

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Atenolol comp. STADA® 50 mg/12,5 mg
 Filmtabletten
 Atenolol comp. STADA® 100 mg/25 mg
 Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Atenolol comp. STADA® 50 mg/12,5 mg
 1 Filmtablette enthält 50 mg Atenolol und 12,5 mg Chlortalidon.

Atenolol comp. STADA® 100 mg/25 mg
 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.

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

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

Erwachsene

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

Bei Patienten, die nicht ausreichend auf Atenolol comp. STADA® 50 mg/12,5 mg reagieren, kann die Dosis auf 1 Filmtablette Atenolol comp. STADA® 100 mg/25 mg erhöht werden.

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

Wenn es notwendig ist, kann zusätzlich ein weiteres 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 comp. STADA®. Aus diesem Grunde sollte Atenolol comp. STADA® Kindern und Jugendlichen nicht verabreicht werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Aufgrund der Eigenschaften des Wirkstoffes Chlortalidon ist die Wirkung von Atenolol comp. STADA® 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 comp. STADA® nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.3).

Art und Dauer 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 Atenolol comp. STADA® sollte besonders bei Patienten mit Erkrankungen der Herzkranzgefäße nicht abrupt, sondern ausschleichend erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Beta-Rezeptoren-Blocker, 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 syndrome),
- sinuatrialer Block,
- Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schlägen pro Minute vor Behandlungsbeginn),
- Hypotonie,
- metabolische Azidose,
- bronchiale Hyperreagibilität, (z.B. bei Asthma bronchiale),
- Spätstadien peripherer 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,
- klinisch relevante Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie),
- Gicht,
- Schwangerschaft,
- Stillzeit,
- Kinder (mangels ausreichender Erfahrungen).

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Dipyridin) bei Patienten, die mit Atenolol comp. STADA® 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 1. 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 comp. STADA® erwogen werden, obwohl äußerste Vorsicht gewahrt werden muss.

Betarezeptorenblocker 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 Hyposensibilisierungstherapie geboten (Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen). Diese Patienten sprechen eventuell auf die üblichen Adrenalinlösungen zur Behandlung der allergischen Reaktionen nicht an.

Atenolol comp. STADA® 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 comp. STADA® 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 kardioselektiven Beta-Rezeptoren-Blockers wie Atenolol zur Beeinflussung des Atemwegswiderstandes kommen kann. Atenolol ist ein beta-1-selektiver Beta-Rezeptoren-Blocker; wobei die Selektivität nicht absolut ist. Deshalb sollte Atenolol comp. STADA® in der geringsten möglichen Dosis und mit größter Vorsicht eingenommen werden. Wenn eine Erhöhung des Atemwegswiderstandes auftritt, sollte Atenolol comp. STADA® 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 comp. STADA® geboten. Der Anästhesist sollte über die Einnahme von Atenolol comp. STADA® 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 Reflextachykardie 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 Plasmaelektrolyte regelmäßig untersucht werden, um mögliche Elektrolytschwankungen, 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 gastrointestinalen 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 Thiazid-diuretika, 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 Harn-fördernden 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 Komma hervorrufen.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom führen kann. Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen des Arzneimittels dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung muss möglicherweise in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Dopingkontrollen

Die Anwendung von Atenolol comp. STADA® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheit-

lichen Folgen der Anwendung von Atenolol comp. STADA® 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: Abschwächung der Wirkung.
- 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 Curaretyp: Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Atenolol comp. STADA®).
- 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), Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B oder Abführmittel: erhöhte Kaliumverluste und/oder Magnesiumverluste.
- Vitamin D, Calciumsalze: Anstieg des Serumcalciums.
- Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat): verstärkte Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie).

Verstärkung der antihypertensiven Wirkung bzw. Erhöhung des Nebenwirkungsrisikos:

- Andere Antihypertensiva, Diuretika, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Alkohol: Verstärkter Blutdruckabfall.
- ACE-Hemmer (z.B. Captopril, Enalapril): zu Behandlungsbeginn Risiko eines massiven Blutdruckabfalls.
- Calciumantagonisten 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.
- Calciumantagonisten 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 si-

nuatrialen oder atrioventrikulären Erregungsleitungsstörungen. Dies kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen und Herzversagen führen.

Die intravenöse Applikation dieser Kalziumantagonisten bei Patienten, die mit Atenolol comp. STADA® behandelt werden, sollte unterbleiben (Ausnahme Intensivmedizin) (siehe auch Abschnitt 4.3); sie darf frühestens 48 Stunden nach dem Absetzen von Atenolol comp. STADA® 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-Methyl dopa, Guanfacin oder 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 comp. STADA®).
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.
- Colestyramin oder Colestipol: verminderte Resorption von Atenolol/Chlortalidon.
- Norepinephrin, Epinephrin: beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich.
- 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 comp. STADA® mehrere Tage zuvor abgesetzt wurde. Behandlung mit Atenolol comp. STADA® erst mehrere Tage nach dem Absetzen von Clonidin beginnen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

In der Stillzeit ist Atenolol comp. STADA® 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 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 Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <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, Aderhauterguss, akutes Engwinkelglaukom.

Herzkrankungen

Häufig: Bradykardie.
Gelegentlich: Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen (Auftreten 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, Vasculitis.

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 und Arzneimittel-fieber.

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 Stoffwechselge-sunden, bei Patienten mit latentem oder manifestem Diabetes mellitus. Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann es zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage kommen. Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.
- Hyperurikämie; dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.
- Bei langfristiger, kontinuierlicher Einnahme Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hypochlorämie, Hyperkalzämie.
Gelegentlich: Erhöhte Transaminasenspiegel, Hypermagnesiurie (sie äußert sich nicht

immer als Hypomagnesiämie, weil Magnesium aus dem Knochen mobilisiert wird); reversibler Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Serum. Selten: erhöhte Amylasewerte. Sehr selten: Ein Anstieg der antinukleären Antikörper wurde beobachtet, die klinische Relevanz ist jedoch unklar.

Besondere Hinweise:

Wenn gemäß klinischer Beurteilung das Wohlbefinden des Patienten durch eine der oben genannten Reaktionen nachteilig beeinflusst wird, sollte eine Beendigung der Anwendung von Atenolol comp. STADA® 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 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. STADA® zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

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

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

Infolge einer Hypokaliämie können Müdigkeit, Schläfrigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie oder Herzrhythmusstörungen auftreten. Schwere Kaliumverluste können zu einem Subileus bis hin zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen.

EKG-Veränderungen und gesteigerte Glykosidempfindlichkeit können auftreten.

Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende metabolische Alkalose verschlechtern.

Wegen des Auftretens schwerer Leberschäden sollten unter Therapie mit Atenolol

comp. STADA® in regelmäßigen Abständen die Leberwerte überprüft werden.

Während der Behandlung mit Atenolol comp. STADA® 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. STADA® sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Kalziumionen), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyceride), Harnsäure, sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de*

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome 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, 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 zum hypokalämischen Koma führen.

Therapie einer Überdosierung

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit Atenolol comp. STADA® 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 erforderlich, 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 und Diuretikum

ATC-Code: C07CB03

Atenolol

Atenolol ist ein hydrophiler Beta-Rezeptoren-Blocker 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 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, Calcium wird vermindert ausgeschieden.

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

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

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

Als Mechanismen der antihypertensiven Wirkung von Chlortalidon werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und 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 von Atenolol/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 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 unbehaltener 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 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(oxyethylen)-5-(2-E,4-E)-Hexa-2,4-diensäure-Wasser (18,5 : 1,5 : 3,0 : 0,1 : 76,9), Talkum, Titandi-

oxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (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 des Behältnisses

Aluminium/PVC Blisterfolie.

Atenolol comp. STADA® 50 mg/12,5 mg
Originalpackung mit 100 Filmtabletten.

Atenolol comp. STADA® 100 mg/25 mg
Originalpackung mit 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

16187.01.00
16187.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. März 1993
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
25. August 2004

10. Stand der Information

Juli 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin