

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Atenolol AL comp. mite
Atenolol 50 mg und Chlortalidon 12,5 mg pro Filmtablette

Atenolol AL comp.
Atenolol 100 mg und Chlortalidon 25 mg pro Filmtablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Atenolol AL comp. mite
1 Filmtablette enthält 50 mg Atenolol und 12,5 mg Chlortalidon.

Atenolol AL comp.
1 Filmtablette enthält 100 mg Atenolol und 25 mg Chlortalidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Ockergelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie.

Die Kombinationspräparate Atenolol AL comp. und Atenolol AL comp. mite sind bei Patienten indiziert, 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 Atenolol/Chlortalidon wird erst nach vorangegangener individueller DosisEinstellung (DosisTitration) mit den Einzelsubstanzen (d.h. Atenolol oder 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

Atenolol AL comp. mite

Die übliche Dosierung beträgt bei Patienten, für die eine Kombinationstherapie angezeigt ist, 1-mal täglich 1 Filmtablette Atenolol AL comp. mite (entspr. 50 mg Atenolol und 12,5 mg Chlortalidon).

Bei Patienten, die nicht ausreichend auf Atenolol AL comp. mite reagieren, kann die Dosis auf 1 Filmtablette Atenolol AL comp. erhöht werden.

Atenolol AL comp.

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

Wenn es notwendig ist, kann zusätzlich ein weiteres blutdrucksenkendes Medikament, z.B. ein Medikament zur Blutgefäßerweite-

rung (Vasodilatation), eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

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

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre):

Es gibt keine Erfahrungen bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Atenolol AL comp. und Atenolol AL comp. mite. Aus diesem Grunde sollte Atenolol AL comp./Atenolol AL comp. mite Kindern und Jugendlichen nicht verabreicht werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Aufgrund der Eigenschaften des Wirkstoffes Chlortalidon ist die Wirkung von Atenolol AL comp./Atenolol AL comp. mite bei Patienten mit Niereninsuffizienz vermindert. Aus diesem Grunde sollte die fixe Kombination bei 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 AL comp./Atenolol AL comp. mite nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die Arzneimittel werden mit ausreichend Flüssigkeit unzerkaut vor dem Frühstück 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 Atenolol/Chlortalidon sollte besonders bei Patienten mit Erkrankungen der Herzkranzgefäße nicht abrupt, sondern ausschleichend erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Die Arzneimittel dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Beta-Rezeptoren-Blocker, andere Thiazide bzw. Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktion beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- unkontrollierter Herzinsuffizienz,
- akutem Herzinfarkt,
- kardiogenem Schock,
- AV-Block II. oder III. Grades,
- Sinusknotensyndrom (sick sinus syndrome),
- sinuatrialem Block,
- Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn),
- Hypotonie,
- metabolischer Azidose,
- bronchialer Hyperreagibilität (z.B. Asthma bronchiale),
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen,
- gleichzeitiger Gabe von Monoaminoxidase (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,
- Kindern (mangels ausreichender Erfahrungen).

Die intravenöse Applikation von Kalziumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Dipyridamol) bei Patienten, die mit Atenolol/Chlortalidon behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block I. Grades, da die Beta-Rezeptoren-Blocker-Komponente negativen Einfluss auf die Impuls-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 strengem Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände),
- Patienten mit Phäochromozytom (Nebennierenmarkttumor). Die Anwendung darf erst nach vorheriger Alpha-Rezeptoren-Blockade erfolgen. Der Blutdruck sollte engmaschig überwacht werden.
- Patienten, die gleichzeitig mit Digitalispräparaten, Glukokortikoiden oder Laxanzien behandelt werden,
- eingeschränkter Leberfunktion,
- eingeschränkter Nierenfunktion leichteren Grades.

