

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atenolol comp.-ratiopharm®
100 mg / 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 100 mg Atenolol und 25 mg Chlortalidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, weiße, beidseitig gewölbte Filmtablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

Diese Arzneimittel sind indiziert bei Patienten, deren Blutdruck mit Atenolol oder Chlortalidon allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Grundsätzlich sollte die Behandlung des Bluthochdrucks mit einem Einzelwirkstoff in niedriger Dosierung (einschleichend) begonnen werden.

Die Gabe der fixen Kombination dieser Arzneimittel wird erst nach vorangegangener individueller DosisEinstellung (Dosistitration) mit den Einzelsubstanzen (d. h. Atenolol und Chlortalidon) empfohlen. Wenn klinisch vertretbar, kann, bei Patienten deren Blutdruck nicht ausreichend unter Kontrolle ist, eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Erwachsene:

Die übliche Dosierung beträgt bei Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung angezeigt ist, 1-mal täglich 1 Filmtablette (entsprechend 100 mg Atenolol/25 mg Chlortalidon).

Wenn es notwendig ist, kann zusätzlich ein weiteres bluthochdrucksenkendes Medikament, z. B. ein Medikament zur Blutgefäßerweiterung, eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Anwendung bei älteren Patienten

In dieser Altersgruppe sind die notwendigen Dosierungen in vielen Fällen geringer.

Kinder und Jugendliche (Jünger als 18 Jahre):

Es gibt keine Erfahrungen bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit diesen Arzneimitteln. Aus diesem Grunde sollte **Atenolol comp.-ratiopharm®** Kindern und Jugendlichen nicht verabreicht werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Aufgrund der Eigenschaften des Wirkstoffes Chlortalidon ist die Wirkung von **Atenolol comp.-ratiopharm®** bei Patienten mit Nie-

reninsuffizienz vermindert. Aus diesem Grunde sollte die fixe Kombination bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht verabreicht werden (siehe 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht notwendig, bei schweren Leberfunktionsstörungen ist die Gabe von **Atenolol comp.-ratiopharm®** nicht angezeigt (siehe 4.3).

Art der Anwendung

Die Filmtablette wird mit ausreichend Flüssigkeit unzerkaut vor der Mahlzeit eingenommen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Eine Unterbrechung oder Beendigung der Behandlung darf nur auf ärztliche Anordnung erfolgen.

Ein Absetzen der Therapie mit diesen Arzneimitteln sollte besonders bei Patienten mit Erkrankungen der Herzkranzgefäße nicht abrupt sondern ausschleichend erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Diese Arzneimittel dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Atenolol oder andere β -Rezeptorenblocker, Chlortalidon sowie andere Thiazide oder Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktion beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- unkontrollierter Herzinsuffizienz
- akutem Herzinfarkt
- kardiogenem Schock
- AV-Block 2. oder 3. Grades
- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome)
- sinuatrialem Block
- Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schläge/Minute vor Behandlungsbeginn)
- Hypotonie
- metabolischer Azidose
- bronchialer Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale)
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen
- gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe)
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml)
- unbehandeltem Phäochromozytom
- schweren Leberfunktionsstörungen (einschließlich Coma hepaticum)
- klinisch relevanten Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie)
- Gicht
- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Kinder (mangels ausreichender Erfahrungen)

Die intravenöse Applikation von Calcium-Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block 1. Grades, da die Betarezeptorenblocker-Komponente negativen Einflusses auf die Impulse Überleitungszeit haben kann
- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände; die Symptome einer Hypoglykämie wie Tachykardie, Herzklopfen oder Schweißausbrüche können maskiert werden)
- längerem strengen Fasten oder schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- die systemische Wirkung von oralen Betarezeptorenblockern kann durch gleichzeitige Anwendung von Betarezeptorenblockern in Augentropfen verstärkt werden
- Patienten mit Phäochromozytom (Nebennierenmarkttumor; vorherige Therapie mit Alpha-Rezeptorenblockern erforderlich), der Blutdruck sollte engmaschig überwacht werden
- Patienten, die gleichzeitig mit Digitalispräparaten, Glukokortikoiden oder Laxantien behandelt werden
- eingeschränkter Leberfunktion
- eingeschränkter Nierenfunktion leichten Grades

Die Verordnung von Betarezeptorenblockern sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese und bei Patienten mit Prinzmetal-Angina, da, aufgrund ungehinderter Alpha-Rezeptor vermittelter Gefäßverengungen der Herzkranzgefäße, vermehrt z. T. verstärkte Angina-pectoris-Anfälle auftreten können. Atenolol ist ein Beta-1-selektiver Betarezeptorenblocker; folglich kann der Gebrauch von **Atenolol comp.-ratiopharm®** erwogen werden, obwohl äußerste Vorsicht gewahrt werden muss.

Betarezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie geboten (Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen). Diese Patienten sprechen eventuell auf die üblichen Adrenalin Dosen zur Behandlung der allergischen Reaktionen nicht an.

Leichtere periphere Durchblutungsstörungen können durch die Anwendung von Betarezeptorenblockern verschlimmert werden.

Betarezeptorenblocker können die Anzeichen einer Thyreotoxikose maskieren.

Die Herzfrequenz wird durch die Anwendung von Betarezeptorenblockern reduziert. In dem seltenen Fall, dass ein Patient klinische Symptome entwickelt, die auf einer langsamen Herzfrequenz beruhen, kann die Dosis reduziert werden.

Betarezeptorenblocker sollten nicht abrupt abgesetzt werden, wenn der Patient an einer ischämischen Herzerkrankung leidet.

Obwohl **Atenolol comp.-ratiopharm®** bei unkontrollierter Herzinsuffizienz kontraindiziert ist (siehe 4.3), kann die Gabe bei Patienten mit kontrollierten Anzeichen von Herzinsuffizienz angezeigt sein. Vorsicht ist bei Patienten mit geringer Herzreserve geboten.

Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen kann es auch bei Anwendungen eines kardiaselektiven Betarezeptorenblockers wie Atenolol zur Beeinflussung des Atemwegswiderstandes kommen (Atenolol ist ein Beta-1-selektiver Betarezeptorenblocker, wobei die Selektivität nicht absolut ist). Die Anwendung sollte bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen daher nicht generell erfolgen. Die geringste mögliche Dosis von **Atenolol comp.-ratiopharm®** sollte mit besonderer Vorsicht eingenommen werden. Wenn eine Erhöhung des Atemwegswiderstandes auftritt, sollte **Atenolol comp.-ratiopharm®** abgesetzt werden. Eventuelle Bronchospasmen können – wirksamer als bei nicht-selektiven Betarezeptorenblockern – mit den üblichen Bronchodilatoren wie Salbutamol oder Fenoterol rasch aufgehoben werden.

Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Verwendung von Anästhetika und **Atenolol comp.-ratiopharm®** geboten. Der Anästhesist sollte über die Einnahme von **Atenolol comp.-ratiopharm®** informiert werden. Bei der Wahl des Anästhetikums sollte ein Mittel mit so geringer negativer inotroper Aktivität wie möglich gewählt werden. Der Einsatz von Betarezeptorenblockern zusammen mit Anästhetika kann zur Abschwächung der Reflextachykardie führen und das Risiko von Hypotension vergrößern. Anästhetika die eine Schädigung der Herzmuskelzellen hervorrufen, sollten vermieden werden.

Aufgrund der Chlortalidonkomponente sollten in passenden Abständen die Plasmaelektrolyte regelmäßig untersucht werden, um mögliche Elektrolytschwankungen besonders Hypokaliämie und Hyponatriämie zu entdecken. Hypokaliämie und Hyponatriämie kann auftreten. Eine Kontrolle des Elektrolytspiegels ist angebracht, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten, die Digitalis einnehmen, eine kaliumarme Diät einhalten oder unter gastrointestinalen Beschwerden leiden. Eine Hypokaliämie kann bei Patienten, die mit Digitalis behandelt werden, Arrhythmien hervorrufen.

Der Einfluss von Atenolol als ausgeprägt kardiaselektivem Betarezeptorenblocker auf den Blutglukosespiegel ist gering. Unter Chlortalidon kann es, wie bei jedem Thiaziddiuretikum, zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels kommen. In den bisher vorliegenden Untersuchungen mit **Atenolol comp.-ratiopharm®** wurden keine signifikanten Änderungen des Blutglukosespiegels bei Patienten ohne KH-Stoffwechselstörungen beobachtet. Die Verabreichung von Chlortalidon an Patienten, die eine bekannte Prädisposition für eine Diabetes-mellitus-Erkrankung haben, muss mit Vor-

sicht erfolgen. Diabetes-mellitus Patienten müssen mit einem möglichen Anstieg des Blutglukosespiegels rechnen. Eine enge Kontrolle des Blutzuckers ist in der Anfangsphase der Therapie erforderlich. Bei anhaltender Therapie sollte die Glucosurie in regelmäßigen Abständen untersucht werden.

Chlortalidon kann, wie andere Thiaziddiuretika, zu einer Erhöhung der Harnsäurewerte führen. Dieser Effekt ist dosisabhängig und kann durch Anwendung niedriger Chlortalidondosen, wie sie in **Atenolol comp.-ratiopharm®** enthalten sind, minimal gehalten werden. Die gleichzeitige Gabe eines harnfördernden Medikamentes kehrt die Erhöhung der Harnsäurewerte wieder um. Zur Kontrolle sollten gelegentlich Messungen des Harnsäurespiegels durchgeführt werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung können kleine Änderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein hepatisches Koma hervorrufen.

Die Anwendung von **Atenolol comp.-ratiopharm®** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Atenolol comp.-ratiopharm®** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen sind beschrieben worden:

Beeinflussung der Wirkung nachfolgend genannter Arzneistoffe bzw. Präparategruppen:

- orale Antidiabetika (z.B. Sulfonylharnstoffe/Biguanide), Insulin: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes, Warnzeichen einer Hypoglykämie – insbesondere Tachykardie und Tremor – sind verschleiert oder abgemildert
- harnsäuresenkenden Arzneimittel: Deren Wirkung kann abgeschwächt sein
- Digitalisglykoside: Verlängerung der AV-Überleitungszeit; Wirkungen und Nebenwirkungen von Digitalisglykosiden können bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie verstärkt werden
- hochdosierte Salicylate: Verstärkung der toxischen Wirkung auf das zentrale Nervensystem
- Muskelrelaxantien vom Curare-Typ: Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung (Information des Anästhesisten über die Therapie mit diesen Arzneimitteln)
- Lithium: Erhöhung der Serum-Lithium-Konzentration (regelmäßige Kontrolle!), somit Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung von Lithium
- kaliuretischen Arzneimitteln (z.B. Furosemid), Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B oder Abführmittel: erhöhte Kaliumverluste und/oder Magnesiumverluste

- Vitamin D, Calciumsalze: Anstieg des Serumcalciums
- Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat): verstärkte Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie)

Verstärkung der antihypertensiven Wirkung bzw. Erhöhung des Nebenwirkungsrisikos:

- andere Antihypertensiva, Diuretika, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Alkohol:
- ACE-Hemmer (z.B. Captopril, Enalapril): zu Behandlungsbeginn Risiko eines massiven Blutdruckabfalls
- Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ: verstärkte Blutdrucksenkung, in Einzelfällen Ausbildung einer Herzinsuffizienz
- Calciumantagonisten mit negativ inotroper Wirkung vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ: schwere Hypotonie, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen und Herzversagen. Diese Calciumantagonisten dürfen frühestens 48 Stunden nach dem Absetzen von **Atenolol comp.-ratiopharm®** verabreicht werden (siehe auch 4.3).
- Klasse-I-Antiarrhythmika (z.B. Disopyramid) und Amiodaron: die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert und eine negativ inotrope Wirkung kann induziert werden.
- Reserpin, alpha-Methyldopa, Guanfacin oder Clonidin: neben Verstärkung der antihypertensiven Wirkung auch Bradykardie.
- Baclofen: die Verstärkung der antihypertensiven Wirkung kann eine Dosisanpassung notwendig machen.
- Narkotika, Anaesthetika: verstärkter Blutdruckabfall, Verstärkung der negativ-inotropen Wirkung (Information des Anästhesisten über die Therapie mit diesen Arzneimitteln Das Anästhetikum der Wahl sollte so wenig negativ inotrop wie möglich sein. Die gleichzeitige Anwendung von Betarezeptorenblockern und Anästhetika kann die reflektorische Tachykardie abschwächen und das Risiko der Hypotonie erhöhen. Anästhetika mit einer depressiven Wirkung auf das Herz sollten vermieden werden.)

Abschwächung der antihypertensiven Wirkung:

- Analgetika, nicht-steroidale Antiphlogistika (z.B. Salicylsäurederivate, Indometacin Ibuprofen): Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung, in Einzelfällen Verschlechterung der Nierenfunktion
- Sympathomimetika (z.B. Adrenalin) können dem Effekt von Betarezeptorenblockern entgegenwirken.
- Cholestyramin oder Colestipol: verminderte Resorption von **Atenolol comp.-ratiopharm®**
- Norepinephrin, Epinephrin: beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich
- Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer (Ausnahme: MAO-B-Hemmer): überschießender Bluthochdruck
- Clonidin: Überschießender Blutdruckanstieg (Hypertensive Krise) beim Absetzen von

Clonidin, wenn nicht zuvor *Atenolol comp.-ratiopharm®* abgesetzt wurde. Behandlung mit diesen Arzneimitteln erst mehrere Tage nach dem Absetzen von Clonidin beginnen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Diese Arzneimittel dürfen in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3). In der Stillzeit sind diese Arzneimittel kontraindiziert, da beide Wirkstoffe in erheblichen Mengen in die Muttermilch übergehen und mit pharmakologischen Wirkungen beim Säugling zu rechnen ist.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass während der Anwendung die Fähigkeit am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen beeinträchtigt ist. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien sind die möglichen Nebenwirkungen in der Regel auf die pharmakologischen Wirkungen der einzelnen Wirkstoffe zurückzuführen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie (durch Chlortalidon).
Sehr selten: Agranulozytose.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlafstörungen der Art, wie sie auch bei anderen Betarezeptorenblockern beobachtet werden, Alpträume oder verstärkte Traumaktivität, depressive Verstimmungen, Verwirrtheit, Psychosen und Halluzinationen.
Selten: Stimmungsschwankungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwitzen, Benommenheit.

Erkrankungen der Augen

Selten: Trockene Augen (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen), Konjunktivitis.
Eine bestehende Kurzsichtigkeit kann sich verschlimmern.

Erkrankungen am Herzen

Häufig: Bradykardie.
Gelegentlich: Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, Herzklopfen.
Sehr selten: Bei Patienten mit Angina pectoris ist eine Verstärkung der Anfälle nicht auszuschließen.

Erkrankungen des Gefäßsystems

Häufig: Kältegefühl an den Extremitäten.
Gelegentlich: Hypotonie, Synkopen, orthostatische Beschwerden.
Selten: Verstärkung einer bereits vorhandenen Claudicatio intermittens ist möglich, Raynaud-Syndrom bei anfälligen Patienten, Vaskulitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Bronchospasmen können auftreten bei Patienten mit Bronchialasthma oder mit asthmatischen Beschwerden in der Vorgeschichte.
In Einzelfällen: Plötzlich auftretendes Lungenödem durch Idiosynkrasie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Gastrointestinale Störungen (Erbrechen, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum, Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit durch Chlortalidon).
Gelegentlich: Mundtrockenheit.

Erkrankungen der Leber und Galle

Selten: Lebertoxizität inklusive intrahepatischer Cholestase, cholestatischer Ikterus (Gelbsucht), Pankreatitis (durch Chlortalidon).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Akute interstitielle Nephritis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Allergische Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus, photoallergisches Exanthem, Purpura, Urtikaria, Arzneimittelfieber.
Selten: Alopezie, psoriasiforme Hautreaktionen, Verschlimmerung einer Psoriasis, Hautausschläge.
In Einzelfällen: Auslösung einer Psoriasis.

Erkrankungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen

Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe.
Nicht bekannt: Lupus-ähnliches Syndrom

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Potenzstörungen.
Sehr selten: Libidostörungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit.
Gelegentlich: Durst, Schwächegefühl.

Untersuchungen

Häufig: Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt bei langfristiger, kontinuierlicher Anwendung von *Atenolol comp.-ratiopharm®*, insbesondere Hypokaliämie und Hyponatriämie, ferner Hypomagnesiämie, Hypochlorämie sowie Hyperkalzämie, Hyperurikämie (dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen), verminderte Glukosetoleranz. Hypoglykämie und Glukosurie bei Stoffwechselgesunden, bei Patienten mit latenter oder manifestem Diabetes mellitus. Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann es zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage kommen. Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Gelegentlich: Erhöhte Transaminasenspiegel, Hypermagnesiurien (sie äußern sich nicht immer als Hypomagnesiämien, weil Magnesium aus dem Knochen mobilisiert wird), reversibler Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Serum.
Selten: Erhöhte Amylasewerte.
Sehr selten: Ein Anstieg der antinukleären Antikörper wurde beobachtet, die klinische Relevanz ist jedoch unklar.

Besondere Hinweise:

Begleiterscheinungen wie Mundtrockenheit und Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Herzklopfen, Hypotonie und orthostatische Beschwerden sind auf verstärkte Diurese zurückzuführen.
Betarezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie kann es daher zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen.

Eine Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (einschließlich Patienten mit Raynaud-Syndrom) wurde beobachtet.
Infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegswiderstandes kann es bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (insbesondere bei obstruktiven Atemwegserkrankungen) zu Atemnot kommen.
Nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Therapie mit *Atenolol comp.-ratiopharm®* zu hypoglykämischen Zuständen kommen.

Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

Es kann unter der Therapie mit *Atenolol comp.-ratiopharm®* zu Störungen im Fettstoffwechsel kommen. Ein Anstieg der Serumlipide (Cholesterin, Triglyzeride) kann auftreten.

Bei Patienten mit Hyperthyreose können unter der Therapie mit *Atenolol comp.-ratiopharm®* die klinischen Zeichen einer Thyreotoxikose (z. B. Tachykardie, Tremor) verschleiert werden.

Infolge einer Hypokaliämie können Müdigkeit, Schläfrigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie oder Herzrhythmusstörungen auftreten. Schwere Kaliumverluste können zu einem Subileus bis hin zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen. EKG-Veränderungen und gesteigerte Glykosidempfindlichkeit können auftreten.
Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende metabolische Alkalose verschlechtern.
Wegen des Auftretens schwerer Leberschäden sollten unter Therapie mit *Atenolol comp.-ratiopharm®* in regelmäßigen Abständen die Leberwerte überprüft werden.
Während der Behandlung mit *Atenolol comp.-ratiopharm®* sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten und wegen des Kaliumverlustes kaliumreiche Nahrungsmittel zu sich nehmen (Bananen, Gemüse, Nüsse).

Während der Therapie mit **Atenolol comp.-ratiopharm®** sollten die Serum-elektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Calciumionen), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyzeride), Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Atenolol

Das klinische Bild ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen von kardiovaskulären und zentralnervösen Symptomen geprägt. Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie bis zum Herzstillstand, Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock führen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

Chlortalidon

Die Intoxikation mit einem Thiaziddiuretikum ist abhängig vom Ausmaß des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes. Bei ausgeprägten Flüssigkeits- und Natriumverlusten können Schwäche- und Schwindelgefühl, Muskelkrämpfe, Tachykardie, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen auftreten. Dehydratation und Hypovolämie kann zur Hämokonzentration, zu Konvulsionen, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen führen. Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum hypokaliämischen Koma führen.

Maßnahmen

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit diesen Arzneimitteln umgehend abgebrochen werden.

Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden.

Therapeutische Maßnahmen bei Überdosierung des Betarezeptorenblockers:

Bei bedrohlichem Abfall von Blutdruck und Puls:

Atropin 0,5–2,0 mg intravenös als Bolus
Glukagoninitial 1–10 mg intravenös anschließend 2–2,5 mg/Std. als Dauerinfusion

Sympathomimetika in Abhängigkeit vom Körpergewicht und Effekt

Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin und Epinephrin

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachtherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus können Beta₂-Sympathomimetika als Aerosol (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin i.v. gegeben werden.

Bei generalisierten Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam.

Atenolol ist dialysierbar.

Therapeutische Maßnahmen bei Überdosierung des Thiazid-Diuretikums bei:

- Hypovolämie: Volumensubstitution
- Hypokaliämie: Kaliumsubstitution
- Kreislaufkollaps: Schocklagerung, ggf. Schocktherapie

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombination aus Betarezeptorenblocker und Diuretikum
ATC-Code: C07BB03

Diese Arzneimittel sind Kombinationspräparate mit Atenolol und Chlortalidon als wirksame Bestandteile.

Atenolol

Atenolol ist ein hydrophiler β -Rezeptorenblocker mit relativer Beta-1-Selektivität („Kardioselektivität“), ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und ohne membranstabilisierende Wirkung.

Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Atenolol kann durch Hemmung von β_2 -Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

Chlortalidon

Chlortalidon ist ein Benzothiadiazin-Derivat mit lang anhaltender Wirksamkeit.

Thiazide wirken direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffsort ist der fröhdistale Tubulus. Dort hemmen sie den elektroneutralen Na-Cl-Cotransport in der luminalen Zellmembran. Kalium und Magnesium werden vermehrt ausgeschieden, Calcium wird vermindert ausgeschieden.

Durch hohe Chlortalidon-Dosen kann Bikarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, so dass der Urin alkalisiert wird.

Durch Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische Wirkung des Chlortalidons nicht wesentlich beeinflusst.

Während der Langzeittherapie mit Chlortalidon wird die Calciumausscheidung über die Niere reduziert, so dass eine Hyperkalzämie resultieren kann.

Als Mechanismen der antihypertensiven Wirkung von Chlortalidon werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasma-

volumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Norepinephrin und Angiotensin II diskutiert.

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatin über 1,8 mg/100 ml) ist Chlortalidon unwirksam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Atenolol

Nach oraler Applikation wird Atenolol zu ca. 50 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Da Atenolol keinem First-pass-Metabolismus unterliegt, beträgt die systemische Verfügbarkeit ebenfalls ca. 50 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach 2–4 Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung liegt bei ca. 3 %; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,7 l/kg.

Atenolol wird in sehr geringem Maße metabolisiert. Es entstehen keine aktiven Metaboliten mit klinischer Relevanz.

Etwa 90 % des systemisch verfügbaren Atenolols werden innerhalb 48 Stunden unverändert über die Nieren eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Atenolol beträgt bei normaler Nierenfunktion 6–10 Stunden. Bei terminaler Niereninsuffizienz kann die Eliminationshalbwertszeit auf bis zu 140 Stunden ansteigen.

Chlortalidon

Chlortalidon wird relativ langsam aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (t_{50} der Resorption ca. 2,6 h). Die systemische Verfügbarkeit beträgt ca. 64 + 10 % nach oraler Aufnahme. Die Plasmaeiweißbindung liegt bei 75 %, das Verteilungsvolumen bei 4 l/kg.

Chlortalidon wird hauptsächlich renal als vorwiegend unveränderte Substanz eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 50 Stunden.

Die relative Bioverfügbarkeit von Atenolol liegt bei oraler Gabe bei ca. 50 % und ändert sich auch durch eine gleichzeitige Verabreichung von Chlortalidon – wie in **Atenolol comp.-ratiopharm®** – nicht. Für Chlortalidon wird die relative Bioverfügbarkeit mit 60–70 % angegeben, in fixer Kombination mit Atenolol wird eine etwas höhere biologische Verfügbarkeit erreicht als bei Gabe von Chlortalidon allein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute und chronische Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

Tierexperimentelle Untersuchungen zur chronischen Toxizität mit der Kombination Atenolol und Chlortalidon liegen nicht vor.

b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Chlortalidon induziert in Säugerzellen in vitro Chromosomenmutationen. In-vivo-Experimente an Mäusen erbrachten keine derartigen Hinweise im Knochenmark und in Hepatozyten. Die Bedeutung der positiven In-vitro-Befunde ist nicht ausreichend geklärt. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Chlortalidon liegen nicht vor.

Atenolol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen. Bisherige Tests verliefen negativ. In Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Atenolol.

c) Reproduktionstoxizität

Beide Wirkstoffe passieren die Plazenta. Atenolol erreicht im fetalen Blut ähnliche Konzentrationen wie im maternalen.

Für Chlortalidon liegen unzureichende Erfahrungen am Menschen vor. Eine Studie mit 20 in der Frühschwangerschaft Chlortalidon-exponierten Frauen, hat Anhaltspunkte für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gegeben. Für Atenolol liegen unzureichende Erfahrungen mit einer Exposition in der Frühschwangerschaft vor. Neugeborene von Frauen, die während der Schwangerschaft mit Atenolol behandelt wurden, zeigten in mehreren Studien ein deutlich niedrigeres Geburtsgewicht als Neugeborene unbehandelter Mütter bzw. als Neugeborene, deren Mütter mit anderen Betarezeptorenblockern behandelt wurden, wobei möglicherweise auch die Schwere der mütterlichen Erkrankung ein ursächlicher Faktor war. Auch wurde eine Erniedrigung der Herzfrequenz bei exponierten Feten, respektive Neugeborenen, beobachtet. Ein Fall von Betablockade bei einem Neugeborenen wurde beschrieben.

Beide Wirkstoffe gehen in die Muttermilch über, Atenolol reichert sich in der Milch an. Aufgrund der hohen Konzentrationen beider Wirkstoffe ist beim gestillten Säugling eine pharmakologische Wirkung zu erwarten.

Ergebnisse aus Tierversuchen:

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial der Kombination von Atenolol und Chlortalidon ergeben. Ab einer Dosis von 8 mg/kg/Tag Atenolol plus 2 mg/kg/Tag Chlortalidon wurden beim Kaninchen embryonale Wirkungen beobachtet.

Nach Verabreichung von Atenolol allein kam es bei der Ratte zu einem Anstieg der Embryonalität bereits unterhalb einer maternal toxischen Dosis.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Titandioxid, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Schweres basisches Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Gelatine, Glycerol 85 %.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 Filtabletten
50 Filtabletten
100 Filtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

23986.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
10. Oktober 1990

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Atenolol comp.-ratiopharm® 100 mg/25 mg Filmtabletten

**Atenolol comp.-ratiopharm®
100 mg/25 mg Filmtabletten**

Für **Atenolol comp.-ratiopharm® 100 mg/25 mg Filmtabletten** wurde im Jahr 1992 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 20 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Atenolol nach Einmalgabe von 1 Tablette **Atenolol comp.-ratiopharm® 100 mg/25 mg Filmtabletten** bzw. des Referenzpräparates:

	Atenolol comp.-ratiopharm® 100 mg/25 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	587 ± 212	649 ± 250
t_{max} [h]	2,30 ± 0,89	2,43 ± 1,15
AUC_{0-48} [h × ng/ml]	5366 ± 1645	5820 ± 1876

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 AUC_{0-48} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Pharmakokinetische Parameter von Chlortalidon nach Einmalgabe von 1 Tablette **Atenolol comp.-ratiopharm® 100 mg/25 mg Filmtabletten** bzw. des Referenzpräparates:

	Atenolol comp.-ratiopharm® 100 mg/25 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
	(MW ± SD)	(MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	2434 ± 942	2334 ± 1046
t_{max} [h]	11,7 ± 5,4	14,3 ± 6,4
AUC_{0-240} [h × µg/ml]	201,7 ± 84,9	205,3 ± 93,8

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 AUC_{0-240} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Atenolol comp.-ratiopharm® 100 mg/25 mg Filmtabletten** im Vergleich zu dem Referenzpräparat beträgt 92,2% für Atenolol und 98,2% für Chlortalidon (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s.o.). Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

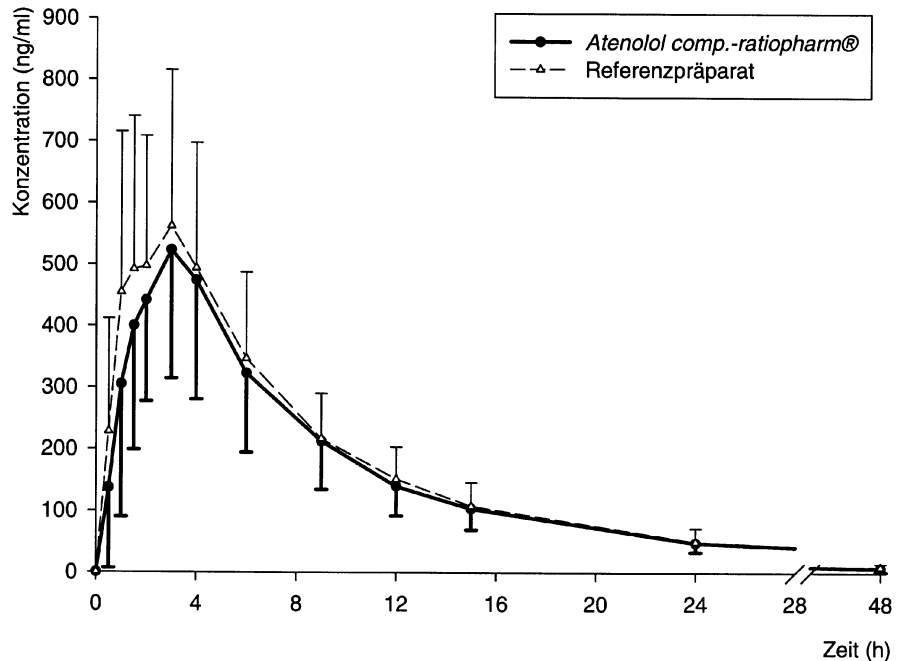


Abb. 1: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Atenolol nach Einnahme von 1 Tablette **Atenolol comp.-ratiopharm® 100 mg/25 mg Filmtabletten** bzw. des Referenzpräparates in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm.

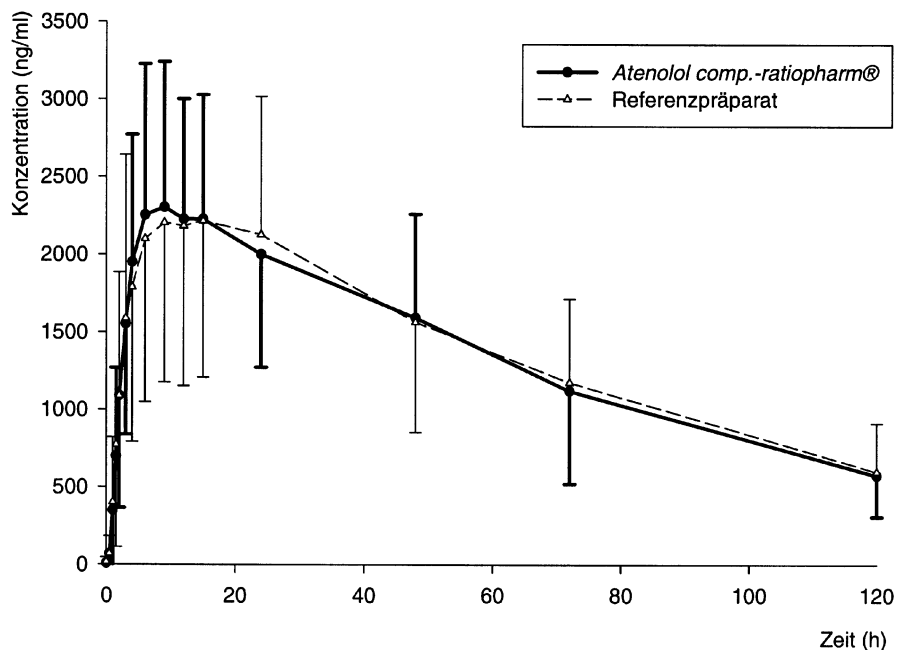


Abb. 2: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Chlortalidon nach Einnahme von 1 Tablette **Atenolol comp.-ratiopharm® 100 mg/25 mg Filmtabletten** bzw. des Referenzpräparates in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm.