



HEXAL AG

AteHEXAL®

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

AteHEXAL® 25, Filmtabletten
 AteHEXAL® 50, Filmtabletten
 AteHEXAL® 100, Filmtabletten

Wirkstoff: Atenolol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

AteHEXAL® 25
 1 Filmtablette enthält 25 mg Atenolol.

AteHEXAL® 50
 1 Filmtablette enthält 50 mg Atenolol.

AteHEXAL® 100
 1 Filmtablette enthält 100 mg Atenolol.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

AteHEXAL® 25
 Weiße, runde Filmtablette mit einer einseitigen, breiten Bruchkerbe.
 Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

AteHEXAL® 50/-100
 Weiße, runde Filmtablette mit einer einseitigen, breiten Bruchkerbe.
 Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AteHEXAL® 25/- 50

- Funktionelle Herz-Kreislauf-Beschwerden (hyperkinetisches Herzsyndrom, hypertone Regulationsstörungen)

AteHEXAL® 50/- 100

- chronische stabile Angina pectoris oder instabile Angina pectoris (falls gleichzeitig Tachykardie oder Hypertonie bestehen)
- Supraventrikuläre Arrhythmien
 - zusätzliche therapeutische Maßnahme bei Sinustachykardie aufgrund von Thyreotoxikose
 - paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie
 - Vorhofflimmern und Vorhofflattern (bei ungenügendem Ansprechen auf hochdosierte Therapie mit herzwirksamen Glykosiden)
- Ventrikuläre Arrhythmien, wie
 - ventrikuläre Extrasystolen, sofern die Extrasystolen durch erhöhte Sympa-

thikusaktivität hervorgerufen werden (körperliche Belastung, Induktionsphase der Anästhesie, Halothan-Anästhesie und Verabreichung exogener Sympathomimetika)

- ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern (nur prophylaktisch, besonders wenn die ventrikulären Arrhythmien durch erhöhte Sympathikusaktivität hervorgerufen werden)
- Akutbehandlung des Herzinfarktes
- Arterielle Hypertonie

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung sollte individuell, vor allem nach dem Behandlungserfolg, festgelegt werden. Es gelten folgende Richtdosen:

AteHEXAL® 25/- 50
Funktionelle Herz-Kreislauf-Beschwerden (hyperkinetisches Herzsyndrom, hypertone Regulationsstörungen)
 1-mal täglich 25 mg Atenolol

AteHEXAL® 50/- 100
Chronische stabile Angina pectoris oder instabile Angina pectoris
 1-mal täglich 50–100 mg Atenolol

Bluthochdruck
 Beginn der Behandlung mit 1-mal täglich 50 mg Atenolol. Falls erforderlich, kann die Tagesdosis nach einer Woche auf 100 mg Atenolol gesteigert werden.

Supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien
 1- bis 2-mal täglich 50 mg bzw. 1-mal täglich 100 mg Atenolol

Akutbehandlung des Herzinfarktes
 Bei Patienten, für die keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern bestehen und die innerhalb von 12 Stunden nach Auftreten infarktbedingter Schmerzen behandelt werden können, werden unter stationären Bedingungen 5–10 mg Atenolol langsam intravenös injiziert.
 15 Minuten und 12 Stunden nach der Injektion werden jeweils 50 mg Atenolol in oraler Darreichungsform angewendet. Die Behandlung wird mit 2-mal je 50 mg Atenolol oder 1-mal 100 mg Atenolol täglich in oraler Darreichungsform weitergeführt.

Bei behandlungsbedürftigem Abfall der Herzfrequenz und/oder des Blutdruckes oder anderen Komplikationen ist AteHEXAL® abzusetzen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
 Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Atenolol-Dosis der renalen Clearance anzupassen: bei Reduktion der Kreatinin-Clearance auf Werte von 10–

30 ml/min (Serumkreatinin von 1,2–5 mg/dl) ist eine Dosisreduktion auf die Hälfte, bei Werten unter 10 ml/min (Serumkreatinin über 5 mg/dl) auf ein Viertel der Standarddosis zu empfehlen.

Ältere Patienten

Eine Reduzierung der Dosis kann in Betracht gezogen werden, besonders bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

Kinder

Es gibt keine Erfahrung mit der Anwendung von AteHEXAL® bei Kindern, daher sollte AteHEXAL® nicht bei Kindern angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit vor den Mahlzeiten einzunehmen.

Dauer der Anwendung

Soll die Behandlung mit AteHEXAL® nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden, soll dies, da abruptes Absetzen zur Herzischämie mit Exazerbation einer Angina pectoris oder zu einem Herzinfarkt oder zur Exazerbation einer Hypertonie führen kann, grundsätzlich langsam ausschleichend erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

AteHEXAL® darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Beta-Rezeptorenblocker oder einen der sonstigen Bestandteile,
- manifester Herzinsuffizienz,
- 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 (systolisch kleiner als 90 mmHg),
- Azidose,
- bronchialer Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale),
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen,
- gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 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, die hypoglykämische Tachykardie kann modifiziert werden),
- längerem strengen Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände),
- Patienten mit einem Phäochromozytom (Nebennierenmarktumor; vorherige Therapie mit Alpha-Rezeptorenblockern erforderlich),
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

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

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 Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie geboten (Vorsicht: überschießende anaphylaktische Reaktionen).

Leichtere periphere Durchblutungsstörungen können durch die Anwendung von Beta-Rezeptorenblockern verschlimmert werden.

Beta-Rezeptorenblocker können die Anzeichen einer Thyreotoxikose maskieren.

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

Beta-Rezeptorenblocker sollten nicht abrupt abgesetzt werden, wenn der Patient an einer ischämischen Herzerkrankung leidet.

Der Atemwegswiderstand kann bei Asthmatikern durch Beta-Rezeptorenblocker erhöht werden. Die Anwendung sollte daher mit Vorsicht erfolgen. Wenn eine Erhöhung des Atemwegswiderstandes auftritt, sollte AteHEXAL® abgesetzt und eine bronchodilatative Therapie (z. B. mit Salbutamol) verabreicht werden.

Die Anwendung von AteHEXAL® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels AteHEXAL® zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten AteHEXAL® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen sind beschrieben worden bei gleichzeitiger Anwendung von AteHEXAL® und

- **Antihypertensiva, Diuretika, Vasodilatoren, trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Phenothiazinen:** Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von AteHEXAL®.
- **Antiarrhythmika:** Verstärkung der kardiodepressiven Wirkungen von AteHEXAL®.
- **Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ:** Hypotonie, Bradykardie oder andere Herzrhythmusstörungen und Herzversagen möglich (sorgfältige Überwachung der Patienten). Diese Calciumantagonisten dürfen frühestens 48 Stunden nach dem Absetzen von AteHEXAL® verabreicht werden.
- **Klasse-I-Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid) und Amiodaron:** die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert und eine negativ inotrope Wirkung kann induziert werden.
- **Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ:** Verstärkte Blutdrucksenkung und in Einzelfällen Ausbildung einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit latenter Herzleistungsschwäche möglich.
- **herzwirksamen Glykosiden, Reserpin, alpha-Methyldopa, Guanfacin, Clonidin:** Bradykardie, Verzögerung der Erregungsleitung am Herzen.
Nach abruptem Absetzen von Clonidin bei gleichzeitiger Anwendung von AteHEXAL® kann der Blutdruck überschießend ansteigen. Clonidin darf daher erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von AteHEXAL® beendet wurde. Anschließend kann Clonidin stufenweise (siehe Fachinformation Clonidin) abgesetzt werden. Die Behandlung mit AteHEXAL® erst mehrere Tage nach dem Absetzen von Clonidin beginnen.
- **oralen Antidiabetika, Insulin:** Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes durch AteHEXAL®. Warnzeichen einer Hypoglykämie, insbesondere Tachykardie und Tremor sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.
- **Norepinephrin, Epinephrin:** können dem blutdrucksenkenden Effekt des Beta-Rezeptorenblockers entgegenwirken, übermäßiger Blutdruckanstieg möglich.
- **Indometacin, Ibuprofen:** blutdrucksenkende Wirkung von AteHEXAL® kann vermindert werden.
- **Narkotika, Anästhetika:** verstärkter Blut-

druckabfall, Addition der negativ inotropen Wirkung (Information des Anästhesisten über die Therapie mit AteHEXAL®: Das Anästhetikum der Wahl sollte so wenig negativ inotrop wie möglich sein. Die gleichzeitige Anwendung von Beta-Rezeptorenblockern und Anästhetika kann die reflektorische Tachykardie abschwächen und das Risiko der Hypotonie erhöhen. Anästhetika mit einer depressiven Wirkung auf das Herz sollten vermieden werden.).

- **peripheren Muskelrelaxanzien (z. B. Suxamethoniumhalogenid, Tubocurarin):** Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung durch AteHEXAL® (Information des Anästhesisten über die Therapie mit AteHEXAL®).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

AteHEXAL® darf in der Schwangerschaft nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist während der Stillzeit erforderlich.

Atenolol passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut etwa gleiche Konzentrationen wie im maternalen Blut. Zu einer Anwendung von Atenolol im ersten Trimenon der Schwangerschaft liegen keine Erfahrungen vor, mögliche fetale Schädigungen können nicht ausgeschlossen werden.

Tierexperimentelle Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf teratogene Effekte von Atenolol, es wurden jedoch embryotoxische Wirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Atenolol wurde unter enger ärztlicher Überwachung im Zuge einer antihypertensiven Behandlung im dritten Trimenon angewendet. Dabei wurde die Therapie einer gering- bis mittelgradigen Hypertonie mit intrauteriner Wachstumshemmung in Verbindung gebracht.

Bei einer Behandlung in der Nähe des Geburtstermins besteht die Möglichkeit des Auftretens von Bradykardie, Hypoglykämie und Atemdepression (neonatale Asphyxie) beim Neugeborenen; ebenso sind Fälle von Beta-Blockade beschrieben worden. Aus diesem Grund sollte Atenolol 24–48 Stunden vor der Entbindung abgesetzt werden.

Atenolol akkumuliert in der Muttermilch und erreicht dort ein Mehrfaches der maternalen Serumkonzentration. Obwohl die mit der Milch aufgenommene Wirkstoffmenge wahrscheinlich keine Gefahr für das Kind darstellt, sollten Säuglinge auf Anzeichen für eine Beta-Blockade untersucht werden.

Für Neugeborene von Müttern, die zur Geburt oder während der Stillzeit mit Ate-



HEXAL® behandelt wurden, kann ein erhöhtes Risiko einer Hypoglykämie und einer Bradykardie bestehen. AteHEXAL® sollte nur mit Vorsicht während der Schwangerschaft oder bei stillenden Frauen angewendet werden.

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

Die Behandlung 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

In klinischen Studien waren die aufgetretenen Nebenwirkungen meist auf die pharmakologische Wirkung von AteHEXAL® zurückzuführen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: ≥ 1/10
- Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10
- Gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100
- Selten: ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
- Sehr selten: < 1/10.000
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Folgende Nebenwirkungen sind aufgetreten:

Herz-Kreislauf-System

Häufig wurde über das Auftreten einer Bradykardie sowie über Kältegefühl an den Extremitäten berichtet. Selten können Verstärkung einer Herzinsuffizienz, atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, Hypotonie mit Orthostase oder Synkope auftreten. In sehr seltenen Fällen ist bei Patienten mit Angina pectoris eine Verstärkung der Anfälle nicht auszuschließen. Selten wurde eine Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (einschließlich Patienten mit Claudicatio intermittens) oder mit Verkrampfung der Fingerschlagadern (Raynaud-Syndrom) beobachtet.

Zentrales und peripheres Nervensystem
Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es zu zentralnervösen Störungen kommen. Häufig treten dabei Schwindelgefühl

oder Schwitzen auf. Gelegentlich kann es zu verstärkter Traumaktivität oder Schlafstörungen kommen. Selten treten Halluzinationen, Psychosen, Verwirrtheit, Benommenheit, Parästhesien, Kopfschmerzen, depressive Verstimmungen oder Alpträume auf.

Verdauungstrakt

Vorübergehend kann es häufig zu Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö) kommen. Selten kann Mundtrockenheit auftreten.

Leber

Gelegentlich wurden erhöhte Transaminasenspiegel und selten Leberschäden, einschließlich einer intrahepatischen Cholestase, beobachtet.

Hämatologie

Selten können Purpura und Thrombozytopenie auftreten.

Haut

Selten können allergische Hautreaktionen (Rötung, Pruritus, Exantheme) und Haarverlust auftreten.

Beta-Rezeptorenblocker (z. B. AteHEXAL®) können in seltenen Fällen eine Psoriasis vulgaris auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasisiformen Exanthenen führen.

Harn- und Geschlechtsorgane

Selten wurden Libido- und Potenzstörungen beobachtet.

Atemwege

Selten kann es infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegwiderstandes bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (insbesondere bei obstruktiven Atemwegkrankungen) zu Atemnot kommen.

Sinnesorgane

Selten kommt es zu Sehstörungen oder vermindertem Tränenfluss (Letzteres ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten). Gelegentlich tritt eine Konjunktivitis auf.

Bewegungsapparat

Gelegentlich kann es zu Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen kommen.

Metabolismus, Endokrinologie

Gelegentlich kann ein latenter Diabetes mellitus erkennbar werden oder ein manifester Diabetes mellitus kann sich verschlechtern. Nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Therapie mit AteHEXAL® zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

Unter der Therapie mit AteHEXAL® kann es zu Störungen im Fettstoffwechsel kommen. Bei meist normalem Gesamtcholesterin wurde eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyzeride im Plasma beobachtet.

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

Sonstiges

Häufig wurde über Müdigkeit berichtet. In sehr seltenen Fällen können allergische Reaktionen, die nicht auf die üblichen Adrenalinosen ansprechen, verstärkt werden. Sehr selten wurde ein Anstieg des ANA-Titers beobachtet, wobei die klinische Bedeutung noch nicht geklärt ist.

Besondere Hinweise

Da bei schweren Nierenfunktionsstörungen unter der Therapie mit anderen Beta-Rezeptorenblockern in Einzelfällen eine Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet wurde, soll eine Anwendung von AteHEXAL® unter entsprechender Überwachung der Nierenfunktion erfolgen.

Da unter der Therapie mit anderen Beta-Rezeptorenblockern schwere Leberschäden auftreten können, sollen unter der Therapie mit AteHEXAL® in regelmäßigen Abständen die Leberwerte überprüft werden.

Da unter der Therapie mit anderen Beta-Rezeptorenblockern thrombozytopenische oder nicht-thrombozytopenische Purpura auftreten kann, ist unter der Therapie mit AteHEXAL® auf entsprechende Anzeichen zu achten.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

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.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung oder bedrohlichem Abfall der Herzfrequenz und/oder des Blutdrucks muss die Behandlung mit AteHEXAL® abgebrochen werden.

Unter intensivmedizinischen Bedingungen müssen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden. Allgemeine Maßnahmen sollten Magenspülung, Verabreichung von Aktivkohle und ei-



nes Abführmittels beinhalten, um die Resorption zu vermindern. Bei Schock und Hypotonie können Plasma oder andere geeignete Infusionen verabreicht werden.

Eine schwere Bradykardie kann wie folgt behandelt werden:

Atropin: 0,5–2,0 mg intravenös als Bolus
Glukagon: initial 1–10 mg intravenös, anschließend 2–2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion

Bei unzureichendem Effekt können Sympathomimetika (Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin und Epinephrin) in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt verabreicht werden.

Dobutamin (intravenöse Infusion mit 2,5–10 µg/kg/min) kann aufgrund seiner positiv inotropen Wirkung auch bei Hypotonie und Herzinsuffizienz eingesetzt werden.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus können β_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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Rezeptorenblocker
ATC-Code: C07AB03

Atenolol ist ein hydrophiler Beta-Rezeptorenblocker mit relativer β_1 -Selektivität („Kardioselektivität“), ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und ohne membranstabilisierende 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 β_2 -Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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. 3 %; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,7 l/kg. Atenolol überwindet auf-

grund seiner geringen Lipidlöslichkeit nur in geringem Umfang die Blut-Hirn-Schranke.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9

Chronische Toxizität

Bei Ratten und Hunden, die Atenolol in verschiedenen Dosierungen über längere Zeit (3–12 Monate) erhielten, zeigten sich keine signifikanten biochemischen, morphologischen und hämatologischen Veränderungen. Eine Gewichtszunahme des Herzens und der Milz wurde unter sehr hohen Dosen festgestellt.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Atenolol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen. Bisherige *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests verliefen eindeutig negativ.

In Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Atenolol.

Reproduktionstoxizität

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

Sonstige Hinweise

Atenolol passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut etwa gleiche Konzentrationen wie im maternalen Blut. Zu einer Anwendung von Atenolol im ersten Trimenon der Schwangerschaft liegen keine Erfahrungen vor.

Bei einer Behandlung in der Nähe des Geburtstermines besteht die Möglichkeit des Auftretens von Bradykardie, Hypoglykämie und Atemdepression (neonatale Asphyxie) beim Neugeborenen; ebenso sind Fälle von Beta-Blockade beschrieben worden. Aus diesem Grund sollte Atenolol 24–48 Stunden vor der Entbindung abgesetzt werden.

Atenolol akkumuliert in der Muttermilch und erreicht dort ein Mehrfaches der maternalen Serumkonzentration. Obwohl die mit der Milch aufgenommene Wirkstoffmenge wahrscheinlich keine Gefahr für das Kind darstellt, sollten Säuglinge auf Anzeichen für eine Beta-Blockade untersucht werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)(Ph.Eur.)
Lactose-Monohydrat
schweres basisches Magnesiumcarbonat
Magnesiumstearat
Maisstärke
Natriumdodecylsulfat
Macrogol 4000
Hypollose
Hypromellose
Farbstoff Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 30, 50 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

AteHEXAL® 25
12957.00.00

AteHEXAL® 50
9123.00.00

AteHEXAL® 100
9123.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
AteHEXAL® 25
27. Dezember 1988



HEXAL AG

AteHEXAL®

AteHEXAL® 50/- 100
27. April 1988

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

AteHEXAL® 25/- 50/- 100
24. Oktober 2006

10. STAND DER INFORMATION

März 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zusätzliche Angaben der HEXAL AG zur Bioverfügbarkeit von AteHEXAL®

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1988 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over, randomisiert) an 24 gesunden männlichen Probanden (20–31 Jahre) ergab nach Einmalgabe im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
C_{max} [$\mu\text{g/ml}$] maximale Serumkonzentration	$0,51 \pm 0,19$	$0,49 \pm 0,22$
t_{max} [h] Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration	$2,52 \pm 1,02$	$2,46 \pm 0,98$
AUC_{0-t} [$\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	$4,36 \pm 1,37$	$4,18 \pm 1,83$
$AUC_{0-\infty}$ [$\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$] (n = 23) Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	$4,81 \pm 1,45$	$4,51 \pm 1,99$

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Serumspiegelverläufe von Atenolol im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

