

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITEL

TRI-Normin® 25

TRI-Normin® 50

Filmtabletten

Wirkstoffe: Atenolol, Chlortalidon, Hydralazinhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:

TRI-Normin® 25

1 Filmtablette enthält 25 mg Atenolol, 12,5 mg Chlortalidon, 25 mg Hydralazinhydrochlorid

TRI-Normin® 50

1 Filmtablette enthält 50 mg Atenolol, 25 mg Chlortalidon, 50 mg Hydralazinhydrochlorid

Sonstige Bestandteile:

Enthält Lactose. Abschnitt 4.4 beachten.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

TRI-Normin® 50: Die Filmtablette ist mit einer Bruchrille versehen. Die Filmtablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie, wenn eine Therapie mit Atenolol, Chlortalidon und Hydralazinhydrochlorid alleine nicht zu einer ausreichenden Blutdrucksenkung geführt hat und sich der Blutdruck nach Dosistitration mit Atenolol, Chlortalidon und Hydralazinhydrochlorid stabilisiert hat.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

1-mal täglich morgens 1 Filmtablette TRI-Normin® 25. Falls erforderlich, kann die Dosis auf 1-mal täglich 1 Filmtablette TRI-Normin® 50 erhöht werden.

Die Filmtabletten sind unzerkaut mit etwas Flüssigkeit vor den Mahlzeiten einzunehmen. Die Behandlung mit TRI-Normin® 25/50 ist in der Regel eine Langzeittherapie. Eine Unterbrechung oder Änderung der Dosierung darf nur auf ärztliche Anordnung erfolgen.

Ein Absetzen der Therapie mit TRI-Normin® 25/50 sollte besonders bei Patienten mit Erkrankungen der Herzkranzgefäße nicht abrupt, sondern ausschleichend erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

TRI-Normin® 25/50 darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Atenolol oder andere Betarezeptorenblocker, Chlor-talidon sowie andere Thiazide oder Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktion beachten), Hydralazin oder einen der sonstigen Bestandteile,
- symptomatischer Hyperurikämie (Gicht oder Gallensteine in der Anamnese)
- Glomerulonephritis (akuter Nierenentzündung)
- idiopathisch und medikamentös induziertem Lupus erythematodes
- Aortenaneurysma
- Herzklappenstenosen
- hypertropher Kardiomyopathie
- isolierter Rechtsherzinsuffizienz infolge pulmonaler Hypertonie
- dekompensierter Herzinsuffizienz,
- akutem Herzinfarkt,
- AV-Block II. oder III. Grades,
- sinuatrialem Block,
- Sinusknotensyndrom (sick sinus syndrome),
- Schock,
- Hypotonie,
- Azidose,
- Bradykardie (Ruhepuls vor der Behandlung unter 50 Schlägen/min),
- schwerer Koronarsklerose,
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen,
- bronchialer Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale),
- gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe),
- schweren Leberfunktionsstörungen (einschließlich Coma hepaticum),
- schweren Nierenerkrankungen (Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin über 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min),
- therapieresistenter Hypokaliämie,
- Hyponatriämie, Hyperkalzämie,
- Gicht,
- Schwangerschaft,
- Stillzeit,
- Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren (mangels ausreichender Erfahrung).

Während der Behandlung mit TRI-Normin® 25/50 ist die intravenöse Verabreichung von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin). Verapamil i.v. erst 48 Stunden nach dem Absetzen von TRI-Normin® 25/50 verabreichen!

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block I. Grades,
- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände; die hypoglykämische Tachykardie kann modifiziert werden),
- strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände),

- Patienten mit Phäochromozytom (Nebennierenmarktumor; vorherige Therapie mit Alpharezeptorenblockern erforderlich),
- Patienten, die gleichzeitig mit Digitalispräparaten, Glukokortikoiden oder Laxanzien behandelt werden,
- eingeschränkter Leberfunktion,
- eingeschränkter Nierenfunktion leichteren Grades.

Die Verordnung von Betarezeptorenblockern sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familien-anamnese und bei Patienten mit Prinzmetal-Angina, da vermehrt z. T. verstärkte Angina-pectoris-Anfälle auftreten können.

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

Leichtere periphere Durchblutungsstörungen können durch die Anwendung von Betarezeptorenblockern verschlimmert werden.

Betarezeptorenblocker können die Anzeichen einer Thyreotoxikose maskieren.

Die Herzfrequenz wird durch die Anwendung von Betarezeptorenblockern reduziert. In dem seltenen Fall, dass ein Patient klinische Symptome entwickelt, die auf einer langsamen Herzfrequenz beruhen, kann die Dosis reduziert werden.

Wenn neben dem Bluthochdruck eine koronare Herzkrankheit besteht, sollte TRI-Normin® 25/50 nicht plötzlich abgesetzt werden, da sonst eine akute Verschlechterung der Angina pectoris eintreten kann. Es empfiehlt sich in solchen Fällen eine schrittweise Reduzierung der Dosis bzw. Verlängerung des Einnahmeintervalls.

Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen kann es auch bei Anwendungen eines kardioselektiven Betarezeptorenblockers wie Atenolol zur Beeinflussung des Atemwegswiderstandes kommen. Die Anwendung sollte daher mit Vorsicht erfolgen. Wenn eine Erhöhung des Atemwegswiderstandes auftritt, sollte TRI-Normin® 25/50 abgesetzt werden. Eventuelle Bronchospasmen können - wirksamer als bei nichtselektiven Betarezeptorenblockern - mit den üblichen Bronchodilatoren wie Salbutamol oder Fenoterol rasch aufgehoben werden.

Die Chlortalidonkomponente kann eine Hypokaliämie hervorrufen. Eine Kontrolle des Serumkaliumspiegels ist angebracht, insbesondere bei älteren Patienten, bei Patienten, die Digitalis einnehmen, 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 kardioselektivem Betarezeptorenblocker auf den Blutglukosespiegel ist gering. Unter Chlortalidon kann es wie bei jedem Thiazid-uretikum zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels kommen. In den bisher vorliegenden Untersuchungen mit TRI-Normin® 25/50 wurden keine signifikanten Änderungen des Blutzuckerspiegels bei Patienten ohne Kohlehydrat-Stoffwechselstörungen beobachtet. Die Verabreichung von Chlortalidon an Patienten, die eine bekannte Prädisposition für eine Diabetes-mellitus-Erkrankung haben, muss mit Vorsicht erfolgen.

Chlortalidon kann zu einer Erhöhung der Harnsäurewerte führen. Zur Kontrolle sollten gelegentlich Messungen des Harnsäurespiegels durchgeführt werden.

TRI-Normin® 25/50 ist mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit cerebrovaskulären Durchblutungsstörungen anzuwenden.

Vor Therapiebeginn mit Hydralazin sollte der Acetylator-Phänotyp bestimmt werden. Es gibt phänotypisch schnelle und langsame Acetylatoren. In Europa und Nordamerika („Kaukasier“) zählt etwa die Hälfte der Bevölkerung zu den Langsam-Acetylierern. Langsam-Acetylierer haben ein erhöhtes Risiko ein Lupus-erythematoses ähnliches Krankheitsbild zu entwickeln.

Erste Anzeichen sind Fieber und rheumaähnliche Gelenk- und Muskelschmerzen, weiterhin können Lymphdrüenschwellung, Gelenkentzündung, Konjunktivitis und Glomerulonephritis auftreten. Im Blut können antinukleäre Antikörper nachweisbar werden. Diese Erscheinungen bilden sich in der Regel nach Absetzen des Präparates zurück.

Vereinzelt ist ein Fortbestehen der rheumaähnlichen Symptome beschrieben worden, die sich erst nach Kortikosteroid-Therapie zurückbilden. Träger des HLA-DR4-Antigens werden von LED ähnlichen Nebenwirkungen häufiger betroffen.

Bei schnell Acetylierern ist die Einzelkomponente Hydralazin in der angegebenen Dosierung oft nicht wirksam. Da die klinische Wirksamkeit von Hydralazin im Kombinationspräparat TRI-Normin® 25/50 nicht eindeutig beurteilt werden kann und die für TRI-Normin® 25/50 angegebene Maximaldosis 50 mg Hydralazin nicht gesteigert werden kann, sollte TRI-Normin® 25/50 bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Arzneimittel, die Betarezeptorenblocker enthalten, können selten eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern und zu psoriasiformen Exanthenen führen.

Wegen des Auftretens schwerer Leberschäden sollten unter Therapie mit TRI-Normin® 25/50 in regelmäßigen Abständen die Leberwerte überprüft werden.

Während der Behandlung mit TRI-Normin® 25/50 sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten und wegen des Kaliumverlustes kaliumreiche Nahrungsmittel zu sich nehmen (Bananen, Gemüse, Nüsse).

Während der Therapie mit TRI-Normin® 25/50 sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Calciumionen), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyzeride), Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten TRI-Normin® 25/50 nicht einnehmen.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen sind beschrieben worden:

Beeinflussung der Wirkung nachfolgend genannter Arzneistoffe bzw. Präparategruppen:

- Insulin, oralen Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffe/Biguanide): Verstärkung einer Hypoglykämie und Maskierung der Hypoglykämiesymptome durch Atenolol; hyperglykämische Wirkung durch Chlortalidon.
- harnsäuresenkende Arzneimittel: Deren Wirkung kann abgeschwächt werden.
- Digitalis: Verzögerung der AV-Überleitungszeit, Rhythmusstörungen bei einer diuretikainduzierten Hypokaliämie.

- Salicylate: Verstärkung der toxischen Wirkung hoher Dosen auf das Zentral-nervensystem.
- curareähnliche Muskelrelaxanzien: Verstärkung und/oder Verlängerung des muskelrelaxierenden Effekts (Information des Anästhesisten über die Therapie mit TRI-Normin® 25/50).
- Lithium: Erhöhung der Serumlithiumkonzentration (regelmäßige Kontrolle!), Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung von Lithium.
- kaliuretische Arzneimittel (z. B. Furosemid), Glukokortikoide, ACTH, Carbenoxolon; Amphotericin B oder Abführmittel: vermehrte Kaliumausscheidung und/oder Magnesiumverluste.
- Vitamin D, Kalziumsalze: Anstieg des Serumkalziums.
- Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat): verstärkte Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie).
- Die Einzelkomponente Chlortalidon kann die Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen und das Risiko unerwünschter Wirkungen von Amantadin steigern.

Verstärkung der antihypertensiven Wirkung bzw. Erhöhung des Nebenwirkungsrisikos:

- andere Antihypertensiva, Diuretika, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Alkohol.
- ACE-Hemmer (z. B. Captopril, Enalapril): zu Behandlungsbeginn Risiko eines massiven Blutdruckabfalls.
- Calciumantagonisten vom Nifedipintyp: Verstärkung der Blutdrucksenkung, in Einzelfällen Ausbildung einer Herzinsuffizienz.
- Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp, andere Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid): schwere Hypotonie, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen und Herzversagen. Diese Calciumantagonisten dürfen frühestens 48 Stunden nach Absetzen von TRI-Normin® 25/50 gegeben werden (siehe 4.3).
- Reserpin, Alpha-Methyldopa, Clonidin, Guanfacin, Guanethidin: verstärkter Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz.
- Narkotika, Anästhetika: verstärkter kardiodepressiver Effekt. Der Anästhesist sollte über die Behandlung mit TRI-Normin® 25/50 informiert sein. Das Anästhetikum der Wahl sollte so wenig negativ inotrop wie möglich sein. Die gleichzeitige Anwendung von Betarezeptorenblockern und Anästhetika kann die reflektorische Tachykardie abschwächen und das Risiko der Hypotonie erhöhen. Anästhetika mit einer depressiven Wirkung auf das Herz sollten vermieden werden.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Isoniazid und der Einzelkomponente Hydralazin kommt es infolge konkurrierender Abbauege (Acetylierung) zu einer Wirkungsverstärkung.
- Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und gichtartiger Komplikationen erhöhen.

Abschwächung der antihypertensiven Wirkung:

- Analgetika, Salicylate, nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin, Ibuprofen): eingeschränkte Wirkung von TRI-Normin® 25/50, in Einzelfällen Verschlechterung der Nierenfunktion.
- Cholestyramin oder Colestipol: verminderte Resorption von TRI-Normin® 25/50.
- Adrenalin, Noradrenalin: überschießende Blutdruckreaktionen.
- Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer: überschießender Bluthochdruck.
- Clonidin: Hypertensive Krise beim Absetzen von Clonidin, wenn nicht einige Tage zuvor auch die Verabreichung von TRI-Normin® 25/50 beendet worden ist. Behandlung mit TRI-Normin® 25/50 erst mehrere Tage nach dem Absetzen von Clonidin beginnen.
- Durch Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden) kann die Bioverfügbarkeit der Thiazid-Diuretika erhöht sein, wahrscheinlich verursacht durch die herabgesetzte gastrointestinale Motilität und die reduzierte Magenentleerungsrate. Cholestipol und

Colestyramin beeinflussen die Resorption der Einzelkomponente Chlortalidon. Dies kann eine Abschwächung der pharmakologischen Wirksamkeit zur Folge haben.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von TRI-Normin® 25/50 in der Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert, da keine klinischen Daten über Frauen vorliegen, die in der Schwangerschaft oder Stillzeit mit TRI-Normin® 25/50 behandelt wurden und reproduktions-toxikologische Studien mit der Wirkstoffkombination nicht durchgeführt worden sind.

Schwangerschaft:

Die in TRI-Normin® 25/50 enthaltenen Wirkstoffe erreichen den fetalen Kreislauf. Betarezeptorenblocker (wie z. B. Atenolol und Benzothiadiazinderivate bzw. Analoga (wie z. B. Chlortalidon) reduzieren die Durchblutung der Plazenta und können so zu intra-uterinen Wachstumsretardierungen und/oder Tod des Feten sowie zu Frühgeburten führen. Zusätzlich können unter Betarezeptorenblockern unerwünschte Nebenwirkungen wie Hypoglykämie und Bradykardie beim Fetus und Neugeborenen auftreten und das Risiko für kardiale und pulmonale Komplikationen beim Neugeborenen in der Postnatalphase erhöhen. Benzothiazide können, sub partu gegeben, zu Elektrolytveränderungen, Thrombozytopenien und reaktiver Hypoglykämie beim Neugeborenen führen. Nach Gabe von Hydralazin in der Spätschwangerschaft sind ebenfalls neo-natale Thrombozytopenien und Blutungen beobachtet worden.

Stillzeit:

Die Anwendung von TRI-Normin® 25/50 in der Stillzeit ist kontraindiziert, da die enthaltenen Wirkstoffe 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 soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, 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

Wie alle Arzneimittel kann TRI-Normin® 25/50 Nebenwirkungen haben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	($\geq 1/10$)
Häufig:	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich:	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten:	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten:	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Herz-Kreislauf-System:

- Häufig: kann es zu Hypotonie, Orthostase, Synkopen, Bradykardie, Überleitungsstörungen im Erregungsleitungssystem des Herzens (u. a. Herzblock) und Verstärkung einer Herzinsuffizienz kommen.
Die Behandlung kann zu Kribbeln und Kältegefühl an den Gliedmaßen führen.
- Gelegentlich: kann es durch den Vasodilatatoranteil zu pectanginösen Beschwerden kommen.
- Selten: ist bei Patienten mit Angina pectoris eine Verstärkung der Anfälle nicht auszuschließen.
Herzklopfen (Palpitationen)
Die Verstärkung einer Claudicatio intermittens oder Raynaud'schen Krankheit ist selten.
- Nicht bekannt: in Einzelfällen wurde eine allergische interstitielle Vaskulitis beobachtet.

Zentrales und peripheres Nervensystem:

- Häufig: kann es insbesondere zu Beginn der Behandlung vorübergehend - wie bei jeder Senkung erhöhter Blutdruckwerte – zu Müdigkeit, Schwindelgefühl, leichten Kopfschmerzen, Schwitzen, Benommenheit, Verwirrtheit, Halluzinationen, Psychosen, Albträumen oder verstärkter Traumaktivität, Schwächegefühl, Parästhesien, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen kommen.
- Gelegentlich: kann es aufgrund des Vasodilatatoranteils zu Polyneuritis oder psychischen Störungen (Angstzuständen, Verstimmungen) kommen.

Gastrointestinales System:

- Häufig: können vorübergehend Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum, Verstopfung, Durchfall) und Mundtrockenheit auftreten.

Leber, Pankreas:

- Gelegentlich: wurden erhöhte Transaminasenspiegel, ein cholestatischer Ikterus (Gelbsucht), erhöhte Amylasewerte, Pankreatitiden und aufgrund des Vasodilatatoranteils Leberfunktionsstörungen beobachtet.

Flüssigkeits-/Elektrolythaushalt:

- Sehr häufig: kommt es bei langfristiger, kontinuierlicher Anwendung von TRI-Normin® 25/50 zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere zu Hypokaliämie und Hyponatriämie, ferner zu Hypomagnesiämie und Hypochloridämie sowie zu Hyperkalzämie.
- Häufig: werden auf verstärkte Diurese zurückzuführende Begleiterscheinungen wie Mundtrockenheit und Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Herzklopfen, Hypotonie und orthostatische Beschwerden beobachtet.
Häufig treten Hypermagnesiurien auf. Sie äußern sich nicht immer als Hypomagnesiämien, weil Magnesium aus dem Knochen mobilisiert wird.
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.

Hämatologie:

- Häufig: kann ein reversibler Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Serum beobachtet werden.
- Gelegentlich: wurden Vaskulitis, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie beobachtet. Aufgrund des Vasodilatatoranteils kann es gelegentlich zu Lymphknotenvergrößerungen kommen.
- Selten: wurde eine Agranulozytose beobachtet.

Haut:

- Häufig: können unter der Behandlung mit TRI-Normin® 25/50 allergische Hauterscheinungen (z. B: Juckreiz, Hautrötungen, photoallergisches Exanthem, Purpura, Urtikaria) und Fieber auftreten.
- Gelegentlich: kann Haarausfall auftreten.
- Selten: kann aufgrund des Vasodilatatoranteils von TRI-Normin® 25/50 ein Lupus-erythematodes-ähnliches Syndrom mit bestimmten Hautreaktionen, Muskel- und Gelenksbeschwerden sowie antinukleären Antikörpern auftreten.
Betarezeptorenblocker (z.B. Tenormin) können in seltenen Fällen eine Psoriasis vulgaris auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthenen führen.
Infolge von Natrium- und Wasserretention kann es zu Hautrötung (flush) und Ödemen kommen.

Harn- und Geschlechtsorgane:

- Gelegentlich: wurden eine akute interstitielle Nephritis und Libido- und Potenzstörungen beobachtet.

Respirationstrakt:

- Gelegentlich: kann es aufgrund des Vasodilatatoranteils zu verstopfter Nase kommen.
- Selten: kann es infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegwiderstandes bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen zu Atemnot kommen. Wegen der Beta-1-Selektivität von Atenolol kommt dies jedoch selten vor.
- Sehr selten: wurde ein plötzlich auftretendes Lungenödem durch Idiosynkrasie beschrieben.

Sinnesorgane:

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

Bewegungsapparat:

- Häufig: kann es zu Muskelschwäche, Muskelkrämpfen kommen.
- Gelegentlich: kann es aufgrund des Vasodilatatoranteils zu rheumatischer Arthritis kommen.

Metabolismus, Endokrinologie:

- Sehr häufig: treten unter TRI-Normin® 25/50 Hyperglykämie und Glukosurie bei Stoffwechselgesunden und bei Patienten mit latentem 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. Sehr häufig kommt es zu einer Hyperurikämie. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Therapie mit TRI-Normin® 25/50 zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden. Bei Patienten mit Hyperthyreose können unter der Therapie mit TRI-Normin® 25/50 die klinischen Zeichen einer Thyreotoxikose (z. B. Tachykardie, Tremor) verschleiert werden.

Es kann unter der Therapie mit TRI-Normin® 25/50 zu Störungen im Fettstoffwechsel kommen.

Ein Anstieg der Serumlipide (Cholesterin, Triglyzeride) kann auftreten.

Sonstiges

Selten: kann es zu einer Verstärkung allergischer Reaktionen kommen, die auf übliche Adrenalindosen nicht ansprechen.

Sehr selten: wurde ein Anstieg bestimmter Laborwerte (ANA) beobachtet, wobei die klinische Bedeutung noch nicht geklärt ist.

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Aderhauterguss

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

Charakteristische Merkmale einer Überdosierung bzw. Vergiftung sind die Hauptwirkungen des Betablockers und des Vasodilatators: Bradykardie und Hypotonie.

Darüber hinaus können auftreten: AV-Block, negativ inotrope Wirkung, Schock-symptomatik, Atemnot und Bronchospasmus bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen, Hypoglykämie (vor allem bei Kindern).

Die akute Intoxikation mit einem Thiaziddiuretikum führt zu einem initialen Blutdruckabfall, bei längerem Verlauf kommt es (falls der Filtrationsdruck ausreichend groß ist) zu Hypokaliämie mit Digitalisüberempfindlichkeit und Somnolenz. Unter Umständen können tachykarde oder bradykarde Herzrhythmusstörungen auftreten.

Maßnahmen

Zur Therapie können folgende Antidote angewendet werden:

Bei exzessiver Bradykardie kann versucht werden, die Herzfrequenz durch Gabe von 0,5 - 2 mg Atropin i.v. anzuheben. Wenn nötig, kann die Behandlung mit Glucagon fortgesetzt werden: Initialdosis 10 mg langsam i.v., eventuelle Wiederholung der

Bolusinfusion oder anschließende Dauerinfusion von 1 - 10 mg pro Stunde. Falls der Patient hypoton bleibt, intravenöse Infusion von Dobutamin, 2,5 - 10 µg/kg/min. In therapieresistenten Fällen können u. U. ein passagerer Schrittmacher und künstliche Beatmung erforderlich werden. Bei Atemnot bzw. Bronchospasmus Inhalation von Beta-2-Stimulanzien wie Salbutamol oder langsam Orciprenalin i.v. 0,5 - 1 mg.

Das mögliche Auftreten einer Hypotonie nach Gabe von Betarezeptorstimulanzien ist weniger häufig bei Anwendung beta-1-selektiver Stoffe wie z. B. Dobutamin. Durch den Thiazidanteil kann es zu Elektrolytverlusten kommen. Diese sind durch entsprechende Elektrolytinfusionen auszugleichen, z. B.

- bei Hypokaliämie:

1-molare Kaliumchlorid-Lösung bei Alkalose,

1-molare Kaliumhydrogenkarbonat-Lösung bei Azidose als Zusatz zu einer Basislösung

- bei Hyponatriämie:

1-molare Natriumchlorid-Lösung oder bei gleichzeitiger Azidose

1-molare Natriumbikarbonat-Lösung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: C07CB03

Atenolol vermindert die sympathoadrenerge Stimulation des Herzens durch Konkurrenz mit Katecholaminen vorwiegend an Beta-1-Rezeptoren. Als Folge werden Herzfrequenz und Schlagvolumen gesenkt und die Erregungsleitung im AV-Knoten verlangsamt, so dass die Herzarbeit verringert wird. Der periphere Widerstand nimmt bei Langzeittherapie ab oder bleibt unverändert. Atenolol wirkt dadurch antihypertensiv, antianginös und antiarrhythmisch. Atenolol hat keine intrinsische sympathomimetische oder membranstabilisierende Wirkung.

Chlortalidon hemmt wahrscheinlich im kortikalen Verdünnungsrohr des distalen Tubulus die Rückresorption von Natrium. Die diuretische Wirkung führt über Salz- und Wasserverlust zu einer Reduktion des extrazellulären Volumens, des Plasmavolumens und des austauschbaren Natriums. Dadurch wird das Schlagvolumen vermindert, das sich jedoch auf die Dauer wieder normalisiert. In der Langzeitbehandlung ist vor allem die Abnahme der Gefäßreagibilität und damit des peripheren Widerstandes für die blutdrucksenkende Wirkung verantwortlich. Hydralazin bewirkt eine Vasodilatation fast ausschließlich der arteriellen Strombahn besonders im Bereich der peripheren Widerstandsgefäße. Dadurch kommt es zu einer starken Reduktion des peripheren Widerstandes und zu einer Senkung des Blutdrucks. Der diastolische Druck nimmt hierbei stärker ab.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Atenolol wird zu ca. 50 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. 2 bis 4 Stunden nach oraler Verabreichung wird das Blutspiegelmaximum erreicht, welches nach Einstellung des Verteilungsgleichgewichts mit einer Halbwertszeit von 6 - 9 Stunden abfällt. Die Eiweißbindung von Atenolol im Plasma beträgt ca. 3 %.

Atenolol wird nur in sehr geringem Maße metabolisiert. Im Urin wurden ca. 45 % der eingenommenen (ca. 90 % der resorbierten) Menge innerhalb von 48 Stunden unverändert ausgeschieden. Ca. 2 – 3 % des gesamten ausgeschiedenen Materials liegen in Form eines unkonjugierten Metaboliten vor, der das hydroxylierte Derivat der Ausgangssubstanz darstellt und nur eine geringe betablockierende Wirkung besitzt.

Chlortalidon wird zum größten Teil aus dem Magen-Darm-Trakt aufgenommen, bei gesunden Probanden werden nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 50 mg 17,5 - 31,2 % im Stuhl ausgeschieden. Maximale Blutspiegel werden nach ca. 12 Stunden erreicht und fallen danach mit einer Halbwertszeit von 49 - 60 Stunden ab. Die Eiweißbindung beträgt 76 %.

Etwa 30 % von Chlortalidon unterliegen einer Metabolisierung, in der Galle von Ratten konnten Chlortalidonmetaboliten nachgewiesen werden. Der größte Teil jedoch - bei chronischer Verabreichung an Probanden etwa 57 % in 24 Stunden - wird unverändert über die Niere ausgeschieden.

Hydralazin wird rasch zu mindestens 86 % der Dosis resorbiert. Im Serum sind 90 % von Hydralazin an Proteine gebunden, und zwar größtenteils an Serumalbumin. Hydralazin wird zu etwa 90 % hepatisch verstoffwechselt. Der Abbau unterliegt bevorzugt 2 Wegen: einer Ringhydroxylierung und einer N-Acetylierung. Das Ausmaß der Letzteren ist genetisch bedingt, man kann daher schnelle und langsame Acetylierer unterscheiden. Es scheinen aktive Metaboliten zu entstehen, über deren Eigenschaften jedoch wenig bekannt ist. Maximale Plasmaspiegel von Hydralazin werden nach ½ bis 2 Stunden gefunden. Die Angaben für die Halbwertszeit sind nicht ganz einheitlich, sie schwanken zwischen 2 und 6 Stunden. Die Ausscheidung von unverändertem Hydralazin als auch der Hauptmenge der Metaboliten erfolgt über die Niere.

Die relative Bioverfügbarkeit der Einzelsubstanzen bei oraler Gabe beträgt für

Atenolol ca.	50 %
Chlortalidon	60 – 70 %
Hydralazin	
bei Langsamacetylierern	35 %
bei Schnellacetylierern	16 %

Die Bioverfügbarkeiten von Atenolol, Chlortalidon und Hydralazin werden durch die Einarbeitung der 3 Wirkstoffe in die fixe Kombination nicht verändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

akute Toxizität (LD₅₀):

Für die Kombination aus Atenolol und Chlortalidon wurde bei oraler Verabreichung bei der Maus ein LD₅₀-Wert von 5600 - 5700 mg/kg Körpergewicht (KG) gefunden, bei der Ratte ein LD₅₀-Wert von 4200 - 4600 mg/kg KG. In verschiedenen tierexperimentellen Studien mit Hydralazin lagen die LD₅₀-Werte zwischen 122 - 260 mg/kg KG (Maus), 90 - 335 mg/kg KG (Ratte), 300 mg/kg KG (Kaninchen) bzw. 100 mg/kg KG (Hund).

chronische Toxizität:

Die Prüfung der chronischen Toxizität an Ratte und Hund der Kombination aus Atenolol und Chlortalidon erstreckte sich über 6 Monate und ergab keine substanzspezifischen Organveränderungen. Für Hydralazin zeigen Studien über 8 bzw. 6

Monate keine toxische Wirkung einer täglichen Dosis von < 20 mg/kg KG bzw. < 60 mg/kg KG bei Hund bzw. Ratte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Povidon, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), vorverkleisterte Stärke (aus Mais), Talkum, Lactose-Monohydrat, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.), Glycerol, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) und Eisen(III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in der Originalpackung beträgt für

TRI-Normin[®] 25 Filmtabletten: 3 Jahre
TRI-Normin[®] 50 Filmtabletten: 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

TRI-Normin[®] 25/50 Filmtabletten sind nicht über 25 °C und im Umkarton aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

TRI-Normin[®] 25
Originalpackungen mit 30 [N 1] und 100 [N 3] Filmtabletten

TRI-Normin[®] 50
Originalpackungen mit 30 [N 1] und 100 [N 3] Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene (PV)
ITALIEN
Telefon: 0039 0382 422008
Telefax: 0039 0382 525845
E-mail: servizioclienti@teofarma.it

8. ZULASSUNGSNUMMERN

TRI-Normin[®] 25: 4223.00.00
TRI-Normin[®] 50: 4223.01.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

TRI-Normin[®] 25: 26.01.1984/ 13.07.2006
TRI-Normin[®] 50: 26.01.1984/ 13.07.2006

10. STAND DER INFORMATION

05/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig