

## FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atenolan comp.-Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 100 mg Atenolol und 25 mg Chlortalidon.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Filmtablette

Ockergelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Leichte bis mittelschwere Formen der Hypertonie, wenn mit einem Betablocker oder Diuretikum allein die gewünschte Blutdrucksenkung nicht erreicht werden konnte.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Initial 1mal täglich 1/2 Filmtablette morgens.

Bei nicht ausreichender Blutdrucksenkung kann auf 1 Filmtablette Atenolan comp. pro Tag gesteigert werden.

Eine weitere Dosiserhöhung führt im Allgemeinen zu keiner weiteren Blutdrucksenkung. Bei unzureichender Wirkung sollte daher zusätzlich ein anderer blutdrucksenkender Wirkstoff gegeben werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die tägliche Dosis reduziert bzw. das Einnahmeintervall verlängert werden, um wegen der verzögerten Ausscheidung eine unerwünschte Kumulation zu verhindern. Bei fortgeschrittener Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 35 ml/min) sind Atenolan comp.-Filmtabletten kontraindiziert (siehe 4.3).

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen sollten die Dosis und das Dosisintervall den therapeutischen Erfordernissen und der Verträglichkeit entsprechend angepasst werden. Bei fortgeschrittener Einschränkung der Leberfunktion ist Atenolan comp.-Filmtabletten kontraindiziert (siehe 4.3).

Kinder: Über die Anwendung bei Kindern liegen keine Erfahrungen vor.

Art der Anwendung:

Die Filmtablette unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einnehmen.

#### Hinweis:

Die Beendigung der Therapie (vor allem bei ischämischen Herzerkrankungen) soll ausschleichend über mehrere Tage erfolgen (Rebound-Effekt bei plötzlichem Absetzen mit Tachykardie, Palpitationen, Tremor, Schweißausbruch, Herzrhythmusstörungen oder

stenokardischen Erscheinungen). In seltenen Fällen kann etwa 60 Stunden nach dem Absetzen ein Herzinfarkt entstehen. Bei Beendigung einer Kombinationstherapie mit Clonidin ist zuerst Atenolan comp.-Filmtabletten und dann Clonidin ausschleichend abzusetzen.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe, andere  $\beta$ -Rezeptorenblocker, sowie andere Thiazide oder Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten), oder einen der sonstigen Bestandteile.
- AV-Block II. und III. Grades, hochgradige Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schläge/Minute vor Behandlungsbeginn), Sick-Sinus-Syndrom, außer bei Patienten mit Herzschrittmacher.
- Nichtkompensierte Herzinsuffizienz.
- Kardiogener Schock.
- Pulmonale Hypertonie.
- Akuter Asthmaanfall.
- Schwere Niereninsuffizienz ( $GFR \leq 35 \text{ ml/min/1,73m}^2$  KO, entspricht einem Serum-Kreatinin von  $\geq 3 \text{ mg/dl}$ ).
- Gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmern.
- Die intravenöse Applikation von Kalziumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist kontraindiziert bei Patienten, die mit Atenolol behandelt werden (Ausnahme: Intensivmedizin).
- Therapieresistente Hypokaliämie, schwere Hyponatriämie, Hyperkalzämie.
- Schwere Leberfunktionsstörungen, Coma hepaticum.
- Gicht.
- Schwangerschaft und Stillzeit.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei:

- AV-Block 1. Grades,
- Spastischer Angina pectoris,
- Patienten mit einem Phäochromozytom, eine vorherige Therapie mit  $\alpha$ -Rezeptorenblockern ist erforderlich,
- Eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion,
- Hyperurikämie,
- Diabetes mellitus, sowie längerem strengen Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher hypoglykämischer Zustände),
- Patienten, die gleichzeitig mit Digitalispräparaten, Glukokortikoiden oder Laxantien behandelt werden,
- schweren peripheren Durchblutungsstörungen,
- bestehender Hypercalciämie und
- metabolischer Azidose.

Bei frischem Herzinfarkt in Kombination mit Bradykardie, Hypotonie und Insuffizienz des linken Herzens wird im Allgemeinen vor der Anwendung von  $\beta$ -Blockern gewarnt.

Bei Patienten mit Bronchialasthma (auch anamnestisch) oder anderen obstruktiven Lungenerkrankungen ist, um keine Bronchokonstriktion auszulösen oder zu verstärken, besondere Vorsicht geboten, obwohl das Risiko aufgrund der Kardioselektivität von Atenolol geringer ist als bei der Anwendung nichtselektiver Betablocker.

$\beta$ -Rezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen, sodass es zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen kann. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit

schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie geboten.

Bei Herzinsuffizienz muss eine ausreichende Kompensation vor Beginn und während der Therapie gewährleistet sein.

Bei obstruktiven Atemwegserkrankungen kann ein Anstieg des Atemwegswiderstandes ausgelöst werden.

Bei Patienten, die mit Betarezeptorenblockern behandelt werden, sollte bei Durchführung einer Allgemeinnarkose ein Narkotikum mit möglichst geringer negativ inotroper Wirkung gewählt werden.

Obwohl Beta-1-selektive Betarezeptorenblocker seltener als nicht selektive eine periphere arterielle Durchblutungsstörung verstärken können, sollten Patienten mit schweren Durchblutungsstörungen (Morbus Raynaud) sorgfältig überwacht werden.

Wenn bei Diabetikern die Anwendung eines Beta-Blockers notwendig ist, wird die diabetische Stoffwechsellage durch einen kardioselektiven Beta-1-Blocker weniger beeinflusst. Dennoch ist es notwendig, die Blutzuckerwerte in kürzeren Abständen zu überwachen. Eine Anpassung der blutzuckersenkenden Medikation kann erforderlich sein.

Es wurde über einen Anstieg der antinuklearen Antikörper berichtet.

Regelmäßige Kontrollen folgender Laborparameter sind angezeigt:

- Cholesterin und Triglyceride,
- Harnsäure,
- Leberfunktion,
- Natrium und Kalium [besonders bei Patienten unter Digitalis- oder Kortikosteroidtherapie, Leberzirrhose, chronischer Nierenerkrankung, gastrointestinalen Kaliumverlusten (Diarrhoe und Laxantien)],
- Nierenfunktion,
- evtl. Blutgerinnung.

Bei Patienten mit herabgesetzter Leberfunktion und/oder progressiven Lebererkrankungen können geringe Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichtes zum Leberkoma führen.

Bei gleichzeitiger Lithiumtherapie sind die Dosierung von Lithium um ca. 50% zu reduzieren und die Lithium-Plasmaspiegel zu kontrollieren.

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

Bei Patienten mit Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Atenolan comp.-Filmtabletten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

<i>Gleichzeitige Einnahme/Anwendung von</i>	<i>Mögliche Reaktionen</i>
Magnesium-, Aluminium-, Calcium-hältigen Antacida, Ampicillin	Die Bioverfügbarkeit von Atenolol kann vermindert sein (Verminderung der therapeutischen Wirkung). Die zeitversetzte

	Einnahme von Atenolan und Antacida (mindestens 1 Stunde) wird empfohlen.
Cholestyramin oder Colestipol	Verminderte Resorption von Chlortalidon (zeitversetzte Gabe erforderlich: 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach Cholestyramin).
Antiarrhythmika, Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ (cave i.v.-Gabe!), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika	Hypotonie, AV-Block, Bradykardie, Asystolie (Verapamil, Diltiazem). Diese Calciumantagonisten dürfen frühestens 48 Stunden nach dem Absetzen von Atenolol verabreicht werden (die positiv inotrope Wirkung von Digitalis wird nicht beeinflusst).
Digitalisglykosiden	Glykosidwirkung bei Kaliummangel verstärkt
Nitrat, anderen Antihypertonika, z.B. Reserpin, Guanethidin, Alpha-Methyldopa, Clonidin, Guanfacin	Hypotonie und/oder Bradykardie evtl. Synkope (Überwachung der Patienten!).
Clonidin	Hypertensive Krise beim Absetzen von Clonidin, wenn nicht einige Tage zuvor auch Atenolol abgesetzt wurde.
ZNS-wirksamen Arzneimitteln (z.B. Hypnotika, Tranquillizer, tri-/tetrazyklische Antidepressiva, Neuroleptika) u. Alkohol	Hypotonie.
Narkotika	Kardiodepression.
Sympathomimetika mit Alpha- und Beta-mimetischer Wirkung	Alpha-mimetische Wirkung mit Gefahr einer Hypertonie, exzessive Bradykardie bis zu evtl. Herzstillstand.
Ergotamin	Gefäßverengende Wirkung beachten.
Beta 2-Mimetika	Antagonisierung der betablockierenden Wirkung. In Einzelfällen Verschlechterung der Nierenfunktion.
Nichtsteroidale Antiphlogistika (z.B. Indomethacin), Östrogenpräparaten	Eingeschränkte antihypertensive Wirkung von Atenolol.
Xanthin-hältigen Präparaten (z.B. Amino-, Theophyllin)	Gegenseitige Wirkungseinschränkung.
Insulin und orale Antidiabetika	Hyperglykämische Wirkung durch Chlortalidon, Verstärkung einer Hypoglykämie und Maskierung der Hypoglykämiesymptome (Tachykardie) durch Atenolol.
Curareartigen Muskelrelaxantien	Verstärkte neuromuskuläre Blockade.
Harnsäuresenkenden Arzneimitteln	Eingeschränkte harnsäuresenkende Wirkung bei Patienten mit herabgesetzter Nierenfunktion; bei gleichzeitiger Allopurinoltherapie sind schwere Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. In solchen Fällen ist von einer evtl. zusätzlichen Gabe einer Kombination von Trimethoprim und Sulfamethoxazol dringend abzuraten, weil letale Zwischenfälle (Lypus Erythematodes) nicht auszuschließen sind.
Antikoagulantien	Die Wirkung der Antikoagulantien kann herabgesetzt sein.
Mineralkortikoiden, Kortikosteroiden, ACTH, Laxantien, Amphotericin-B (parenteral), kaliuretischen Arzneimitteln (z.B. Furosemid), Carbenoxolon, Laxantien	Hypokaliämie/Hypomagnesiämie möglich.

Lithium (nur in Ausnahmefällen gemeinsam mit Atenolan comp. verabreichen)	Kardiotoxische und neurotoxische Wirkung von Lithium verstärkt.
Photosensibilisierenden Arzneimitteln	Verstärkung der Lichtempfindlichkeit.
Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern	überschießender Bluthochdruck (siehe auch 4.3 Gegenanzeigen).
Norepinephrin, Epinephrin	beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich.
Parasympathomimetika	Hypotonie, AV-Block, Bradykardie, Asystolie.
hochdosiertem Salicylat	Verstärkung der toxischen Wirkung auf das zentrale Nervensystem.
Vitamin D, Calciumsalzen	Anstieg des Serumcalciums.
Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluoruracil, Methotrexat)	verstärkte Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie).
Nitraten, anderen Antihypertensiva, Diuretika, Vasodilatoren, Barbituraten, Phenothiazinen Reserpin	neben Verstärkung der antihypertensiven Wirkung auch Bradykardie.
ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril)	zu Behandlungsbeginn Risiko eines massiven Blutdruckabfalls
Calciumantagonisten vom Nifedipintyp	verstärkte Blutdrucksenkung, in Einzelfällen Ausbildung einer Herzinsuffizienz.
Narkotika, Anästhetika	verstärkter Blutdruckabfall, Verstärkung der negativ inotropen Wirkung (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Atenolan comp.: 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.)
Sympathomimetika (z.B. Adrenalin)	die Wirkung des Beta-Blockers kann beeinträchtigt werden.
Wechselwirkungen mit Laborparametern	Bei Überprüfung der Nebenschilddrüsenfunktion soll das Präparat vorher abgesetzt werden.
	Bei geplantem Bentiromidtest (Pankreasfunktionstest) sollte das Präparat mindestens 3 Tage vorher abgesetzt werden.
	Der PBI-Wert (Protein Bound Iodine) kann evtl. reduziert sein.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### **Schwangerschaft**

Dieses Arzneimittel darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe unter Abschnitt 5.3 „Reproduktionstoxizität“). Eine Studie mit 20 in der Frühschwangerschaft chlortalidonexponierten 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 unbehauelter 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 Betablockade bei einem Neugeborenen wurde beschrieben.

### **Stillzeit**

Atenolol und Chlortalidon gehen in die Muttermilch über. Vor Anwendung in der Stillzeit soll abgestillt werden.

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

Obwohl gezielte Untersuchungen keine direkte Beeinflussung des Reaktionsvermögens ergeben haben, kann durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und bei Präparatewechsel sowie im Zusammenhang mit Alkohol.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig:</b>	≥ 1/10
<b>Häufig:</b>	≥ 1/100, < 1/10,
<b>Gelegentlich:</b>	≥ 1/1.000, < 1/100,
<b>Selten:</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000,
<b>Sehr selten:</b>	< 1/10.000,
<b>Häufigkeit unbekannt:</b>	Häufigkeit kann anhand der bisherigen Erfahrungen nicht zugeordnet werden.

Zu Beginn der Behandlung können vorübergehend Müdigkeit, Benommenheit, Schwindelgefühle, leichte Kopfschmerzen und Schlafstörungen auftreten.

Andere Nebenwirkungen, die neben den oben genannten auftreten können, entsprechen im Wesentlichen den Nebenwirkungen der Einzelwirkstoffe.

#### Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie.

Gelegentlich: Herzinsuffizienz (zum Teil dosisabhängig). Hypotonie (zum Teil dosisabhängig), Synkopen; atrioventrikuläre Überleitungsstörungen (meist Folge einer sehr hohen Dosierung). Im EKG sind die Nebenwirkungen durch eine PQ-Verlängerung und QT-Verkürzung gekennzeichnet.

Sehr selten: In vereinzelt Fällen ist bei Patienten mit Angina pectoris eine Verstärkung der Anfälle nicht auszuschließen.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: aplastische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie.

Sehr selten: Agranulozytose.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Müdigkeit, Benommenheit, Parästhesien, Schläfrigkeit, Schwindel, leichte Kopfschmerzen.

#### Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen.

Selten: Keratokonjunktivitis durch verminderte Tränensekretion. Dies ist v.a. beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Gelegentlich: Bronchospasmen (zum Teil dosisabhängig).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Vorübergehende Magen-Darm-Beschwerden: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum, Mundtrockenheit, erhöhte Amylasewerte, Pankreatitis.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Begleiterscheinungen, die auf verstärkte Diurese zurückzuführen sind, können auftreten: Mundtrockenheit und Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Herzklopfen, Hypotonie und orthostatische Beschwerden.

Sehr selten: Akute interstitielle Nephritis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Allergische Hautreaktionen (Erythem, Pruritus, photoallergisches Exanthem, Purpura, Urtikaria und Fieber).

Sehr selten:  $\beta$ -Rezeptorenblocker können eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthenen führen. Der Behandlungszeitraum bis zum Auftreten der Hauterscheinungen kann wenige Wochen bis Jahre betragen. Nekrotisierende Vaskulitis der Haut, Gesichtsrötung, Lidödem, Lyell-Syndrom (evtl. Stevens-Johnson-Syndrom), Aktivierung eines systemischen Lupus Erythematodes.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Muskelschwäche oder Muskelkrämpfe.

Sehr selten: Akathisie, Arthralgien.

Endokrine Erkrankungen

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperglykämie und Glukosurie bei Stoffwechselgesunden und bei Patienten mit latenter oder manifestem Diabetes mellitus. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann es zur Verschlechterung der Stoffwechsellage kommen. Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Bei langfristiger, kontinuierlicher Anwendung dieses Arzneimittels kann es zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere zur Hypokaliämie und Hyponatriämie (besonders bei älteren Personen), ferner zur Hypomagnesiämie und Hypochlorämie sowie zur Hyperkalziämie kommen.

Hyperurikämie: Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

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

Hypomagnesiurien treten gelegentlich auf. Sie äußern sich nicht immer als Hypomagnesiämien, weil Magnesium aus dem Knochen mobilisiert wird.

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

Gelegentlich wird ein reversibler Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Serum beobachtet.

Sehr selten: Unter der Therapie mit Atenolol kann es zu Störungen im Fettstoffwechsel kommen. Bei meist normalem Gesamtcholesterin wurden eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyceride im Plasma beobachtet.

#### Gefäßkrankungen

Gelegentlich: periphere Durchblutungsstörungen (Kältegefühl in den Gliedmaßen, Akrozyanose).

Sehr selten: Eine Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (einschließlich Patienten mit Raynaud-Syndrom) wurde beobachtet.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: übermäßiges Schwitzen.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Unter Behandlung mit diesem Arzneimittel können erhöhte Transaminasespiegel auftreten.

Selten: cholestaticher Ikterus (Gelbsucht).

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Impotenz.

#### Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Depressionen, lebhafte Träume.

Sehr selten: Verwirrtheit, Halluzinationen, Psychosen, Schlafstörungen, Angstzustände, Störungen von Gedächtnis und Konzentration. Die Nebenwirkungen, die das ZNS betreffen sind bei hydrophilen Präparaten wie Atenolol jedoch geringer als bei lipidlöslichen  $\beta$ -Blockern.

## 4.9 Überdosierung

### *a) Symptome einer Überdosierung/Intoxikation:*

#### **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, akutes Nierenversagen, gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

#### **Chlortalidon**

Die Intoxikation mit einem Thiaziddiuretikum ist abhängig vom Ausmaß des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes, es kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln. Bei ausgeprägten Flüssigkeits- und Natriumverlusten können Schwäche- und Schwindelgefühl, Muskelkrämpfe, Tachykardie, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen auftreten. Dehydratation und Hypovolämie können zur Hämokonzentration, zu Konvulsionen, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen führen. Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere

Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum hypokalämischen Koma führen.

#### *b) Therapie von Intoxikationen*

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit diesem Arzneimittel umgehend abgebrochen werden.

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

#### Therapeutische Maßnahmen bei Überdosierung des $\beta$ -Rezeptorenblockers:

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/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  $\beta_2$ -Sympathomimetika als Aerosol (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin i.v. gegeben werden.

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

Atenolol ist dialysierbar.

#### Therapeutische Maßnahmen bei Überdosierung des Thiazid-Diuretikums bei:

- Hypovolämie: Volumenssubstitution
- 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

#### **Atenolol**

Bei Atenolol handelt es sich um einen kardioselektiven Betarezeptorenblocker ohne "intrinsic sympathomimetic activity". Seine pharmakologische Wirkung ergibt sich aus der Blockade vorwiegend der Beta-1-Rezeptoren, wodurch am Herzen der positiv chronotrope, dromotrope, bathmotrope und inotrope Einfluss des Sympathikus abgeschwächt wird. Dieser Effekt tritt vor allem im unteren Dosisbereich auf. In hoher Dosierung werden auch  $\beta_2$ -Rezeptoren gehemmt. Nach Gabe von Atenolol sinkt die Herzfrequenz, die Erregungsleitung im AV-Knoten nimmt ab, und die maximale Kontraktionskraft ist reduziert, so dass die Herzarbeit verringert wird und der Sauerstoffverbrauch des Herzens sinkt. Atenolol wirkt dadurch antianginös, antihypertensiv und antiarrhythmisch. Die Wirkung ist umso ausgeprägter, je stärker das Herz unter einem erhöhten Sympathikotonus steht. Atenolol wirkt nicht membranstabilisierend. Die hohe Kardioselektivität sowie die Hydrophilie lässt ein Auftreten von Bronchokonstriktionen und Schlafstörungen ebenso wie eine Aggravierung peripherer Durchblutungsstörungen seltener erwarten.

Atenolol entfaltet seine Wirkung nach oraler Einnahme innerhalb von 2 Stunden; das Wirkungsmaximum wird nach 2 bis 3 Stunden erreicht. Die Wirkung hält bis zu 24 Stunden an.

## **Chlortalidon**

Chlortalidon ist ein Benzothiadiazin-Derivat mit lang anhaltender Wirksamkeit.

Thiazide wirken direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffsort ist der frühdistale Tubulus. Dort hemmen sie den elektroneutralen Na-Cl-Cotransport in der luminalen Zellmembran. Kalium und Magnesium werden vermehrt ausgeschieden, Kalzium wird vermindert ausgeschieden. Die maximale Wirkung wird nach 6-8 Stunden erreicht, die Wirkdauer beträgt über 48 Stunden.

Durch hohe Chlortalidon-Dosen kann Bicarbonat infolge einer Hemmung der Carbonanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, sodass 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 Hyperkalziämie 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/100 ml) ist Chlortalidon unwirksam.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Atenolol**

#### Absorption:

Nach oraler Applikation wird Atenolol zu ca. 50 - 60 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Da Atenolol keinem First-Pass-Metabolismus unterliegt, beträgt die systemische Verfügbarkeit ebenfalls ca. 50 - 60 %.

#### Distribution:

Die Plasmaproteinbindung liegt bei ca. 3 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach 2 - 4 Stunden erreicht. Das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,7 l/kg. Die Blut-Hirn-Schranke wird nur von einer geringen Menge Atenolol passiert.

#### Metabolisierung:

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

#### Elimination:

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**

#### Absorption:

Chlortalidon wird relativ langsam aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert ( $t_{50}$  der Resorption ca. 2,6 h). Die relative Bioverfügbarkeit beträgt ca. 60-70 % nach oraler Aufnahme. In fixer Kombination mit Atenolol wird eine etwas höhere biologische Verfügbarkeit erreicht als bei Gabe von Chlortalidon allein.

#### Distribution:

Die Plasmaeiweißbindung liegt bei 75 %, das Verteilungsvolumen bei 4 l/kg.

#### Metabolisierung:

Chlortalidon wird zu 30 % in der Leber metabolisiert.

**Elimination:**

Chlortalidon wird zu 60 % renal als vorwiegend unveränderte Substanz eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 50 Stunden.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit***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 Potenzial von Chlortalidon liegen nicht vor.

*Reproduktionstoxizität*

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

Es gibt keine weiteren präklinischen Daten, die über die in anderen Abschnitten der Fachinformation hinausgehende zusätzliche relevante Informationen für den verschreibenden Arzt bieten.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Maisstärke, Cellulose, Siliciumdioxid, Crospovidon, Magnesiumstearat, Talkum, Macrogol 6000, Titandioxid (E 171), Hypromellose, Eisenoxid gelb (E 172), Eudragit NE.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aluminium-Blisterpackungen zu 20 und 50 Stück

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-19181

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

04.12.1990 / 07.10.2005

## **10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2010

### **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.