

## 1. Bezeichnung der Arzneimittel

### Atenolol 50 comp. Heumann®

Filmtabletten mit 50 mg Atenolol und 12,5 mg Chlortalidon

### Atenolol 100 comp. Heumann®

Filmtabletten mit 100 mg Atenolol und 25 mg Chlortalidon

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

### Atenolol 50 comp. Heumann®

Eine Filmtablette enthält 50 mg Atenolol und 12,5 mg Chlortalidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette Atenolol 50 comp. Heumann® enthält 1,8 mg Lactose.

### Atenolol 100 comp. Heumann®

Eine Filmtablette enthält 100 mg Atenolol und 25 mg Chlortalidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette Atenolol 100 comp. Heumann® enthält 3,6 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtablette

### Atenolol 50 comp. Heumann®

Die Filmtabletten sind weiß und rund mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

### Atenolol 100 comp. Heumann®

Die Filmtabletten sind weiß und rund mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Hypertonie

Die Kombinationspräparate Atenolol comp. Heumann® sind indiziert bei Patienten, deren Blutdruck mit Atenolol oder Chlortalidon allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

Die Gabe der fixen Kombination Atenolol comp. Heumann® 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.

### Atenolol 50 comp. Heumann®

Die übliche Dosierung beträgt bei Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung angezeigt ist, 1-mal täglich 1 Filmtablette Atenolol 50 comp. Heumann® (entspr. 50 mg Atenolol und 12,5 mg Chlortalidon). Bei Patienten, die nicht ausreichend auf Atenolol 50 comp. Heumann® reagieren, kann die Dosis auf 1 Filmtablette Atenolol 100 comp. Heumann® (entspr. 100 mg Atenolol und 25 mg Chlortalidon) erhöht werden.

### Atenolol 100 comp. Heumann®

Die übliche Dosierung beträgt bei Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung angezeigt ist, 1-mal täglich 1 Filmtablette Atenolol 100 comp. Heumann® (entspr. 100 mg Atenolol und 25 mg Chlortalidon).

Das Arzneimittel wird mit ausreichend Flüssigkeit unzerkaut vor der Mahlzeit eingenommen.

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 Atenolol/ Chlortalidon. Aus diesem Grund sollte Atenolol comp. Heumann® Kindern und Jugendlichen nicht verabreicht werden.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Aufgrund der Eigenschaften des Wirkstoffes Chlortalidon ist die Wirkung von Atenolol comp. Heumann® bei Patienten mit Niereninsuffizienz vermindert.

Aus diesem Grund sollte die fixe Kombination Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 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. Heumann® nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.3).

### Dauer der Anwendung

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 Atenolol comp. Heumann® sollte besonders bei Patienten mit Erkrankungen der Herzkranzgefäße nicht abrupt, sondern ausschleichend erfolgen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Betarezeptorenblocker, andere Thiazide oder Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktion beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- unkontrollierte Herzinsuffizienz,

- akuter Herzinfarkt,
- kardiogener Schock,
- AV-Block 2. oder 3. Grades,
- Sinusknoten-Syndrom (Sick-Sinus-Syndrom),
- sinuatrialer Block,
- Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn),
- Hypotonie,
- metabolische Azidose,
- bronchiale Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale),
- schwere periphere Durchblutungsstörungen,
- gleichzeitige Gabe von Monoaminoxidase (MAO)-Hemmstoffen (Ausnahme: MAO-B-Hemmstoffe),
- schwere Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml),
- unbehandeltes Phäochromozytom,
- schwere Leberfunktionsstörungen (einschließlich Coma hepaticum),
- klinisch relevante Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalciämie),
- Gicht,
- Schwangerschaft,
- Stillzeit,
- Kinder (mangels ausreichender Erfahrungen).

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Atenolol comp. Heumann® behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block 1. Grades, da die Betarezeptorenblocker-Komponente negativen Einfluss auf die Überleitungszeit haben kann,
- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände; die Symptome einer Hypoglykämie wie Tachykardie, Herzklopfen oder Schweißausbrüche können maskiert sein),
- längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände),
- 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 leichter Grades.

Die systemische Wirkung oraler Betarezeptorenblocker kann bei gleichzeitiger Anwendung ophthalmischer Betarezeptorenblocker verstärkt werden.

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. Heumann® 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. Heumann® bei unkontrollierter Herzinsuffizienz kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3), kann die Gabe bei Patienten mit kontrollierten Anzeichen von Herzinsuffizienz angezeigt sein. Vorsicht ist bei Patienten mit geringer Reservekraft des Herzmuskels geboten.

Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen kann es auch bei Anwendungen eines kardioselektiven 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 generell nicht erfolgen. Die geringste mögliche Dosis von Atenolol comp. Heumann® sollte mit besonderer Vorsicht eingenommen werden. Wenn eine Erhöhung des Atemwegswiderstandes auftritt, sollte Atenolol comp. Heumann® 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. Heumann® geboten. Der Anästhesist sollte über die Einnahme von Atenolol comp. Heumann® informiert wer-

den. Bei der Wahl des Anästhetikums sollte ein Mittel mit so geringer negativ inotroper Aktivität wie möglich gewählt werden. Der Einsatz von Betarezeptorenblockern zusammen mit Anästhetika kann zur Abschwächung der Reflextachykardie führen und das Risiko einer Hypotonie erhöhen. Anästhetika, die myokardiale Depression hervorrufen, sollten vermieden werden.

Aufgrund der Chlortalidonkomponente sollten regelmäßig in passenden Abständen die Plasmaelektrolyte untersucht werden, um mögliche Elektrolytschwankungen, besonders Hypokaliämie und Hyponatriämie, zu ermitteln. Hypokaliämie und Hyponatriämie können auftreten. Eine Kontrolle des Elektrolytspiegels wird empfohlen, 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 kardioselektiver Betarezeptorenblocker auf den Blutglucosespiegel ist gering. Unter Chlortalidon kann es, wie bei jedem Thiaziddiuretikum, durch Beeinträchtigung der Glucosetoleranz zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels kommen. In den bisher vorliegenden Untersuchungen mit Atenolol/Chlortalidon wurden keine signifikanten Änderungen des Blutglucosespiegels bei Patienten ohne KH-Stoffwechselstörungen beobachtet. Die Verabreichung von Chlortalidon an Patienten, die eine bekannte Prädisposition für eine Diabetes mellitus-Erkrankung haben, muss mit Vorsicht erfolgen. Diabetes mellitus-Patienten müssen mit einem möglichen Anstieg des Blutglucosespiegels 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. Heumann® enthalten sind, minimal gehalten werden. Die gleichzeitige Gabe eines Urikosurikums 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 kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen einer Anwendung von Atenolol als Dopingmittel können nicht abgesehen werden; schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Atenolol comp. Heumann® nicht einnehmen.

## 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.
- harnsäuresenkende Arzneimittel: Deren Wirkung kann abgeschwächt sein.
- Digitalisglykoside: Verlängerung der AV-Überleitungszeit; Wirkungen und Nebenwirkungen von Digitalisglykosiden können bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie verstärkt werden.
- hochdosiertes Salicylat: Verstärkung der toxischen Wirkung auf das zentrale Nervensystem.
- Muskelrelaxanzien vom Curaretyp: Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Atenolol comp. Heumann®).
- Lithium: Erhöhung der Serum-Lithium-Konzentration durch Verminderung der renalen Clearance von Lithium (regelmäßige Kontrolle), somit Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung von Lithium. Eine Dosisanpassung von Lithium kann daher erforderlich sein.
- kaliuretische Arzneimittel (z.B. Furosemid), Glukokortikoide, 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 Nifedipintyp: verstärkte Blutdrucksenkung, in Einzelfällen Ausbildung einer Herzinsuffizienz.
- Calciumantagonisten mit negativ inotroper Wirkung vom Verapamil- oder Diltiazemtyp: schwere Hypotonie, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen und Herzversagen. Sowohl die Calciumantagonisten als auch Atenolol comp. Heumann® dürfen frühestens 48 Stunden nach dem Absetzen des jeweils Anderen verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.3).
- Klasse-I-Antiarrhythmika (z.B. Disopyramid) und Amiodaron: die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann verstärkt und eine negativ inotrope Wirkung kann induziert werden.

- Reserpin, Alphanthylidopa, Guanfacin oder Clonidin: neben Verstärkung der antihypertensiven Wirkung auch Bradykardie.
- Baclofen: Die Verstärkung der antihypertensiven Wirkung kann eine Dosisanpassung notwendig machen.
- Narkotika, Anästhetika: verstärkter Blutdruckabfall, Verstärkung der negativ inotropen Wirkung. (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Atenolol comp. Heumann®: 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. Heumann®.
- 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. Heumann® abgesetzt wurde. Behandlung mit Atenolol comp. Heumann® erst mehrere Tage nach dem Absetzen von Clonidin beginnen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Atenolol comp. Heumann® darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 5.3).

##### **Stillzeit**

In der Stillzeit ist Atenolol comp. Heumann® 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**

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesen Arzneimitteln bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird (gelegentlich können Schwindel und Erschöpfung auftreten). Dies gilt in verstärktem Maße bei Behand-

lungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>Häufig</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>Gelegentlich</b>	≥ 1/1.000, < 1/100
<b>Selten</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<b>Sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>Nicht bekannt</b>	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.

#### **Augenerkrankungen**

Selten: Trockene Augen (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen), Konjunktivitis.

Eine bestehende Kurzsichtigkeit kann sich verschlimmern.

#### **Herzkrankungen**

Häufig: Bradykardie.

Gelegentlich: Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, Herzklopfen.

Sehr selten: Bei Patienten mit Angina pectoris ist eine Verstärkung der Anfälle nicht auszuschließen.

#### **Gefäßerkrankungen**

Häufig: Kältegefühl an den Extremitäten.

Gelegentlich: Hypotonie, Synkopen, orthostatische Hypotonie.

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 Asthma bronchiale 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.

#### **Leber- und Gallenerkrankungen**

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, Arzneimittel-fieber.

Selten: Alopezie, psoriasiforme Hautreaktionen, Verschlimmerung einer Psoriasis, Hautausschläge.

In Einzelfällen: Auslösung einer Psoriasis.

#### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen**

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, insbesondere Hypokaliämie und Hyponatriämie, ferner Hypomagnesiämie, Hypochlorämie sowie Hypercalcämie, Hyperurikämie (dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen), verminderte Glucosetoleranz. Hyperglykämie und Glucosurie bei Stoffwechselgesunden, bei Patienten mit latenter oder manifestem Diabetes mellitus. Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann es zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellaage 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 antinuklearen Antikörper wurde beobachtet, die klinische Relevanz ist jedoch unklar.

#### Besondere Hinweise:

Begleiterscheinungen wie Mundtrockenheit und Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Herzklopfen, Hypotonie und orthostatische Hypotonie 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 Durchblutungsstö-



rungen (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. Heumann® zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

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

Bei Patienten mit Hyperthyreose können unter der Therapie mit Atenolol comp. Heumann® 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 Ileus 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. Heumann® in regelmäßigen Abständen die Leberwerte überprüft werden.

Während der Behandlung mit Atenolol comp. Heumann® 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. Heumann® sollten die Serumelektrolyte (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, 53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://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 können 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 Atenolol comp. Heumann® umgehend abgebrochen werden. Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden.

#### Therapeutische Maßnahmen bei Überdosierung des Betarezeptorenblockers:

Bei bedrohlichem Abfall von Blutdruck und Puls:

- Atropin: 0,5–2,0 mg intravenös als Bolus,
- Glukagon: initial 1–10 mg intravenös, anschließend 2–2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion,
- Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt: Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin und Epinephrin.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus können Beta-2-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 Thiaziddiuretikums bei:

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

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betarezeptorenblocker + Diuretikum, ATC-Code: C07BB03

Atenolol comp. Heumann® sind Kombinationspräparate mit Atenolol und Chlortalidon als wirksame Bestandteile.

### Atenolol

Atenolol ist ein hydrophiler Betarezeptorenblocker 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 Beta-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 frühdistale 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 Bicarbonat 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 Hypercalcämie resultieren kann.

Als Mechanismen der antihypertensiven Wirkung von Chlortalidon werden ein veränderter Natrium-Haushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, 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-Kreatinin 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 Metabolite mit klinischer Relevanz.

Etwa 90% des systemisch verfügbaren Atenolols werden innerhalb von 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.  $64 \pm 10\%$  nach oraler Aufnahme. Die Plasmaproteinbindung 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. Heumann® – 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****Akute und chronische Toxizität**

Siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung“. Tierexperimentelle Untersuchungen zur chronischen Toxizität mit der Kombination Atenolol und Chlortalidon liegen nicht vor.

**Mutagenes und tumorerzeugendes Potential**

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 Potential 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 Potential von Atenolol.

**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 ergeben.

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 Betablockern 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 Potential der Kombination Atenolol und Chlortalidon ergeben. Ab einer Dosis von 8 mg Atenolol/kg/Tag plus 2 mg Chlortalidon/kg/Tag wurden beim Kaninchen embryonale Wirkungen beobachtet.

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

**6. Pharmazeutische Angaben****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Magnesiumcarbonat, Maisstärke, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Natriumdodecylsulfat, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Macrogol 4.000; Farbstoff: Titandioxid (E 171).

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVdC/Al-Blistersstreifen  
Packungen mit 30, 50 und 100 Filmtabletten  
Klinikpackungen (gebündelt) mit 500 (5 × 100) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. Inhaber der Zulassungen****HEUMANN PHARMA**

GmbH & Co. Generica KG  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg  
Telefon/Telefax-Nr.: 0700 4386 2667  
E-Mail: info@heumann.de

**8. Zulassungsnummern**

Atenolol 50 comp. Heumann®:  
17664.01.00  
Atenolol 100 comp. Heumann®:  
17664.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassungen/ Verlängerung der Zulassungen**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
05.01.1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
28.11.2002

**10. Stand der Information**

07/2015

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt