteraciones graves del funcionalismo renal. Anestesia: el anestesista ha de estar al corriente de que el paciente al que debe practicar una anestesia general está en tratamiento con atenolol. Embarazo: como cualquiere otro fármaco, no debe administrarse atenolol si no resulta esencial. No existe pruebas de teratogenicidad en los estudios animales. En pacientes que sufren cardiopatía isquémica, no debe interrumpirse bruscamente el tratamiento, igual que con los demás agentes bloqueantes.

Administración - Oral

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

Dosificación:

Adultos, con velocidad de filtración glomerular (ml/min/1.73 m^2) de 35 o más: 100 mg diariamente; VFG de 15-35: 50 mg al día; VFG de menos de 15:50 mg en días alternos. Pacientes en hemodiálisis deben tomar 50 mg después de cada diálisis bajo supervisión en el hospital, ya que pueden tener lugar descensos marcados de la presión sanguínea. El efecto terapéutico se observa después de 1-2 semanas. No se recomienda en los niños.

Tratamiento de la sobredosificación: La excesiva bradicardia puede contrarrestarse con atropina por vía i.v. a la dosis de 1-2 mg, y si es necesario, puede continuarse con un estimulante beta (por ejemplo, 25 ug iniciales de isoprenalina o 0,5 mg de orciprenalina, administrados como inyección i.v. lenta)

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA EXCLUSIVAMENTE. NO INCLUIRLO EN EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

Presentación:

Venta Público: 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos en blister pack impreso incluído en estuche de cartulina impreso.

M. Médica : 4, 6, 8, 10 comprimidos.

Clínico : 100, 250, 500 y 1000 comprimidos en blister pack impreso o celofán blanco impreso incluído en caja de cartón con etiqueta impresa.