

9. maj 2016

PRODUKTRESUMÉ

for

Tenoretic Mite og Tenoretic, filmovertrukne tabletter

0 D.SP.NR
6178

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Tenoretic Mite
Tenoretic

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Tenoretic Mite: Atenolol 50 mg + chlortalidon 12,5 mg.
Tenoretic: Atenolol 100 mg + chlortalidon 25 mg.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Filmovertrukne tabletter

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Arteriel hypertension, der ikke behandles suffcient med monoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Voksne
Tenoretic Mite: 1-2 tabletter daglig.

Tenoretic: ½-1 tablet daglig.

Andre antihypertensiva, herunder vasodilatorer kan tilføjes efter behov.

Ældre
Dosisreduktion kan være nødvendig.

Børn og unge (under 18 år)

Tenoretic og Tenoretic Mite bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år pga. manglende erfaring.

Nedsat nyrefunktion:

På grund af chlortalidons egenskaber har Tenoretic Mite/Tenoretic reduceret effekt hos patienter med nedsat nyrefunktion og derfor bør disse kombinationspræparater ikke anvendes til patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Tenoretic Mite/Tenoretic må ikke anvendes til patienter med følgende:

- Overfølsomhed over for atenolol og chlortalidon (eller sulfonamidderiveret medicin), eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- AV-blok af 2. eller 3. grad.
- Syg sinus-syndrom.
- Bradykardi (hjerterefrekvens < 50 slag pr. min.).
- Ukontrollerbart hjertesvigt.
- Truende eller manifest hjersteinsufficiens, der ikke er velbehandlet.
- Kardiogen shock.
- Hypotension.
- Alvorlige perifere arterielle kredsløbsforstyrrelser.
- Svær nedsat nyrefunktion.
- Metabolisk acidose.
- Ubehandlet fæokromocytom.
- Graviditet og amning.
- Astma bronkiale.
- Obstruktiv lungesygdom.
- Anuri.
- Svære elektrolytforstyrrelser.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Atenolol:

Selvom Tenoretic Mite/Tenoretic er kontraindiceret hos patienter med ukontrolleret hjersteinsufficiens (se pkt. 4.3), kan patienter med velbehandlet hjersteinsufficiens anvende atenolol, men der skal udvises forsigtighed, hvis patienterne har nedsat hjertekapacitet.

Da atenolol er en beta-1-selektiv beta-blokker, bør der udvises den største forsigtighed ved behandling af patienter med Prinzmetals angina, da antallet og varigheden af anginaepisoder kan forøges på grund af ikke kompenseret alfa-receptor medieret vasokonstriktion af koronararterien.

Selvom Tenoretic Mite/Tenoretic er kontraindiceret hos patienter med alvorlige perifere arterielle kredsløbsforstyrrelser, kan Tenoretic Mite/Tenoretic også forværre mindre alvorlige tilfælde af perifere arterielle kredsløbsforstyrrelser, f.eks. Raynaud's syndrom og claudicatio intermittens (se pkt. 4.3).

Patienter med AV-blok af 1. grad bør anvende Tenoretic Mite/Tenoretic med forsigtighed, da Tenoretic Mite/Tenoretic påvirker overledningstiden.

Tenoretic Mite/Tenoretic kan modificere advarselssymptomerne på hypoglykæmi, såsom takykardi, palpitationer og svedtendens.

Behandling med Tenoretic Mite/Tenoretic kan maskere symptomerne på tyreotoksikose.

Hjertefrekvensen kan nedsættes. Dette skyldes atenolols farmakologiske virkning. Hvis patienten i sjældne tilfælde udvikler symptomer som kan henføres til en nedsat hjertefrekvens, bør dosis sættes ned.

Pludselig seponering bør undgås hos patienter med iskæmisk hjertesygdom, da det kan forårsage en akut forværring af patientens tilstand. Hvis seponering er nødvendig, bør det foretages gradvist.

Patienter med tidligere anafylaktiske reaktioner ved bestemte allergener, kan under behandling med beta-blokkere, udvise en forstærket reaktion ved gentagen eksponering af disse. Det bør tages i betragtning, at denne patientgruppe ikke responderer på normale doser af adrenalin til behandling af sådanne allergiske reaktioner.

Patienter med bronkospastisk lidelse bør generelt ikke behandles med betablokkere pga. øget modstand i luftvejene. Atenolol er en beta1-selektiv betablokker, men selektiviteten er ikke absolut. Der bør derfor anvendes den laveste mulige dosis af Tenoretic Mite/Tenoretic og der bør udvises den største forsigtighed. Hvis der opstår øget modstand i luftvejene, bør Tenoretic mite/Tenoretic seponeres, og der gives om nødvendigt en bronkodilatator (f. eks. salbutamol).

Den systemiske virkning af orale beta-blokkere kan forstærkes, når de anvendes sammen med oftalmiske beta-blokkere.

Tenoretic Mite/Tenoretic må kun anvendes til patienter med fæokromocytom efter en alfa-receptorblokade. Blodtrykket bør følges nøje.

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig behandling med anæstetika. Anæstesiologen bør informeres og der bør anvendes et anæstetikum med en så svag negativ inotrop virkning som muligt. Kombination af anæstetika og atenolol kan resultere i reflekstakykardi og øget risiko for hypotension. Samtidig behandling med anæstesimidler der virker hjerte-dæmpende bør undgås.

Intravenøs indgift af calcium-antagonister af typen verapamil og diltiazem bør ikke gives til patienter i behandling med beta-blokkere (undtagelse: intensivafdeling, se pkt. 4.5).

Chlortalidon:

Plasmaelektrolytter bør kontrolleres med passende intervaller med henblik på at identificere potentielle elektrolytforstyrrelser, især hypokalæmi og hyponatriæmi.

Hypokalæmi og hyponatriæmi kan opstå. Kontrol af elektrolytter anbefales, især hos ældre patienter, patienter med hjertesvigt i behandling med digitalis præparater mod hjertefejl, patienter på en særlig diæt (kaliumfattig diæt) eller patienter med gastrointestinale gener. Hypokalæmi kan forårsage arytmier hos patienter i behandling med digitalis.

Da chlortalidon kan nedsætte glukosetolerance, bør patienter med diabetes være opmærksom på risikoen for stigende blodglukosekoncentrationen. Der anbefales tæt glykæmisk kontrol i den initiale fase af behandlingen, og patienter der er i langtidsbehandling, bør monitoreres regelmæssigt for glukosuri. Tenoretic Mite/Tenoretic bør anvendes med forsigtighed hos patienter der er disponeret for diabetes mellitus.

Tenoretic Mite/Tenoretic skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, eftersom små ændringer i væske- og elektrolytbalancen kan fremkalde hepatisk coma.

Fotosensibilisering med udslæt i lyseksponerede områder forekommer.

Der kan opstå hyperurikæmi. Normalt vil der kun ses en mindre stigning i serumurinsyre, men over en længere periode, kan samtidig anvendelse med et urikosurisk middel modvirke hyperurikæmi. Hyperurikæmi kan medføre arthritis urica.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Atenolol:

Kombinationen af en betablokker og en calciumantagonist med en negativ inotrop effekt (f.eks. verapamil og diltiazem) kan forstærke denne effekt, især hos patienter med nedsat ventrikulær funktion og/eller sino/atriale eller atrio-ventrikulære overledningsforstyrrelser. Dette kan medføre alvorlig hypotension, bradykardi og hjertesvigt. Der bør gå mindst 48 timer mellem beta-blokkere og calciumantagonister administreres intravenøst.

Klasse I antiarytmika (f.eks. disopyramid) og amiodaron har en potenserende effekt på atrie overledningstiden og inducerer den negative inotrope effekt.

Samtidig behandling med beta-blokkere og hjerteglycosider kan øge den atrioventrikulære overledningstid.

Beta-blokkere kan forværre rebound-hypertension, som kan skyldes seponering af clonidin. Ved samtidig behandling med clonidin og beta-blokker, skal beta-blokkeren seponeres adskillige dage inden clonidin seponeres. Hvis clonidin erstattes af en beta-blokker, bør behandlingen med en beta-blokker først initieres flere dage efter clonidin-behandlingen seponeres.

Patienter i samtidig behandling med lægemidler, der blokerer sympaticus-ganglier, MAO-hæmmere eller andre beta-blokkere (også øjendråber), bør observeres nøje. Samtidig brug af sympatikomimetika, herunder adrenalin kan hæmme effekten af beta-blokkere.

Samtidig behandling med prostaglandin-syntetase hæmmende lægemidler (f. eks. ibuprofen, indometacin) kan nedsætte den antihypertensive virkning af beta-blokkere.

Samtidig brug af atenolol og tricykliske antidepressiva, barbiturater og phenothiaziner, kan medføre øget blodtryksfald.

Tenoretic Mite/Tenoretic interfererer med glucose-reguleringen hos diabetes mellitus patienter. Dels kan der opstå øget insulinbehov, og dels maskerer og forlænger præparatet symptomer på hypoglycæmi.

Potenserer den diuretiske og natriuretiske effekt af loop-diuretika.

Den kaliuretiske effekt modvirkes af kaliumbesparende diuretika.

Additiv synergistisk effekt indgivet sammen med antihypertensiva.

Forstærker virkningen af lidocain administreret som antiarytmikum.

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig behandling med anæstetika (se pkt. 4.4).

Chlortalidon:

Chlortalidon kan reducere den renale clearance af lithium, hvilket fører til øget serumkoncentration, og øget risiko for lithiumforgiftning. Dosisjustering af lithium kan være nødvendig.

Ved brug af kombinationsprodukter:

Samtidig behandling med dihydropyridiner, f.eks. nifedipin, kan øge risikoen for hypotension og forårsage hjertesvigt hos patienter med latent hjertereinsufficiens.

Samtidig administration med baclofen kan øge den antihypertensive effekt, og derfor kan dosisjustering være nødvendig.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

Tenoretic Mite/Tenoretic må ikke anvendes under graviditet. Der kan være alvorlige risici for føtale skader ved brug af præparatet.

Amning:

Tenoretic Mite/Tenoretic må ikke anvendes under amning. Atenolol udskilles i modermælken, hvorfor det ammede barn bør overvåges for bradykardi og andre tegn på betablokade.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ingen mærkning.

Tenoretic Mite/Tenoretic påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der kan dog opstå svimmelhed og træthed.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier kan bivirkningerne oftest henføres til den farmakologiske virkning af stofferne. Hyppigst forekommende bivirkninger er træthed, bradykardi, kolde ekstremiteter og gastrointestinale gener.

Følgende bivirkninger er anført efter organklasse med følgende hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $1/1.000$); meget sjældne ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod og lymfesystem Sjælden	Purpura, trombocytopeni, leukopeni (relateret til chlortalidon).
---------------------------------------	--

Det endokrine system Sjælden	Forværring af latent diabetes mellitus.
Ikke kendt	Maskering af symptomer på hyperthyroidisme, hypoglykæmi.
Psykiske forstyrrelser Ikke almindelig	Søvnforstyrrelser (samme type som ved andre beta-blokkere).
Sjælden	Humørsvingninger, mareridt, konfusion, psykoser, hallucinationer, depression, angst.
Nervesystemet Sjælden	Svimmelhed, hovedpine, paræstesi.
Øjne Sjælden	Øjentørhed, synsforstyrrelser.
Hjerte Almindelig	Bradykardi (hjerterefrekvens <50 slag pr. min. i hvile)
Sjælden	Forværring af hjerteinsufficiens, AV-blok, hjertearytmier, synkope, perifer ødem, brystmerter, kardielle ledningsforstyrrelser.
Vaskulære sygdomme Almindelig	Kolde hænder og fødder, hypotension.
Sjælden	Postural hypotension muligvis med synkope, forværring af claudicatio intermittens, Raynaud's syndrom (hos disponerede patienter).
Luftveje, thorax og mediastinum Sjælden	Bronkospasmer hos patienter med astma bronchiale eller anamnese med astmatiske lidelser, dyspnø hos patienter med astma.
Mave-tarmkanalen Almindelig	Gastrointestinale forstyrrelser (herunder kvalme relateret til chlortalidon), opkastning, diarré.
Sjælden	Mundtørhed.
Meget sjældne (enkeltstående tilfælde)	Anoreksi (relateret til chlortalidon).
Ikke kendt	Obstipation.

Lever og galdeveje Sjælden	Levertoksicitet inkl. intrahepatisk cholestasis, pankreatitis (relateret til chlortalidon).
Hud og subkutane væv Sjælden Ikke kendt	Hårtab, psoriasislignende hudreaktioner, udslæt, forværring af psoriasis, pruritus. Eksantem, fototoksisk reaktion (relateret til chlortalidon).
Knogler, led, muskler og bindevæv Almindelig Sjælden Ikke kendt	Muskelsvaghed. Muskelspasmer. Lupuslignende syndrom.
Det reproduktive system og mammae Sjælden Meget sjælden	Erektile dysfunktion. Nedsat libido.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig	Træthed, perspiration.
Undersøgelser Almindelig Ikke almindelig Meget sjælden	Relateret til chlortalidon: Hyperuricæmi, hyponatriæmi, hypokaliæmi, nedsat glukose-tolerance. Transaminase-stigning. Forøget forekomst af antinukleære antistoffer (ANA). Den kliniske relevans er ikke klarlagt.

Seponering af Tenoretic Mite/Tenoretic bør overvejes, hvis der ved klinisk vurdering, er en negativ effekt på patientens velvære pga. ovennævnte bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering er typisk bradykardi, hypotension, akut hjersteinsufficiens og bronkospasmer.

Behandling bør inkludere; tæt overvågning og behandling på intensiv afdeling. For at forhindre absorption af lægemiddel som stadig befinder sig i mave-tarm kanalen, bør der anvendes maveskylning, aktivt kul og afføringsmiddel. Hypotension og shock skal behandles med plasma/plasma-substituerende midler. Hæmodialyse eller hæmoperfusion kan overvejes.

Udtalt bradykardi kan behandles med atropin 1-2 mg intravenøst og/eller en pacemaker. Hvis nødvendigt, kan der efterfølgende gives en bolusdosis på 10 mg glukagon intravenøst. Hvis nødvendigt, kan dette gentages eller efterfølges af en intravenøs infusion af glukagon 1-10 mg/time, afhængig af respons. Hvis der ikke er respons på glukagon eller hvis glukagon er utilgængelig, kan en betaadrenoceptor stimulans/agonist såsom dobutamin 2,5 til 10 mikrogram/kg/min indgives ved intravenøs infusion. På grund af den positive inotrope effekt kan dobutamin anvendes til behandling af hypotension og akut hjersteinsufficiens. Det er sandsynligt, at disse doser er utilstrækkelige for at reversere de kardiale virkninger af beta-blokkere, hvis patienten har indtaget en stor overdosis. Dobutamindosis bør derfor øges, hvis det er nødvendigt for at opnå den ønskede respons på baggrund af patientens kliniske tilstand.

Bronkospasmer kan sædvanligvis reverseres ved bronkodilatorer.

Overdreven diurese bør behandles ved at opretholde væske- og elektrolytbalancen.

4.10 Udlevering B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

C07CB03 – Beta-blokkere, selektive, og andre diuretika

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Tenoretic kombinerer den antihypertensive effekt af to stoffer, en β -blokker (atenolol) og et diuretikum (chlortalidon).

Atenolol er β_1 -selektiv (virker fortrinsvis på β_1 -receptorerne i hjertet). Selektiviteten mindskes ved øget dosis. Atenolol er uden egenstimulerende og membranstabiliserende effekt og har som andre betablokkere en negativ inotrop effekt (er derfor kontraindiceret ved ukontrollerbart hjertesvigt).

Chlortalidon (et monosulfoamyl diuretikum) forøger udskillelsen af natrium og chlorid. Natriuresis medfølges af fald i kalium. Mekanismen hvorved chlortalidon reducerer blodtrykket er ikke fuldstændig kendt, men kan eventuelt relateres til udskillelsen og omfordelingen af kroppens natrium.

Kombinationen af atenolol og diuretika af thiazidtypen er kompatibel og er generelt mere effektive end de enkelte stoffer anvendt separat.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption af atenolol efter oral indgift er konsistent men ikke komplet (normalt absorberes 40-50%), peak plasmakoncentrationer opnås 2-4 timer efter dosering. Atenolol metaboliseres stort set ikke via leveren, og mere end 90% af det absorberede når uomdannet det systemiske kredsløb. Plasmahalveringstiden ved normal nyrefunktion er ca. 6 timer, som øges ved svær nyreinsufficiens, idet stoffet overvejende elimineres renalt. Atenolols affinitet til væv er lav pga. sin ringe fedtopløselighed. Koncentrationen i hjernevæv er lav. Plasmaproteinbindingen er lav (3%).

Absorption af chlortalidon efter oral indgift er konsistent men ikke komplet (ca. 60 % absorberes), peak plasmakoncentrationer opnås cirka 12 timer efter dosering. Halveringstiden i plasma er ca. 50 timer og stoffet elimineres fortrinsvis renalt. Omkring 75% af stoffet bindes til plasmaproteiner.

Samtidig administration af chlortalidon og atenolol har ringe effekt på farmakokinetikken for de enkelte komponenter.

Tenoretic er effektiv mindst 24 timer efter en enkel oral dosering.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Atenolol er et stof med omfattende klinisk erfaring.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Magnesiumcarbonat, tungt; majsstivelse; natriumlaurilsulfat; gelatine; magnesiumstearat; hypromellose; glycerol og titandioxid (E171).

6.2 Uforligeligheder

Ingen relevante.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen.

6.5. Emballagetyper og pakningsstørrelser

Gennemsigtig PVC/aluminiumblister.

Pakningsstørrelser: 30 eller 100 tabletter.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
Tenoretic Mite: 11955
Tenoretic: 10274
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
4. oktober 1984
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
9. maj 2016