

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Atenolol comp. Sandoz 50/12,5 mg Filmtabletten

Atenolol comp. Sandoz 100/25 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoffe: Atenolol/Chlortalidon

Atenolol comp. Sandoz 50/12,5 mg
1 Filmtablette enthält 50 mg Atenolol/12,5 mg Chlortalidon.

Atenolol comp. Sandoz 100/25 mg
1 Filmtablette enthält 100 mg Atenolol/25 mg Chlortalidon.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Hypertonie

Atenolol comp. Sandoz ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck mit Atenolol oder Chlortalidon allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

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

Die Gabe der fixen Kombination Atenolol comp. Sandoz wird erst nach vorangegangener individueller DosisEinstellung (Dositration) mit den Einzelsubstanzen (d. h. Atenolol und Chlortalidon) empfohlen. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Atenolol comp. Sandoz 50/12,5 mg

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

Atenolol comp. Sandoz 100/25 mg

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

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

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. Sandoz sollte besonders bei Patienten mit Erkrankungen der Herzkranzgefäße nicht abrupt, sondern ausschleichend erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Atenolol comp. Sandoz darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Atenolol oder andere Beta-Rezeptorenblocker, Chlortalidon sowie andere Thiazide oder Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktion beachten) oder einen der sonstigen Bestandteile
- manifester Herzinsuffizienz
- akutem Herzinfarkt
- Schock
- AV-Block 2. oder 3. Grades
- Sinusknoten-Syndrom (sick-sinus-syndrome)
- sinuatrialem Block
- Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn)
- Hypotonie
- Azidose
- bronchialer Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale)
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen
- gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe)
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml)
- schweren Leberfunktionsstörungen
- klinisch relevanten Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie)
- Gicht
- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Kinder (mangels ausreichender Erfahrungen).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

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

Hinweis

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

Beta-Rezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgesichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie geboten (Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen).

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

Die Anwendung von Atenolol comp. Sandoz kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Atenolol comp. Sandoz als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen Atenolol comp. Sandoz bzw. Atenolol oder Chlortalidon sind beschrieben worden bei gleichzeitiger Anwendung von:

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

Hinweis

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

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

- Digitalisglykosiden:
Wirkungen und Nebenwirkungen von Digitalisglykosiden können bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie verstärkt werden
- Norepinephrin, Epinephrin:
beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich
- Harnsäure-senkenden Arzneimitteln:
Abschwächung der Wirkung
- Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern:
überschießender Bluthochdruck
- Analgetika, nicht-steroidalen Antiphlogistika (z. B. Salicylsäurederivate, Indometacin):
Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung, in Einzelfällen Verschlechterung der Nierenfunktion
- hochdosierter Salicylateinnahme:
Verstärkung der toxischen Wirkung auf das zentrale Nervensystem
- Narkotika:
verstärkter Blutdruckabfall, Verstärkung der negativ inotropen Wirkung (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Atenolol comp. Sandoz)
- Muskelrelaxantien vom Curare-Typ:
Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Atenolol comp. Sandoz)
- kaliuretischen Arzneimitteln (z. B. Furosemid), Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphoterin B oder Abführmitteln:
erhöhte Kaliumverluste und/oder Magnesiumverluste
- Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat):
verstärkte Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie)
- Lithium:
Erhöhung der Serum-Lithium-Konzentration (regelmäßige Kontrolle!), somit Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung von Lithium
- Cholestyramin oder Colestipol:
verminderte Resorption
- Vitamin D, Calciumsalzen:
Anstieg des Serumcalciums.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Atenolol comp. Sandoz darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (s. 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

In der Stillzeit ist Atenolol comp. Sandoz 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 Straßenver-

kehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

| | |
|---------------|--|
| Sehr häufig | (≥ 1/10) |
| Häufig | (≥ 1/100 bis < 1/10) |
| Gelegentlich | (≥ 1/1000 bis < 1/100) |
| Selten | (≥ 1/10 000 bis < 1/1000) |
| Sehr selten | (< 1/10 000) |
| Nicht bekannt | (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |

Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es gelegentlich zu zentralnervösen Störungen wie Müdigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Schwitzen, Benommenheit, Verwirrtheit, Halluzinationen, Psychosen, Albträumen oder verstärkter Traumaktivität, Schlafstörungen und depressiven Verstimmungen kommen.

Vorübergehend kann es gelegentlich zu Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum, Obstipation, Diarrhoe) kommen.

Unter der Behandlung mit Atenolol comp. Sandoz können gelegentlich allergische Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus, photoallergisches Exanthem, Purpura, Urtikaria und Arzneimittelfieber auftreten.

Gelegentlich können Hypotonie, Bradykardie, Synkopen, atrioventrikuläre Überleitungsstörungen oder Verstärkung einer Herzinsuffizienz auftreten.

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

Gelegentlich kann es zu Parästhesien und Kältegefühl an den Extremitäten kommen, gelegentlich auch zu Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen.

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.

Selten wurden geringgradige Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen), Konjunktivitis oder verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten) beobachtet. Eine bestehende Kurzsichtigkeit kann sich verschlimmern.

Häufig treten unter Atenolol comp. Sandoz Hyperglykämie und Glukosurie bei Stoffwechselgesunden, bei Patienten mit latenter oder manifestem Diabetes mellitus auf. Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann es zu einer Verschlechterung der

Stoffwechsellage kommen. Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Nach längerem strengen Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Therapie mit Atenolol comp. Sandoz zu hypoglykämischen Zuständen kommen.

Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

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

Vereinzelt wurden Libido- und Potenzstörungen beobachtet.

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

Häufig kommt es bei langfristiger, kontinuierlicher Anwendung von Atenolol comp. Sandoz zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere zur Hypokaliämie und Hyponatriämie, ferner zur Hypomagnesiämie und Hypochlorämie sowie zur Hyperkalzämie.

Gelegentlich werden auf verstärkte Diurese zurückzuführende Begleiterscheinungen wie Mundtrockenheit und Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Herzklopfen, Hypotonie und orthostatische Beschwerden beobachtet.

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.

Hypermagnesiurien 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.

Häufig kommt es zu einer Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

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

Unter der Behandlung mit Atenolol comp. Sandoz können erhöhte Transaminasenspiegel, in seltenen Fällen ein cholestatischer Ikterus (Gelbsucht), erhöhte Amylasewerte und Pankreatiden auftreten.

Selten wurden eine akute interstitielle Nephritis, eine Vaskulitis, eine Anämie, eine Leukopenie, Thrombozytopenie und in Einzelfällen eine Agranulozytose beobachtet.

In Einzelfällen wurde ein plötzlich auftretendes Lungenödem durch Idiosynkrasie beschrieben.

Besonderer Hinweis

Arzneimittel, die Beta-Rezeptorenblocker enthalten, können in Einzelfällen eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthenen führen.

Beta-Rezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie kann es daher zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen.

Wegen des Auftretens schwerer Leberschäden sollten unter Therapie mit Atenolol comp. Sandoz in regelmäßigen Abständen die Leberwerte überprüft werden.

Während der Behandlung mit Atenolol comp. Sandoz 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. Sandoz sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Calcium-Ionen), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyzeride), Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Atenolol

Das klinische Bild ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen von kardiovaskulären und zentralnervösen Symptomen geprägt. Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie bis zum Herzstillstand, Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock führen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

Chlortalidon

Die Intoxikation mit einem 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 kann zur Hämokonzentration, zu Konvulsionen, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen führen. Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum hypokaliämischen Koma führen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit Atenolol comp. Sandoz 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 pro Std. als Dauerinfusion

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

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus können Beta-2-Sympathomimetika als Aerosol (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin i.v. gegeben werden.

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

Atenolol ist dialysierbar.

Therapeutische Maßnahmen bei Überdosierung des Thiaziddiuretikums bei:

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonist, selektiv und andere Diuretika (Kombination aus Betarezeptorenblocker und Diuretikum)

ATC-Code: C07CB03

Atenolol comp. Sandoz ist ein Kombinationspräparat mit Atenolol und Chlortalidon als wirksamen Bestandteilen.

Atenolol

Atenolol ist ein hydrophiler Beta-Rezeptorenblocker mit relativer Beta-1-Selektivität („Kardioselektivität“), ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und ohne Membran-stabilisierende Wirkung. Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Atenolol kann durch Hemmung von Beta-2-Rezeptoren eine Er-

höhung 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 fröhdistale Tubulus. Dort hemmen sie den elektroneutralen Na-Cl-Cotransport in der luminalen Zellmembran. Kalium und Magnesium werden vermehrt ausgeschieden, Calcium wird vermindert ausgeschieden.

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

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

Während der Langzeittherapie mit Chlortalidon wird die Calciumausscheidung über die Niere reduziert, so dass eine 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. 30 %; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,7 l/kg.

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

Etwa 90 % des systemisch verfügbaren Atenolols werden innerhalb 48 Stunden unverändert über die Nieren eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Atenolol beträgt bei normaler Nierenfunktion 6–10 Stunden. Bei terminaler Niereninsuffizienz kann die Eliminationshalbwertszeit auf bis zu 140 Stunden ansteigen.

Chlortalidon

Chlortalidon wird relativ langsam aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (t₅₀ der Resorption ca. 2,6 h). Die systemische Verfügbarkeit beträgt ca. 64 ± 10 % nach oraler Aufnahme. Die Plasmaeiweißbindung liegt bei 75 %, das Verteilungsvolumen bei 4 l/kg.

Chlortalidon wird hauptsächlich renal als vorwiegend unveränderte Substanz elimi-

nirt. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 50 Stunden.

Angaben zur Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1992 durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden mit Atenolol comp. Sandoz 100/25 mg ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

für Atenolol

| | Testpräparat | Referenzpräparat |
|--|----------------------|----------------------|
| C_{max} [ng/ml] maximale Plasma- konzentration | 563,30 ± 164,94 | 519,50 ± 193,30 |
| t_{max} [h] Zeitpunkt der maximalen Plasma- konzentration | 3,15 ± 0,98 | 3,02 ± 1,22 |
| $AUC_{(0-48h)}$ [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve | 5512,24 ± 1137,40 | 4964,92 ± 1448,28 |
| $AUC_{(0-\infty)}$ [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve | 6150,19 ± 1057,91 | 5477,43 ± 1408,34 |

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung)

Siehe Abbildung 1

für Chlortalidon

| | Testpräparat | Referenzpräparat |
|--|-------------------|-------------------|
| C_{max} [µg/ml] maximale Plasma- konzentration | 1,85 ± 0,36 | 1,75 ± 0,37 |
| t_{max} [h] Zeitpunkt der maximalen Plasma- konzentration | 11,62 ± 3,26 | 10,17 ± 2,71 |
| $AUC_{(0-240h)}$ [µg/ml*h] Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve | 159,41 ± 33,56 | 152,11 ± 25,36 |
| $AUC_{(0-\infty)}$ [µg/ml*h] Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve | 169,00 ± 37,44 | 161,23 ± 28,63 |

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung)

Siehe Abbildung 2

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute und chronische Toxizität

s. Ziffer 4.9 „Überdosierung“

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

Abb. 1: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Atenolol im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

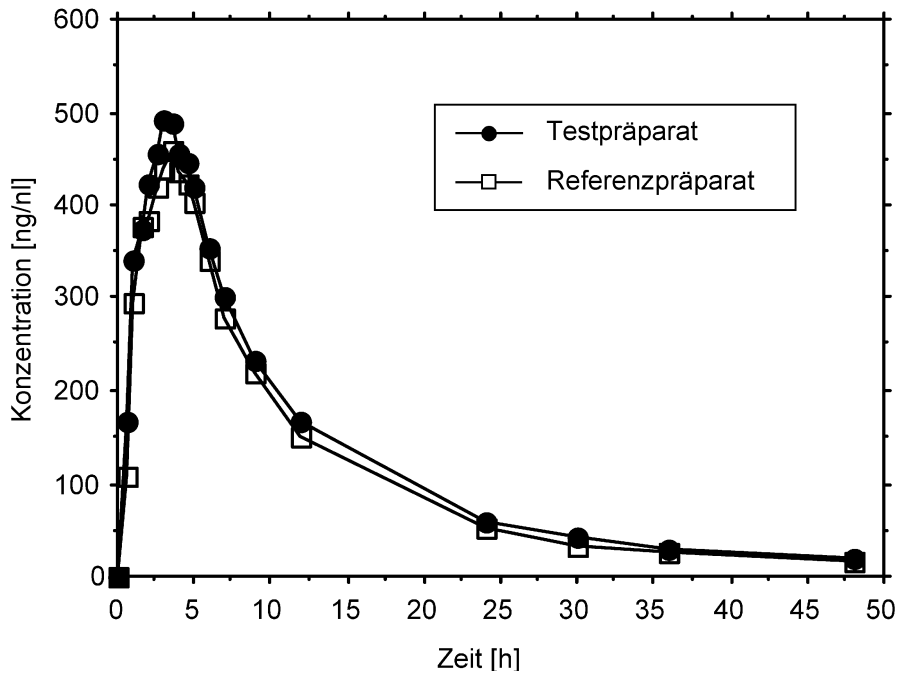
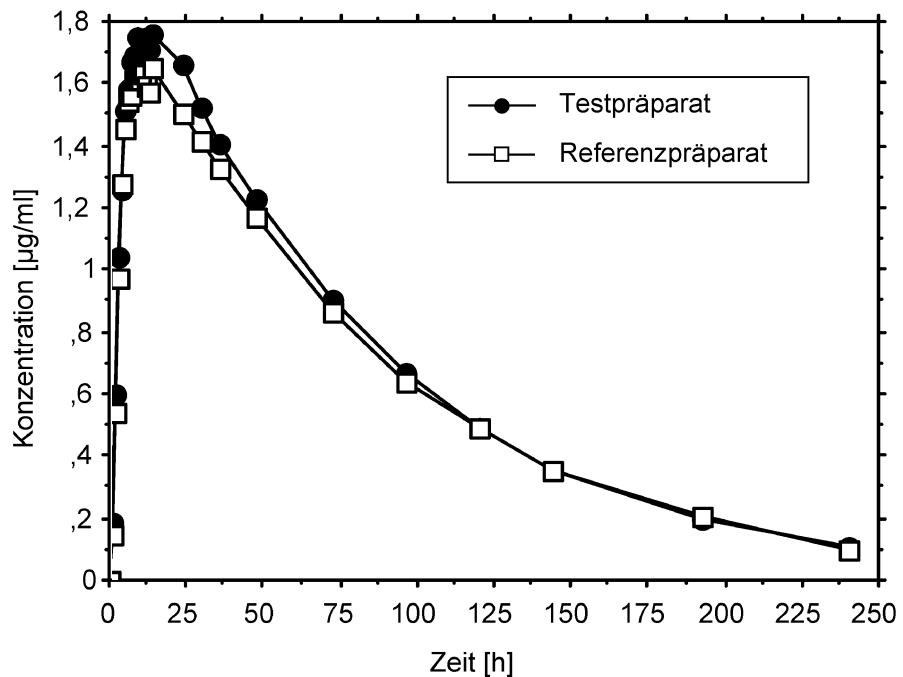


Abb. 2: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Chlortalidon im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Chlortalidon induziert in Säugerzellen *in vitro* Chromosomenmutationen. In-vivo-Experimente an Mäusen erbrachten keine derartigen Hinweise im Knochenmark und in Hepatozyten. Die Bedeutung der positiven *In-vitro*-Befunde ist nicht ausreichend geklärt. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Chlortalidon liegen nicht vor.

Atenolol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen. Bisherige

Tests verliefen negativ. In Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Atenolol.

c) Reproduktionstoxikologie

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

Für Chlortalidon liegen unzureichende Erfahrungen am Menschen vor. Eine Studie mit 20 in der Frühschwangerschaft Chlortalidon-exponierten Frauen, hat Anhaltspunkte für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gegeben.

Für Atenolol liegen unzureichende Erfahrungen mit einer Exposition in der Frühschwangerschaft vor.

Neugeborene von Frauen, die während der Schwangerschaft mit Atenolol behandelt wurden, zeigten in mehreren Studien ein deutlich niedrigeres Geburtsgewicht als Neugeborene unbehandelter Mütter bzw. als Neugeborene, deren Mütter mit anderen 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 Potential der Kombination von Atenolol und Chlortalidon ergeben. Ab einer Dosis von 8 mg/kg/Tag Atenolol plus 2 mg/kg/Tag Chlortalidon wurden beim Kaninchen embryonale Wirkungen beobachtet.

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)(Ph. Eur.), Hyprolose (E 463), Hypromellose (E 464), Lactose-Monohydrat, Macrogol 4000, schweres basisches Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, Natriumdodecylsulfat, Farbstoff Titan-dioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

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



6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Atenolol comp. Sandoz 50/12,5 mg/

Atenolol comp. Sandoz 100/25 mg

Originalpackungen mit 50  und 100  Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassungen

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
83607 Holzkirchen
E-Mail: info@sandoz.de

8. Zulassungsnummern

Atenolol comp. Sandoz 50/12,5 mg:
23824.00.00

Atenolol comp. Sandoz 100/25 mg:
39680.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen

Atenolol comp. Sandoz 50/12,5 mg:
13.07.1993

Atenolol comp. Sandoz 100/25 mg:
17.08.2000

10. Stand der Information

Juli 2008

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin