

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tenoretic mite - Filmtabletten  
Tenoretic - Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tenoretic mite - Filmtabletten:  
Jede Filmtablette Tenoretic mite enthält 50 mg Atenolol und 12,5 mg Chlortalidon.

Tenoretic – Filmtabletten:  
Jede Filmtablette Tenoretic enthält 100 mg Atenolol und 25 mg Chlortalidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tenoretic mite - Filmtabletten:  
Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „50 12.5“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen.

Tenoretic - Filmtabletten:  
Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „100 25“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen.

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

Behandlung von Hypertonie bei Erwachsenen.

Die fixe Kombination von Atenolol und Chlortalidon ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck mit Atenolol oder Chlortalidon allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Eine Dosistitration mit den Einzelsubstanzen (Atenolol und Chlortalidon) wird empfohlen. Wenn klinisch vertretbar, kann bei Patienten, deren Blutdruck unter einer Atenolol- oder Chlortalidonmonotherapie nicht ausreichend kontrolliert ist, eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

*Tenoretic mite:*

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Filmtablette Tenoretic mite (entsprechend 50 mg Atenolol/12,5 mg Chlortalidon) einmal täglich.

Bei unzureichender Blutdrucksenkung ist eine Steigerung auf 1 Filmtablette Tenoretic (entsprechend 100 mg Atenolol/25 mg Chlortalidon) möglich.

#### *Tenoretic:*

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Filmtablette Tenoretic (entsprechend 100 mg Atenolol/25 mg Chlortalidon) einmal täglich.

Bei Bedarf kann ein zusätzliches blutdrucksenkendes Arzneimittel, z.B. ein Vasodilatator, gegeben werden.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

In dieser Altersgruppe sind die notwendigen Dosierungen oftmals niedriger.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Aus diesem Grund wird die Anwendung nicht empfohlen.

##### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Wegen des Chlortalidon-Anteils ist Tenoretic/Tenoretic mite bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.1).

##### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist Tenoretic/Tenoretic mite kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit vor einer Mahlzeit einzunehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Atenolol oder Chlortalidon, andere von Sulfonamiden abgeleitete Arzneimittel oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- nicht ausreichend behandelte Herzinsuffizienz
- kardiogener Schock
- AV-Block II. oder III. Grades
- Sinusknoten-Syndrom (Sick-Sinus Syndrom)
- Bradykardie

- Hypotonie
- metabolische Azidose
- schwere Atemwegserkrankungen mit bronchospastischer Komponente
- schwere periphere arterielle Durchblutungsstörungen
- schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min), Anurie
- schwere Leberfunktionsstörungen
- therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie
- unbehandeltes Phäochromozytom
- Schwangerschaft
- Stillzeit
- gleichzeitige intravenöse Anwendung von Kalziumantagonisten (Kalziumkanalblockern) mit negativ inotropen Effekten, z.B. Verapamil und Diltiazem (siehe Abschnitt 4.5).
- Gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmer) (Ausnahme: MAO-B-Hemmer).

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

##### Atenolol:

- Atenolol kann bei Patienten, deren Herzinsuffizienz ausreichend behandelt ist, angewendet werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit geschwächter Herzreserve. Bei nicht ausreichend behandelter Herzinsuffizienz ist Tenoretic/Tenoretic mite kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Aufgrund einer ungehemmten Alpha-Rezeptor vermittelten Vasokonstriktion der Koronararterien kann Atenolol die Anzahl und Dauer von Angina pectoris Anfällen bei Patienten mit Prinzmetal-Angina erhöhen. Deshalb sollte Tenoretic/Tenoretic mite bei diesen Patienten nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.
- Bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen sollte Atenolol nur vorsichtig angewendet werden, da eine Verschlechterung auftreten kann. Bei schweren peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen ist Tenoretic/Tenoretic mite kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Bei Patienten mit AV-Block I. Grades ist aufgrund der negativen Wirkung auf die Überleitungszeit Vorsicht geboten.
- Atenolol kann Anzeichen einer Hypoglykämie, wie Tachykardie, Palpitationen oder Schwitzen maskieren.
- Wenn bei Patienten, die Diabetiker sind, die Anwendung eines Betablockers notwendig ist, wird die diabetische Stoffwechsellage durch einen kardioselektiven Betablocker wie Atenolol weniger beeinflusst. Dennoch sind die Blutzuckerwerte in kürzeren Abständen zu überwachen.
- Die klinischen Anzeichen einer Thyreotoxikose können verschleiert werden.
- Bei Patienten mit Phäochromozytom darf Atenolol erst nach Blockade der Alpha-Rezeptoren verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Der Blutdruck sollte sorgfältig überwacht werden.
- Atenolol reduziert die Herzfrequenz. Bei Auftreten von klinischen Symptomen, die auf eine niedrige Herzfrequenz zurückzuführen sind, sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

- Atenolol sollte (vor allem bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen) nicht abrupt abgesetzt werden. Die Beendigung der Therapie sollte grundsätzlich ausschleichend erfolgen. Die Dosis sollte schrittweise (über 1-2 Wochen) reduziert und bei Bedarf gleichzeitig eine Therapie eingeleitet werden, um eine Exazerbation einer Angina pectoris zu vermeiden. Darüber hinaus können sich Hypertonie und Arrhythmien entwickeln. Zudem besteht das Risiko für Myokardinfarkt oder plötzlichen Herztod.
- Bei Beendigung einer Kombinationstherapie mit Clonidin ist zuerst Atenolol und dann Clonidin ausschleichend abzusetzen.
- Atenolol kann sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese sowie bei gleichzeitiger Hyposensibilisierungstherapie ist daher Vorsicht geboten. Diese Patienten sprechen möglicherweise nicht auf therapeutisch übliche Dosen Adrenalin an.
- Atenolol kann bei Patienten mit bronchospastischen Atemwegserkrankungen einen Anstieg des Atemwegwiderstandes verursachen. Deshalb sollten diese Patienten im Allgemeinen keine Betablocker erhalten. Obwohl dieses Risiko aufgrund der Kardioselektivität geringer ist, sollte Atenolol nur mit äußerster Vorsicht und in der niedrigst möglichen Dosis angewendet werden. Wenn eine Erhöhung des Atemwegwiderstandes auftritt, sollte die Therapie abgebrochen werden und wenn nötig Bronchodilatoren (z.B.  $\beta_2$ -Sympathomimetika) verabreicht werden. Bei schweren Atemwegserkrankungen mit bronchospastischer Komponente ist Tenoretic/Tenoretic mite kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Wird bei Patienten, die unter Beta-Rezeptorenblockade stehen, eine Allgemeinnarkose durchgeführt, so ist ein Narkosemittel mit möglichst geringer negativ inotroper Wirkung zu wählen. Die Anwendung von Betablockern gemeinsam mit Anästhetika kann zu einer Abschwächung der Reflextachykardie führen und das Risiko einer Hypotonie erhöhen. Anästhetika, die eine myokardiale Depression hervorrufen, sollten nicht verwendet werden. Der Anästhesist ist vor der Operation von der Einnahme des Arzneimittels in Kenntnis zu setzen.
- Atenolol sollte - wie andere Beta-Blocker - nicht ohne zwingende Gründe vor einer Operation abgesetzt werden. Wenn eine Einnahmepause als notwendig erachtet wird, sollte die Dosis schrittweise über 1 - 2 Wochen abgesetzt werden. Ein abruptes Absetzen kann bei empfindlichen (anfälligen) Patienten zu einer Verschlechterung des Zustands bis hin zum Tod führen, während eine weiterführende Einnahme von Beta-Blockern das Risiko von potenziell hoch signifikanten Arrhythmien reduziert. Allerdings kommt es zu einer Erhöhung der Häufigkeit von reversiblen vagalen Reaktionen mit Hypotonie während der Anfangsphase der Intubation. Intravenöse Applikation von Atropin kann dem Auftreten von vagalen Reaktionen vorbeugen.
- Da Betablocker eine Psoriasis verschlimmern können, sollte die Anwendung von Atenolol bei diesen Patienten nur mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

#### Chlortalidon:

- Die Plasmaelektrolyte sollten regelmäßig in angemessenen Abständen bestimmt werden, um ein mögliches Elektrolytungleichgewicht, besonders Hypokaliämie und Hyponatriämie, zu erkennen.
- Hypokaliämie und Hyponatriämie können auftreten. Eine Kontrolle des Elektrolytspiegels wird empfohlen, insbesondere bei älteren Patienten, Patienten, die Digitalisglykoside erhalten, eine kaliumarme Diät einhalten oder an gastrointestinalen Beschwerden leiden. Eine Hypokaliämie kann bei Patienten, die mit Digitalis behandelt werden, Arrhythmien hervorrufen. Bei therapieresistenter Hypokaliämie, Hyponatriämie oder Hyperkalzämie ist

Tenoretic/Tenoretic mite kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

- Unter Chlortalidon kann es zu einer Beeinträchtigung der Glucosetoleranz kommen. Patienten mit Diabetes müssen mit einer möglichen Erhöhung des Blutzuckerspiegels rechnen. Eine genaue Überwachung des Blutzuckers in der Anfangsphase der Therapie wird empfohlen. Bei anhaltender Therapie sollten in regelmäßigen Abständen Tests auf eine Glucosurie durchgeführt werden.
- Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung können geringe Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts zu einem Leberkoma führen. Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist Tenoretic/Tenoretic mite kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Hyperurikämie kann auftreten. Es kommt gewöhnlich nur zu einer geringen Zunahme der Harnsäurewerte im Serum. Bei einer länger andauernden Erhöhung kehrt die gleichzeitige Gabe eines Urikosurikums die Hyperurikämie wieder um. Zur Kontrolle sollten gelegentlich Messungen des Harnsäurespiegels durchgeführt werden. Bei symptomatischer Hyperurikämie ist Tenoretic/Tenoretic mite kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Aderhauterguss\_ (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom:  
Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“

Die Anwendung des Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

##### Atenolol:

Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern und Kalziumkanalblockern mit negativ inotroper Wirkung (z.B. Verapamil, Diltiazem) kann, vor allem bei Patienten mit beeinträchtigter Ventrikelfunktion und/oder sinuatrialen oder atrioventrikulären Überleitungsstörungen, zu einer Verstärkung der Effekte führen. Dies kann schwere Hypotonie, Bradykardie, AV - Block, Asystolie und Herzinsuffizienz verursachen. Weder Betablocker noch Kalziumkanalblocker dürfen intravenös innerhalb von 48 Stunden nach Absetzen des anderen Wirkstoffes verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern (außer MAO-B Hemmer) und Atenolol ist kontraindiziert, da es zu einem erhöhten hypotensiven Effekt des Betablockers, aber auch zu einem gesteigerten Risiko einer hypertensiven Krise kommt (siehe Abschnitt 4.3).

Digitalisglykoside können die atrioventrikuläre Überleitungszeit verlängern.

Beta-Blocker können einen starken Blutdruckanstieg, verursacht durch Absetzen von Clonidin, verschlimmern (Rebound-Effekt). Bei gleichzeitiger Anwendung sollte der Betablocker einige Tage vor Clonidin abgesetzt werden. Bei einer Umstellung von Clonidin auf Beta-Blocker sollte der Beginn der Beta-Blocker Therapie einige Tage nach der letzten Verabreichung von Clonidin erfolgen.

Klasse I Antiarrhythmika (z.B. Disopyramid) und Amiodaron können die Wirkung auf die atriale Überleitungszeit verstärken und eine negativ inotrope Wirkung induzieren.

Eine gleichzeitige Gabe von Sympathomimetika mit alpha- und beta-mimetischer Wirkung wie z.B. Adrenalin kann dem Effekt von Beta-Blockern entgegenwirken.

Eine  $\alpha$ -mimetische Wirkung mit Gefahr einer Hypertonie oder exzessiver Reflexbradykardie bis zu Herzstillstand kann auftreten.

Bei gleichzeitiger Gabe von Beta<sub>2</sub>-Mimetika kann die beta-blockierende Wirkung antagonisiert werden.

Topische Betablocker (z.B. Augentropfen zur Glaukom-Behandlung) können den systemischen Effekt von Atenolol verstärken.

Eine gleichzeitige Gabe von Prostaglandinsynthese-Hemmern (z.B. Ibuprofen, Indomethacin) kann die blutdrucksenkende Wirkung von Beta-Blockern herabsetzen.

Die blutzuckersenkende Wirkung von oralen Antidiabetika und Insulin kann verstärkt werden und Hypoglykämiesymptome (Tachykardie) können maskiert werden.

Die Anwendung von Anästhetika zusammen mit Beta-Blockern kann zu einer Abschwächung der Reflextachykardie führen und das Risiko einer Hypotonie erhöhen. Anästhetika, die eine myokardiale Depression verursachen, sind zu vermeiden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Atenolol und Guanethidin, Reserpin, Alpha-Methyldopa, Clonidin oder Guanfacin kann es zu Hypotonie und/oder ausgeprägter Bradykardie (Überwachung der Patienten) und verzögerter Erregungsleitung am Herzen kommen.

Bei gleichzeitiger Gabe ZNS-wirksamer Arzneimittel (z.B. Hypnotika, Tranquilizer, tri-/tetrazyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Narkotika) und Alkohol kann es zu einer Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen.

Ampicillin kann die Bioverfügbarkeit von Atenolol reduzieren. Daher sollte der Patient auf Anzeichen für ein verändertes Ansprechen auf Atenolol beobachtet werden, insbesondere wenn Ampicillin gleichzeitig in hoher Dosierung verabreicht wird.

Atenolol kann kompensatorische kardiovaskuläre Reaktionen im Zusammenhang mit möglicherweise durch jodhaltige Kontrastmittel ausgelöste/n Hypotonie oder Schock blockieren.

#### Chlortalidon:

Chlortalidon kann die renale Clearance von Lithium verringern, was zu einer Erhöhung der Serumlithiumkonzentration führt und die kardio- und neurotoxische Wirkung von Lithium verstärken kann. Eine Dosisanpassung von Lithium und regelmäßige Kontrolle kann daher erforderlich sein.

Gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann die renale Ausscheidung von Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat) herabsetzen und die Knochenmarkdepression verstärken.

Gleichzeitige Anwendung von kaliuretischen Arzneimitteln (z.B. Furosemid), Kortikosteroiden, Carbenoxolon oder Amphotericin B kann zu erhöhten Kalium- und/oder Magnesiumverlusten führen.

Gleichzeitige Anwendung von Vitamin D oder Kalziumsalzen kann zu einem Anstieg des Serumkalziums und zu Hyperkalzämie führen.

Durch Diurese induzierte Hypokaliämie kann die Wirkung und Nebenwirkungen von

Digitalisglykosiden erhöhen.

Die Wirkung von harnsäuresenkenden Arzneimitteln kann vermindert sein.

#### Atenolol/Chlortalidon-Kombination:

Eine gleichzeitige Behandlung mit Dihydropyridinen wie Nifedipin kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen. Bei Patienten mit latenter Herzinsuffizienz kann es zu Herzversagen kommen.

Gleichzeitige Anwendung mit Baclofen kann die antihypertensive Wirkung verstärken und eine Dosisanpassung erforderlich machen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Tenoretic/Tenoretic mite darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

#### Stillzeit

Tenoretic/Tenoretic mite darf in der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3).

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

Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass fallweise Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Selten: Purpura, Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie

Sehr selten: Agranulozytose

Nicht bekannt: aplastische Anämie

#### *Endokrine Erkrankungen*

Gelegentlich: latenter oder manifester Diabetes mellitus, hypoglykämische Zustände nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung; Verstärkung einer insulininduzierten Hypoglykämie, Warnzeichen einer Hypoglykämie oder Thyreotoxikose (z.B. Tachykardie, Tremor) können verschleiert werden

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Gelegentlich: Störungen im Fettstoffwechsel (Verminderung des HDL-Cholesterins und Erhöhung des Cholesterins und der Triglyceride im Plasma)

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

Gelegentlich: Schlafstörungen

Selten: Stimmungsschwankungen, Alpträume, Verwirrtheit, Psychosen und Halluzinationen

Nicht bekannt: Depression

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Selten: Schwindel, Kopfschmerz, Parästhesien

#### *Augenerkrankungen*

Gelegentlich: Konjunktivitis

Selten: Trockene Augen, Sehstörungen

Nicht bekannt: Myopie, Gelbsehen, Aderhauterguss

#### *Herzerkrankungen*

Häufig: Bradykardie

Gelegentlich: atrioventrikuläre Überleitungsstörungen

Selten: Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, Herzblock

Nicht bekannt: Herzinsuffizienz, Arrhythmien

#### *Gefäßerkrankungen*

Häufig: Kalte Extremitäten

Gelegentlich: Hypotonie

Selten: posturale Hypotonie, die mit Synkopen einhergehen kann, bestehende Claudicatio intermittens kann verstärkt werden, Raynaud-Syndrom bei anfälligen Patienten, Vaskulitis

Nicht bekannt: nekrotisierende Vaskulitis der Haut

#### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Selten: Bronchospasmus bei Patienten mit Bronchialasthma oder asthmatischen Beschwerden in der Anamnese

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Häufig: Gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum, Diarrhoe)

Selten: Mundtrockenheit

Nicht bekannt: Obstipation

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Selten: Hepatotoxizität einschließlich intrahepatischer Cholestase, Ikterus, Pankreatitis

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Gelegentlich: verstärktes Schwitzen, Urtikaria

Selten: Alopezie, psoriasiforme Hautreaktionen, Verschlechterung einer Psoriasis, Hautausschlag

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen, photoallergisches Exanthem, Gesichtsrötung, Lidödem, Lyell-Syndrom (evtl. Stevens-Johnson-Syndrom), Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe

Nicht bekannt: Arthralgien, Lupus-ähnliches Syndrom

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Selten: Impotenz, Libidostörungen

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Häufig: Müdigkeit

Gelegentlich: Benommenheit

### *Untersuchungen*

Häufig: Hyperurikämie, Hyponatriämie, Hypokalämie, Hypercalcämie, beeinträchtigte Glukosetoleranz, Hyperglykämie und Glucosurie bei Stoffwechselgesunden und bei Patienten mit latentem oder manifestem Diabetes mellitus

Gelegentlich: Erhöhung der Transaminasen-Werte

Sehr selten: Anstieg der ANA (antinukleäre Antikörper)

Nicht bekannt: Hypomagnesiämie

### *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:*

Fälle von Aderhauterquass mit Gesichtsfelddefekt wurden nach Verwendung von Thiaziden und Thiazid-ähnlichen Diuretika berichtet.

### **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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Die Symptome einer Überdosierung sind u.a. Bradykardie bis zum Herzstillstand, Hypotonie, akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock und Bronchospasmus.

Zu allgemein unterstützenden Maßnahmen gehören u.a.

- eine engmaschige Überwachung und Therapie unter intensivmedizinischen Bedingungen, - Magenspülung,
- Aktivkohle und ein Laxans, um die Absorption des Anteils an Arzneimittel, das sich möglicherweise noch im Gastrointestinaltrakt befindet, zu verhindern,
- Plasma oder Plasmaersatzmittel, um Hypotonie und Schock zu behandeln

Unter Umständen sollte eine Hämodialyse oder Hämoperfusion in Betracht gezogen werden.

Eine schwere Bradykardie kann mit der intravenösen Gabe von Atropin und/oder einem Herzschrittmacher behandelt werden. Bei Bedarf kann anschließend eine Bolusdosis Glucagon intravenös verabreicht werden. Falls erforderlich, kann im Anschluss erneut ein Bolus oder eine intravenöse Infusion von Glucagon gegeben werden, je nach Ansprechen.

Wenn der Patient nicht auf Glucagon anspricht oder Glucagon nicht zur Verfügung steht, kann ein Beta-Adrenozeptor-Agonist wie z. B. Dobutamin intravenös verabreicht werden. Dobutamin kann aufgrund seiner positiven inotropen Wirkung auch zur Behandlung einer Hypotonie oder einer akuten Herzinsuffizienz eingesetzt werden.

Die Dosierung sollte nach Bedarf bzw. nach klinischem Zustand des Patienten erfolgen.

Bronchospasmen können durch Gabe von Bronchodilatoren behandelt werden.

Der Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt sollte aufrechterhalten werden, um einer übermäßigen Diurese entgegenzuwirken.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenozeptorantagonisten und andere Diuretika; Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv, und andere Diuretika;  
ATC-Code: C07CB03

Atenolol und Chlortalidon, die beiden Wirkstoffe von Tenoretic/Tenoretic mite, haben additive blutdrucksenkende Wirkungen.

#### Atenolol

Atenolol ist ein  $\beta_1$ -selektiver Betablocker (d.h. es wirkt bevorzugt auf  $\beta_1$ -Adrenozeptoren des Herzens). Die Selektivität nimmt mit steigender Dosis ab.

Atenolol hat weder membranstabilisierende noch intrinsisch sympathomimetische Eigenschaften und besitzt eine negativ inotrope Wirkung auf das Herz (und ist daher bei unkontrollierter Herzinsuffizienz kontraindiziert).

Der Wirkmechanismus von Atenolol bei Hypertonie ist nicht bekannt.

#### Chlortalidon

Chlortalidon ist ein Benzothiadiazinderivat mit langanhaltender Wirksamkeit. Thiazide wirken in erster Linie auf den distalen Nierentubulus, wo sie die Rückresorption von Natrium hemmen, und die Ausscheidung von Natrium, Chlorid und Wasser fördern. Kalium und Magnesium werden vermehrt ausgeschieden, während Kalzium vermehrt rückresorbiert wird, so dass während einer Langzeittherapie mit Chlortalidon eine Hyperkalziämie resultieren kann.

Durch Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische Wirkung von Chlortalidon nicht wesentlich beeinflusst.

Als Mechanismus 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 30ml/min) ist Chlortalidon unwirksam (siehe Abschnitt 4.3).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Atenolol

##### *Resorption*

Nach oraler Applikation wird Atenolol aus dem Gastrointestinaltrakt zu ca. 40-50% resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach 2-4 Stunden erreicht. Atenolol unterliegt keinem first-pass Effekt.

### *Verteilung*

Die Plasmaproteinbindung liegt bei 6-16%, das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,7l/kg. Aufgrund der geringen Lipidlöslichkeit passiert Atenolol nur in geringen Mengen die Blut-Hirn-Schranke.

Atenolol passiert die Plazentaschranke und akkumuliert in der Muttermilch, wo ein Mehrfaches der maternalen Plasmakonzentration erreicht wird.

### *Biotransformation*

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

### *Elimination*

Etwa 90% des systemisch verfügbaren Atenolols werden unverändert über die Nieren eliminiert. Die Plasmahalbwertszeit von Atenolol bei normaler Nierenfunktion liegt bei ca. 6 Stunden, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination verzögert. Atenolol ist dialysierbar.

## Chlortalidon

### *Resorption*

Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 64% bei oraler Gabe. Maximale Plasmaspiegel werden nach etwa 12 Stunden erreicht.

### *Verteilung*

Die Plasmaproteinbindung liegt bei 75%, das Verteilungsvolumen beträgt 4l/kg. Chlortalidon passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

### *Biotransformation*

Chlortalidon wird nur in sehr geringem Maße metabolisiert.

### *Elimination*

Chlortalidon wird vorwiegend unverändert und hauptsächlich renal eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 50 Stunden.

### *Ältere Patienten*

Die Elimination von Chlortalidon erfolgt bei gleicher Resorption bei älteren Patienten langsamer als bei jüngeren, gesunden Erwachsenen.

## Atenolol/Chlortalidon

Die Bioverfügbarkeit von Atenolol liegt bei oraler Gabe bei ca. 50 % und bleibt durch eine gleichzeitige Verabreichung von Chlortalidon unverändert.

Die Bioverfügbarkeit von Chlortalidon beträgt ca. 60 - 70 %, in fixer Kombination mit Atenolol wird eine etwas höhere Bioverfügbarkeit erreicht als bei Gabe von Chlortalidon allein.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Atenolol

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität (Ratten und Kaninchen) und zum kanzerogenen Potenzial (Mäuse und Ratten) lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Das embryotoxische Potenzial von Atenolol wurde an zwei Tierarten (Ratten und Kaninchen) untersucht. Fruchtresorptionen traten bei Dosen auf, die unterhalb des maternaltoxischen Bereiches lagen. Missbildungen wurden nicht beobachtet. Eine nachteilige Wirkung auf die Fertilität wurde nicht festgestellt.

### Chlortalidon

Chlortalidon induziert in Säugerzellen in vitro Chromosomenmutationen. In-vivo-Studien 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 kanzerogenes Potenzial liegen nicht vor.

### Atenolol/ Chlortalidon

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.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Magnesiumcarbonat bas. schwer  
Maisstärke  
Natriumdodecylsulfat  
Gelatine  
Magnesiumstearat

#### Filmschicht:

Hypromellose  
Glycerol  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 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/Al –Blisterpackung mit 20 und 50 Stück Filmtabletten  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Atnahs Pharma Netherlands B.V. Copenhagen  
Towers  
Ørestads Boulevard 108, 5.tv  
Dk-2300 København s  
Dänemark

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Tenoretic mite - Filmtabletten: 17.075  
Tenoretic - Filmtabletten: 16.896

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

Tenoretic mite - Filmtabletten  
Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Jänner 1982  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Mai 2014

Tenoretic - Filmtabletten  
Datum der Erteilung der Zulassung: 3. April 1981  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Mai 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

März 2023

## **REZEPTPFLICHT /APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.