Die Verordnung von Beta-Rezeptoren-Blockern sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen bei Patienten:

- mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese (siehe Abschnitt 4.8 – „Besondere Hinweise“),
- mit Prinzmetal-Angina, da aufgrund ungehinderter Alpha-Rezeptor-vermittelter Gefäßverengungen der Herzkranzgefäße vermehrt z.T. verstärkte Angina-pectoris-Anfälle auftreten können. Atenolol ist ein Beta₁-selektiver Beta-Rezeptoren-Blocker; folglich kann der Gebrauch von Atenolol AL comp./Atenolol AL comp. mite erwogen werden, obwohl äußerste Vorsicht gewahrt werden muss.

Beta-Rezeptoren-Blocker können die Empfindlichkeit gegenüber einer Vielzahl von 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 Adrenalindosen zur Behandlung der allergischen Reaktionen nicht an.

Atenolol AL comp./Atenolol AL comp. mite ist in Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), aber auch leichtere periphere Durchblutungsstörungen können durch die Anwendung von Beta-Rezeptoren-Blockern verschlimmert werden.

Beta-Rezeptoren-Blocker können die kardiovaskulären Anzeichen einer Thyreotoxikose maskieren.

Die Herzfrequenz wird durch die pharmakologische Wirkung von Beta-Rezeptoren-Blockern reduziert. In dem seltenen Fall, dass ein Patient klinische Symptome entwickelt, die auf einer langsamen Herzfrequenz beruhen, kann die Dosis reduziert werden.

Beta-Rezeptoren-Blocker sollten nicht abrupt abgesetzt werden, wenn der Patient an einer ischämischen Herzerkrankung leidet.

Obwohl Atenolol AL comp./Atenolol AL comp. mite 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 Herzreserve geboten.

Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen sollten generell keine Beta-Rezeptoren-Blocker angewendet werden, da es selbst bei der Anwendung eines kardio-selektiven Beta-Rezeptoren-Blockers wie Atenolol zur Beeinflussung des Atemwegwiderstandes kommen kann. Atenolol ist ein beta-1-selektiver Beta-Rezeptoren-Blocker; wobei die Selektivität nicht absolut ist. Deshalb sollte Atenolol AL comp./Atenolol AL comp. mite in der geringsten möglichen Dosis und mit größter Vorsicht eingenommen werden. Wenn eine Erhöhung des Atemwegwiderstandes auftritt, sollte Atenolol AL comp./Atenolol AL comp. mite abgesetzt und, falls erforderlich, Bronchodilatoren wie z.B. Salbutamol angewendet werden.

Die systemischen Wirkungen oral angewendeter Beta-Rezeptoren-Blocker können bei gleichzeitiger Anwendung von Beta-Rezeptoren-Blockern, die lokal am Auge angewendet werden, verstärkt werden.

Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Anästhetika und Atenolol AL comp./Atenolol AL comp. mite geboten. Der Anästhesist sollte über die Einnahme von Atenolol AL comp./Atenolol AL comp. mite informiert werden. Bei der Wahl des Anästhetikums sollte ein Mittel mit so geringer negativer inotroper Aktivität wie möglich gewählt werden. Der Einsatz von Beta-Rezeptoren-Blockern zusammen mit Anästhetika kann zur Abschwächung der Reflex-tachykardie führen und das Risiko einer Hypotonie erhöhen. Anästhetika, die eine Schädigung der Herzmuskelzellen hervorrufen, sollten vermieden werden.

Aufgrund der Chlortalidonkomponente sollten in passenden Abständen die Plasma-

elektrolyte regelmäßig untersucht werden, um mögliche Elektrolytsschwankungen, besonders Hypokaliämie und Hyponatriämie, zu entdecken.

Eine Kontrolle der Elektrolytspiegel ist insbesondere angebracht bei älteren Patienten, bei Patienten, die Digitalis-haltige Arzneimittel bei Herzversagen anwenden, eine kaliumarme Diät einhalten oder unter gastro-intestinalen Beschwerden leiden. Eine Hypokaliämie kann bei Patienten, die mit Digitalis behandelt werden, Arrhythmien hervorrufen.

Der Einfluss von Atenolol als ausgeprägt kardioselektiver Beta-Rezeptoren-Blocker auf den Blutglukosespiegel ist gering. Unter Chlortalidon kann es, wie bei jedem Thiazid-diuretikum, zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels kommen. In den bisher vorliegenden Untersuchungen mit Atenolol/Chlortalidon wurden keine signifikanten Änderungen des Blutglukosespiegels bei Patienten ohne Kohlenhydrat-Stoffwechselstörungen beobachtet. Die Verabreichung von Chlortalidon an Patienten, die eine bekannte Prädisposition für eine Diabetes-mellitus-Erkrankung haben, muss mit Vorsicht erfolgen. Da Chlortalidon die Glukose-Toleranz beeinflussen kann, müssen Diabetes-mellitus-Patienten mit einem möglichen Anstieg des Blutglukosespiegels rechnen. Eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers ist in der Anfangsphase der Therapie erforderlich. Bei anhaltender Therapie sollte die Glukosurie 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/Chlortalidon enthalten sind, minimal gehalten werden. In Fällen lang anhaltend erhöhter Harnsäurewerte kehrt die gleichzeitige Gabe eines harnfördernden Arzneimittels (Urikosurika) die Hyperurikämie 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 AL comp. bzw. Atenolol AL comp. mite kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Atenolol AL comp. bzw. Atenolol AL comp. mite als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen sind beschrieben worden:

Beeinflussung der Wirkung nachfolgend genannter Arzneistoffe bzw. Präparategruppen:

Orale Antidiabetika, 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.

Hoch dosierte Salicylateinnahme
Verstärkung der toxischen Wirkung auf das zentrale Nervensystem.

Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ
Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Atenolol/Chlortalidon).

Lithium
Chlortalidon kann die renale Clearance von Lithium herabsetzen. Daraus folgt eine Erhöhung der Serum-Lithium-Konzentration (regelmäßige Kontrolle!) was zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung von Lithium führen kann. Eine Dosisanpassung von Lithium kann erforderlich sein.

Kaliuretische Arzneimittel (z.B. Furosemid), Glukokortikoide, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B oder Abführmittel
Erhöhte Kalium- und/oder Magnesiumverluste.

Vitamin D, Kalziumsalze
Anstieg des Serumkalziums.

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
Verstärkter Blutdruckabfall.

ACE-Hemmer (z.B. Captopril, Enalapril)
Zu Behandlungsbeginn Risiko eines massiven Blutdruckabfalls.

Kalziumantagonisten vom Nifedipin-Typ (Dihydropyridin-Typ)

Die gleichzeitige Anwendung kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen und bei Patienten mit latenter Herzinsuffizienz kann es zu Herzversagen kommen.

Kalziumantagonisten mit negativ inotroper Wirkung vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ

Bei gleichzeitiger Anwendung kann es zu einer Verstärkung dieser negativ inotropen Wirkungen kommen, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Ventrikelfunktion und/oder sinuatrialen oder atrioventrikulären Erregungsleitungsstörungen. Dies kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen und Herzversagen führen.

Die intravenöse Applikation dieser Kalziumantagonisten bei Patienten, die mit Atenolol/Chlortalidon behandelt werden, sollte unterbleiben (Ausnahme Intensivmedizin) (siehe auch Abschnitt 4.3); sie darf frühestens

48 Stunden nach dem Absetzen von Atenolol/Chlortalidon erfolgen.

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, Clonidin

Verstärkung der antihypertensiven Wirkung, Bradykardie, Verzögerung der Erregungsleitung am Herzen.

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/Chlortalidon).

Das Anästhetikum der Wahl sollte so wenig negativ inotrop wie möglich sein. Die gleichzeitige Anwendung von Beta-Rezeptoren-Blockern 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, nichtsteroidale Antiphlogistika (z.B. Salicylsäurederivate, Prostaglandinsynthesehemmer wie Indometacin, Ibuprofen)

Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung, in Einzelfällen Verschlechterung der Nierenfunktion.

Sympathomimetika (z.B. Adrenalin)

Sympathomimetika können dem Effekt von Beta-Rezeptoren-Blockern entgegenwirken.

Norepinephrin, Epinephrin

Beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich.

Cholestyramin oder Colestipol

Verminderte Resorption von Atenolol/Chlortalidon.

Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer (Ausnahme: MAO-B-Hemmer)

Überschießender Bluthochdruck (siehe auch Abschnitt 4.3).

Clonidin

Überschießender Blutdruckanstieg (hypertensive Krise) nach Absetzen von Clonidin, wenn nicht Atenolol/Chlortalidon mehrere Tage zuvor abgesetzt wurde. Behandlung mit Atenolol/Chlortalidon erst mehrere Tage nach dem Absetzen von Clonidin beginnen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Atenolol/Chlortalidon darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

In der Stillzeit ist Atenolol/Chlortalidon 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 soweit 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 Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel 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 (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 Beta-Rezeptoren-Blockern beobachtet werden, Alpträume oder verstärkte Traumaktivität, depressive Verstimmungen, Verwirrtheit, Psychosen und Halluzinationen.
Selten: Stimmungsschwankungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Insbesondere zu Beginn der Behandlung zentralnervöse Störungen wie Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Schwitzen, Benommenheit, Parästhesien.

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen (z.B. verschwommenes Sehen), Konjunktivitis, trockene Augen (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten).
Nicht bekannt: Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit.

Herzkrankungen

Häufig: Bradykardie
Gelegentlich: Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen (Aufreten eines Herzblocks), 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; orthostatische Hypotonie, die mit Synkopen einhergehen kann; 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 Vorge-schichte.
Nicht bekannt: Plötzlich auftretendes Lungenödem durch Idiosynkrasie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

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.
Nicht bekannt: Auslösung einer Psoriasis.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Akute interstitielle Nephritis.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Potenzstörungen (Impotenz).
Sehr selten: Libidostörungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit.
Gelegentlich: Durst, Schwächegefühl.

Untersuchungen

Häufig:
• Verminderte Glukosetoleranz, Hyperglykämie und Glukosurie bei Stoffwech-selgesunden, bei Patienten mit latentem oder manifestem Diabetes mellitus. Bei Patienten mit manifestem Diabetes melli-tus kann es zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellaage kommen. Ein laten-ter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.
• Hyperurikämie; dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.
• Bei langfristiger, kontinuierlicher Einnah-me Störungen im Flüssigkeits- und Elek-trolythaushalt, insbesondere Hypokali-ämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hypochlorämie, Hyperkalzämie.
Gelegentlich: Erhöhte Transaminasenspie-gel, Hypermagnesiurien (sie äußern sich nicht immer als Hypomagnesiämien, weil Magnesium aus dem Knochen mobilisiert wird); reversibler Anstieg harnpflichtiger 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:

Wenn gemäß klinischer Beurteilung das Wohlbefinden des Patienten durch eine der oben genannten Reaktionen nachteilig beeinflusst wird, sollte eine Beendigung der Anwendung von Atenolol AL comp. und Atenolol AL comp. mite erwogen werden. Begleiterscheinungen wie Mundtrockenheit und Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Herzklopfen, Hypotonie und orthostatische Beschwerden sind auf verstärkte Diurese zurückzuführen.

Beta-Rezeptoren-Blocker 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 Atemwegwiderstandes kann es bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (insbesondere bei obstruktiven Atemwegserkrankungen) zu Atemnot kommen.

Nach längerem strengen Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Therapie mit Atenolol/Chlortalidon zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

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

Bei Patienten mit Hyperthyreose können unter der Therapie mit Atenolol/Chlortalidon 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/Chlortalidon in regelmäßigen Abständen die Leberwerte überprüft werden.

Während der Behandlung mit Atenolol/Chlortalidon 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/Chlortalidon sollten die Serumelektrolyte (insbeson-

dere Kalium-, Natrium-, Kalziumionen), Kreatinin und Harnstoff, Serumlipide (Cholesterin und Triglyzeride), Harnsäure sowie 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 5
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de*

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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 Thiazid-Diuretikum 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 zu Hämokonzentration, Konvulsionen, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps und akutem Nierenversagen führen. Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis hin zum hypokaliämischen Koma führen.

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

Die allgemeinen Therapiemaßnahmen sollten umfassen: sorgfältige Überwachung, Behandlung in einer intensivmedizinischen Einrichtung; die Anwendung von Magenspülung, Aktivkohle und einem Abführmittel, um die Resorption von noch im Gastrointestinaltrakt vorhandenem Arzneimittel zu verhindern; die Gabe von Plasma oder Plasmaersatzstoffen zur Behandlung von Hypotonie und Schock. Der mögliche Einsatz von Hämodialyse oder Hämo-perfusion kann in Betracht gezogen werden.

Exzessiver Bradykardie kann mit 1–2 mg Atropin i.v. und/oder einem Herzschrittmacher entgegengewirkt werden. Wenn erfor-

derlich, können anschließend 10 mg Glukagon i.v. als Bolus gegeben werden. In Abhängigkeit vom Ansprechen kann diese Bolusgabe wiederholt oder daran anschließend 1–10 mg Glukagon pro Stunde als intravenöse Infusion gegeben werden. Wenn kein Ansprechen auf Glukagon erfolgt oder Glukagon nicht zur Verfügung steht, kann ein Sympathomimetikum wie Dobutamin 2,5–10 µg/kg/min als intravenöse Infusion gegeben werden. Aufgrund seines positiv inotropen Effektes kann Dobutamin zur Behandlung von Hypotonie und akuter Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Wahrscheinlich würden diese Dosen nicht ausreichen, um die kardialen Wirkungen der Beta-Blockade aufzuheben, wenn eine erhebliche Überdosis eingenommen wurde. Die Dobutamin-Dosis sollte daher erhöht werden, wenn es notwendig ist, um das entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten erforderliche Ansprechen zu erreichen.

Bronchospasmen können gewöhnlich durch Bronchodilatoren aufgehoben werden.

Eine exzessive Diurese sollte durch Aufrechterhaltung eines normalen Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts behandelt werden.

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombination aus Beta-Rezeptoren-Blocker (Atenolol) und Diuretikum (Chlortalidon)
ATC-Code: C07BB03

Atenolol

Atenolol ist ein hydrophiler Beta-Rezeptoren-Blocker 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 die 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 NaCl-Cotransport in der luminalen Zellmembran. Kalium und Magnesium werden vermehrt ausgeschieden, Kalzium wird vermindert ausgeschieden.

Durch hohe Chlortalidon-Dosen kann Bikarbonat infolge einer Hemmung der Karbohydratase vermehrt ausgeschieden werden, sodass der Urin alkalisier wird.

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

Während der Langzeitherapie mit Chlortalidon wird die Kalziumausscheidung über die Niere reduziert, sodass 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-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 Metaboliten 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 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

Akute und chronische Toxizität
Siehe Abschnitt 4.9.

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

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.

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 unbehaltelter Mütter bzw. als Neugeborene, deren Mütter mit anderen Beta-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 Beta-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 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 Embryoletalität bereits unterhalb einer maternal toxischen Dosis.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hypromellose, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat) (2 : 1), Hochdisperses Siliciumdioxid, Simecon-alpha-Hydro-omega-octadecyloxy-poly(oxyethyl)-5-(2 E,4 E)-Hexa-2,4-diensäure-Wasser (18,5 : 1,5 : 3,0 : 0,1 : 76,9), Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

PVC/Aluminium-Blisterpackungen.

Originalpackung mit 30, 50 und 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

Atenolol AL comp. mite
16183.01.00

Atenolol AL comp.
16183.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Februar 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
16. Dezember 2002

10. Stand der Information

Juli 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin