



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Atenogamma® comp. mite
Atenogamma® comp. forte

Wirkstoffe: Atenolol 50 mg bzw. 100 mg,
Chlortalidon 12,5 mg bzw. 25 mg

Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Atenogamma® comp. mite:
1 Filmtablette enthält: 50 mg Atenolol,
12,5 mg Chlortalidon.

Atenogamma® comp. forte:
1 Filmtablette enthält: 100 mg Atenolol,
25 mg Chlortalidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten mit 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

Atenogamma® comp. forte/mite ist 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 Atenogamma® comp. forte/mite wird erst nach vorangegangener individueller Dosiseinstellung (Dosistitration) mit den Einzelsubstanzen (d. h. Atenolol und Chlortalidon) empfohlen. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Atenogamma® comp. mite

Die übliche Dosierung beträgt bei Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung angezeigt ist, 1-mal täglich 1 Filmtablette Atenogamma® comp. mite (entsprechend 50 mg Atenolol/12,5 mg Chlortalidon).

Atenogamma® comp. forte

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

Art der Anwendung

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

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 Atenogamma® comp. forte/mite sollte besonders bei Patienten mit Erkrankungen der Herzkranzgefäße nicht abrupt sondern ausschleichend erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Atenogamma® comp. forte/mite darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder andere Betarezeptorenblocker, andere Thiazide oder Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktion beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- manifester Herzinsuffizienz
- akutem Herzinfarkt
- Schock
- AV-Block 2. oder 3. Grades
- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome)
- sinuatrialem Block
- Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn)
- Hypotonie
- 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)
- schweren Leberfunktionsstörungen
- klinisch relevanten Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalziämie)
- Gicht
- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Kinder (mangels ausreichender Erfahrungen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block 1. Grades
- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- längerem strengen Fasten oder schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- Patienten mit Phäochromozytom (Nebennierenmarkttumor; vorherige Therapie mit Alpha-Rezeptorenblockern erforderlich)
- Patienten, die gleichzeitig mit Digitalispräparaten, Glukokortikoiden oder Laxantien behandelt werden

- eingeschränkter Leberfunktion
- eingeschränkter Nierenfunktion leichten Grades.

Hinweis:

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Arzneimitteln, die Beta-Rezeptorenblocker enthalten, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

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) geboten.

Die Anwendung von Atenogamma® comp. forte/mite kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Atenogamma® comp. forte/mite als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen Atenogamma® comp. forte/mite bzw. Atenolol oder Chlortalidon sind beschrieben worden bei gleichzeitiger Anwendung von:

- Antihypertensiva, Diuretika, Vasodilatoren, Barbituraten, Phenothiazinen, trizyklische Antidepressiva, Alkohol: Verstärkter Blutdruckabfall
- ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril): zu Behandlungsbeginn Risiko eines massiven Blutdruckabfalls
- Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ, andere Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid): Hypotonie, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen

Hinweis:

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Atenogamma® comp. forte/mite behandelt werden, sollte unterbleiben (Ausnahme Intensivmedizin).

- Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ: verstärkte Blutdrucksenkung, in Einzelfällen Ausbildung einer Herzinsuffizienz
- Digitalis, Reserpin, alpha-Methyldopa, Guanfacin oder Clonidin: Bradykardie, Verzögerung der Erregungsleitung am Herzen
- Überschießender Blutdruckanstieg (Hypertensive Krise) beim Absetzen von Clonidin, wenn nicht zuvor Atenogamma® comp. forte/mite abgesetzt wurde. Behandlung mit Atenogamma® comp. forte/mite erst mehrere Tage nach dem Absetzen von Clonidin beginnen.
- oralen Antidiabetika, Insulin: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes, Warnzeichen einer Hypoglykämie – insbesondere Tachykardie und Tremor – sind verschleiert oder abgemildert.
- Digitalisglykosiden: Wirkungen und Nebenwirkungen von Digitalisglykosiden



können bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie verstärkt werden

- Norepinephrin, Epinephrin: beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich
- harnsäuresenkenden Arzneimitteln: Abschwächung der Wirkung
- Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern: überschießender Bluthochdruck
- Analgetika, nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Salicylsäurederivate, Indometacin): Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung, in Einzelfällen Verschlechterung der Nierenfunktion
- hochdosierter Salicylateinnahme: Verstärkung der toxischen Wirkung auf das zentrale Nervensystem
- Narkotika: verstärkter Blutdruckabfall, Verstärkung der negativ inotropen Wirkung (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Atenogamma® comp. forte/mite)
- Muskelrelaxantien vom Curaretyp: Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Atenogamma® comp. forte/mite)
- kaliuretischen Arzneimitteln (z. B. Furosemid), Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B oder Abführmitteln: erhöhte Kaliumverluste und/oder Magnesiumverluste
- Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat): verstärkte Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie)
- Lithium: Erhöhung der Serum-Lithium-Konzentration (regelmäßige Kontrolle), somit Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung von Lithium
- Cholestyramin oder Colestipol: verminderte Resorption
- Vitamin D, Kalziumsalzen: Anstieg des Serumkalziums

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Atenogamma® comp. forte/mite darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).

In der Stillzeit ist Atenogamma® comp. forte/mite 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 diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt im verstärkten Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeiten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie

Nicht bekannt: Agranulozytose

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt: Verschleierung der klinischen Zeichen einer Thyreotoxikose (z. B. Tachykardie, Tremor) bei Patienten mit Hyperthyreose.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperglykämie und Glukosurie bei Stoffwechselgesunden, bei Patienten mit latentem oder manifestem Diabetes mellitus.

Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere Hypokaliämie und Hypomagnesiämie, ferner Hypomagnesiämie und Hypochlorämie sowie Hyperkalziämie bei langfristiger, kontinuierlicher Anwendung.

Hyperurikämie, die bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen kann.

Häufig: Hypermagnesiurie, die sich nicht immer als Hypomagnesiämie äußert, weil Magnesium aus dem Knochen mobilisiert wird.

Nicht bekannt: Verschlechterung der Stoffwechsellaage bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus.

Erscheinen eines latenten Diabetes mellitus.

Hypoglykämische Zustände nach längerem strengen Fasten oder schwerer körperlicher Belastung. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

Störungen im Fettstoffwechsel, Anstieg der Serumlipide (Cholesterin, Triglyzeride).

Müdigkeit, Schläfrigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apa-

thie oder Herzrhythmusstörungen infolge einer Hypokaliämie. 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.

Entwicklung einer metabolischen Alkalose bzw. Verschlechterung einer bereits bestehenden metabolischen Alkalose als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Verwirrtheit*, Halluzinationen*, Psychosen*, Alpträume* oder verstärkte Traumaktivität*, Schlafstörungen* und depressive Verstimmungen*

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl*, Kopfschmerzen* und Benommenheit*, Parästhesien und Kältegefühl an den Extremitäten

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Geringgradige Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen), Konjunktivitis oder verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten). Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie, Synkopen, atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, Verstärkung einer Herzinsuffizienz

Sehr selten: Verstärkung von Angina pectoris Anfällen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie

Gelegentlich: Vaskulitis

Nicht bekannt: Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (einschließlich Patienten mit Raynaud-Syndrom)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Plötzlich durch Idiosynkrasie auftretendes Lungenödem.

Nicht bekannt: Atemnot bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (insbesondere bei obstruktiven Atemwegserkrankungen) infolge einer



möglichen Erhöhung des Atemwegswiderstandes

Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts

Häufig: Vorübergehende Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Krämpfe im Bauchraum, Obstipation, Diarrhoe)

Gelegentlich: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: cholestatischer Ikterus (Gelbsucht),

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Allergische Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus, photoallergisches Exanthem, Purpura, Urtikaria, Arzneimittelfieber

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Verstärkte Diurese mit Begleiterscheinungen wie Mundtrockenheit und Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Herzklopfen, Hypotonie und orthostatische Beschwerden.

Gelegentlich: Akute interstitielle Nephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Libido- und Potenzstörungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit* und Schwinden*

Untersuchungen

Häufig: Reversibler Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Serum.

Gelegentlich: Erhöhte Amylasewerte

Nicht bekannt: Erhöhte Transaminasenspiegel

* tritt insbesondere zu Beginn der Behandlung auf

Besonderer Hinweis:

Arzneimittel, die Beta-Rezeptorenblocker enthalten, können sehr selten eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthen führen.

Beta-Rezeptorenblocker 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.

Wegen des Auftretens schwerer Leberschäden sollten unter Therapie mit Atenogamma® comp. forte/mite in regelmäßigen Abständen die Leberwerte überprüft werden.

Während der Behandlung mit Atenogamma® comp. forte/mite sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten und wegen des Kaliumverlustes kaliumreiche Nahrungsmittel zu sich nehmen (Bananen, Gemüse, Nüsse).

Während der Therapie mit Atenogamma® comp. forte/mite sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Kalziumionen), 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: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

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.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit Atenogamma® comp. forte/mite umgehend abgebrochen werden.

Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination müssen unter intensivme-

dizinischen 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
Glukagon: initial 1–10 mg intravenös anschließend 2–2,5 mg pro Std. als Dauerinfusion

Sympathomimetika in Abhängigkeit vom Körpergewicht und Effekt: Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin und Epinephrin.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus können β_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: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv, und andere Diuretika

ATC-Code: C07CB03

Atenogamma® comp. forte/mite ist ein Kombinationspräparat mit Atenolol und Chlortalidon als wirksame Bestandteile.

Atenolol

Atenolol ist ein hydrophiler Betarezeptorenblocker mit relativer β_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 langanhaltender 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 ausge-



schieden, Calcium wird vermindert ausgeschieden.

Durch hohe Chlortalidon-Dosen kann Bikarbonat infolge einer Hemmung der Karboanhydratase 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 Kalziumausscheidung 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 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-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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute und chronische Toxizität (siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung)

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

b) 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.

c) Reproduktionstoxikologie

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 β -Blockern 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 β -Blockade 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 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 Embryonalletalität bereits unterhalb einer maternal toxischen Dosis.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Crospovidon, Magnesiumstearat, Talkum.

Filmhülle: Macrogol 6000, Hypromellose, Talkum, Silikonemulsion, Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat) (2 : 1), Titandioxid E 171, Eisenoxidhydrat E 172

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 30, 50 und 100 Filmtabletten mit Bruchrille.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Wörlag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Tel.: 07031/6204-0
Fax: 07031/6204-31
E-Mail: info@woerlagpharma.com

8. Zulassungsnummern

Atenogamma comp. forte: 16189.00.00
Atenogamma comp. mite: 16189.01.00

9. Datum der Verlängerung der Zulassung

19.11.2002

10. Stand der Information

März 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt