

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Atenolol-ratiopharm[®] 25 mg Filmtabletten

Atenolol-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten

Atenolol-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Atenolol-ratiopharm[®] 25 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 25 mg Atenolol.

Atenolol-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 50 mg Atenolol.

Atenolol-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 100 mg Atenolol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Atenolol-ratiopharm[®] 25/50 mg Filmtabletten

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

Atenolol-ratiopharm[®] 50/100 mg Filmtabletten

- 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 Sympathikusaktivität hervorgerufen werden (körperliche Belastung, Induktionsphase der Anästhesie, Halothan-Anästhesie und Verabreichung exogener Sympathikomimetika)
 - ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern (nur prophylaktisch, besonders wenn die ventrikulären Arrhythmien durch erhöhte Sympathikusaktivität hervorgerufen werden)
- arterielle Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

1-mal täglich 25 mg Atenolol (entsprechend 1 Filmtablette Atenolol-ratiopharm[®] 25 mg Filmtabletten bzw. ½ Filmtablette Atenolol-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten).

Chronische stabile Angina pectoris oder instabile Angina pectoris

1-mal täglich 50-100 mg Atenolol (entsprechend 1-2 Filmtabletten Atenolol-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten bzw. ½-1 Filmtablette Atenolol-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten).

Bluthochdruck

Beginn der Behandlung mit 1-mal täglich 50 mg Atenolol (entsprechend 1 Filmtablette Atenolol-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten bzw. ½ Filmtablette Atenolol-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten). Falls erforderlich, kann die Tagesdosis nach 1 Woche auf 100 mg Atenolol (entsprechend 2 Filmtabletten Atenolol-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten bzw. 1 Filmtablette Atenolol-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten) gesteigert werden.

Supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien

1-2-mal täglich 50 mg bzw. 1-mal täglich 100 mg Atenolol (entsprechend 1-2 Filmtabletten Atenolol-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten oder 1-2-mal ½ Filmtablette Atenolol-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten bzw. 1-mal 2 Filmtabletten Atenolol-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten oder 1-mal 1 Filmtablette Atenolol-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten).

Bei behandlungsbedürftigem Abfall der Herzfrequenz und/oder des Blutdruckes oder anderen Komplikationen ist Atenolol sofort abzusetzen.

Nierenfunktionsstörungen

Da Atenolol über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Atenololdosis der renalen Clearance anzupassen:

Bei Reduktion der Kreatinin-Clearance auf Werte von 10 - 30 ml/min (Serumkreatinin > 1,2 < 5 mg/dl) ist eine Dosisreduktion auf die Hälfte, bei Werten < 10 ml/min (Serumkreatinin > 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 Atenolol bei Kindern, daher sollte Atenolol nicht bei Kindern angewendet werden.

Soll die Behandlung mit Atenolol 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.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere β -Rezeptorenblocker oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- manifester Herzinsuffizienz
- Schock
- AV-Block 2. oder 3. Grades
- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome)
- sinuatrialem Block
- Bradykardie (Ruhepuls < 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn)
- Hypotonie (systolisch < 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 Atenolol 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)
- längerem strengem Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- Patienten mit einem Phäochromozytom (Nebennierenmarkttumor; vorherige Therapie mit α -Rezeptorenblockern erforderlich)
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe 4.2).

Die Verordnung von Betarezeptorenblockern sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese 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.

Betarezeptorenblocker sollten nicht abrupt abgesetzt werden, wenn der Patient an einer ischämischen Herzerkrankung leidet.

Der Atemwegwiderstand kann bei Asthmatikern durch Betarezeptorenblocker erhöht werden. Die Anwendung sollte daher mit Vorsicht erfolgen. Wenn eine Erhöhung des Atemwegwiderstandes auftritt, sollte Atenolol abgesetzt und eine bronchodilatative Therapie (z. B. mit Salbutamol) verabreicht werden.

Die Anwendung von *Atenolol-ratiopharm*[®] kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von *Atenolol-ratiopharm*[®] als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen sind beschrieben worden bei gleichzeitiger Anwendung von Atenolol und:

- Antihypertensiva, Diuretika, Vasodilatoren, trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Phenothiazinen: Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von Atenolol
- Antiarrhythmika: Verstärkung der kardiodepressiven Wirkungen von Atenolol
- Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp: Hypotonie, Bradykardie oder andere Herzrhythmusstörungen und Herzversagen (sorgfältige Überwachung der Patienten). Diese Calciumantagonisten dürfen frühestens 48 Stunden nach dem Absetzen von Atenolol 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 Nifedipintyp: 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 Atenolol kann der Blutdruck überschießend ansteigen. Clonidin darf daher erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von Atenolol beendet wurde. Anschließend kann Clonidin stufenweise (siehe Fachinformation Clonidin) abgesetzt werden. Die Behandlung mit Atenolol erst mehrere Tage nach dem Absetzen von Clonidin beginnen.
- oralen Antidiabetika, Insulin: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes durch Atenolol. Warnzeichen einer Hypoglykämie, insbesondere Tachykardie und Tremor, sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.
- Norepinephrin, Epinephrin: können dem blutdrucksenkenden Effekt des Betarezeptorenblockers entgegenwirken, übermäßiger Blutdruckanstieg möglich
- Indometacin, Ibuprofen: blutdrucksenkende Wirkung von Atenolol kann vermindert werden

- Narkotika, Anästhetika: verstärkter Blutdruckabfall, Addition der negativ inotropen Wirkung (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Atenolol: 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.)
- peripheren Muskelrelaxanzien (z. B. Suxamethoniumhalogenid, Tubocurarin): Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung durch Atenolol (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Atenolol).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Atenolol 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 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 Betablockade 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 Betablockade untersucht werden.

Für Neugeborene von Müttern, die zur Geburt oder während der Stillzeit mit Atenolol behandelt wurden, kann ein erhöhtes Risiko einer Hypoglykämie und einer Bradykardie bestehen. Atenolol 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

Es ist unwahrscheinlich, dass während der Anwendung die Fähigkeit am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen beeinträchtigt ist. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Folgende Nebenwirkungen sind aufgetreten:

Herzerkrankungen:

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.

Erkrankungen des Nervensystems:

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.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Vorübergehend kann es häufig zu Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe) kommen.

Selten kann Mundtrockenheit auftreten.

Leber- und Gallenerkrankungen:

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten können Purpura und Thrombozytopenie auftreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

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

Betarezeptorenblocker (z. B. Atenolol) können in seltenen Fällen eine Psoriasis vulgaris auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthenen führen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Selten wurden Libido- und Potenzstörungen beobachtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

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

Augenerkrankungen:

Selten kommt es zu Sehstörungen oder vermindertem Tränenfluss (Letzteres ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten).

Gelegentlich tritt eine Konjunktivitis auf.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich kann es zu Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen kommen.

Nicht bekannt: Lupus-ähnliches Syndrom

Endokrine Erkrankungen:

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 Atenolol zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

Unter der Therapie mit Atenolol 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 Atenolol 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 Adrenalindosen 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 Betarezeptorenblockern in sehr seltenen Fällen eine Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet wurde, soll eine Anwendung von Atenolol unter entsprechender Überwachung der Nierenfunktion erfolgen.

Da unter der Therapie mit anderen Betarezeptorenblockern schwere Leberschäden auftreten können, sollen unter der Therapie mit Atenolol in regelmäßigen Abständen die Leberwerte überprüft werden.

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

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.

Maßnahmen

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

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

Glucagon: 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 vom 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 Beta-2-Sympathomimetika als Aerosol (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin i.v. gegeben werden.

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

Atenolol ist dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betarezeptorenblocker

ATC-Code: C07AB03

Atenolol ist ein hydrophiler Betarezeptorenblocker mit relativer Beta-1-Selektivität („Kardioselektivität“), ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und ohne membranstabilisierende Wirkung. Die Beta-1-Selektivität nimmt mit steigender Dosis ab.

Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens (negativ inotrope Wirkung), die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Atenolol kann durch Hemmung von Beta-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 aufgrund 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 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 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 oder hämatologischen Veränderungen. Eine Gewichtszunahme des Herzens und der Milz wurden unter sehr hohen Dosen festgestellt.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Atenolol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen. Bisherige In-vitro- und In-vivo-Tests verliefen klar 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 maternaltoxischen Bereiches lagen. Missbildungen wurden nicht beobachtet. Eine nachteilige Wirkung auf die Fertilität wurde nicht festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumcarbonat, Maisstärke, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Gelatine, Hypromellose, Glycerol, Titandioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC-Alu-Blisterpackung

5 Jahre.

HDPE-Flasche

3 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Atenolol-ratiopharm[®] 25 mg Filmtabletten

Atenolol-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten

PVC-Alu-Blisterpackung

Packung mit 30 Filmtabletten

Packung mit 50 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

HDPE-Flasche

Packung mit 100 Filmtabletten

Packung* mit 100 Filmtabletten

*zur Anwendung an mehr als einem Patienten

Atenolol-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten

Packung mit 30 Filmtabletten

Packung mit 50 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Atenolol-ratiopharm[®] 25 mg Filmtabletten
10643.00.00

Atenolol-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten
10643.01.00

Atenolol-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten
10643.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.10.1989

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09.04.2008

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

- *Atenolol-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten*

Für *Atenolol-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten* wurde keine aktuelle Bioverfügbarkeitsuntersuchung durchgeführt.

Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung von *Atenolol-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten (Testpräparat)* dokumentiert. Es darf hier gemäß CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

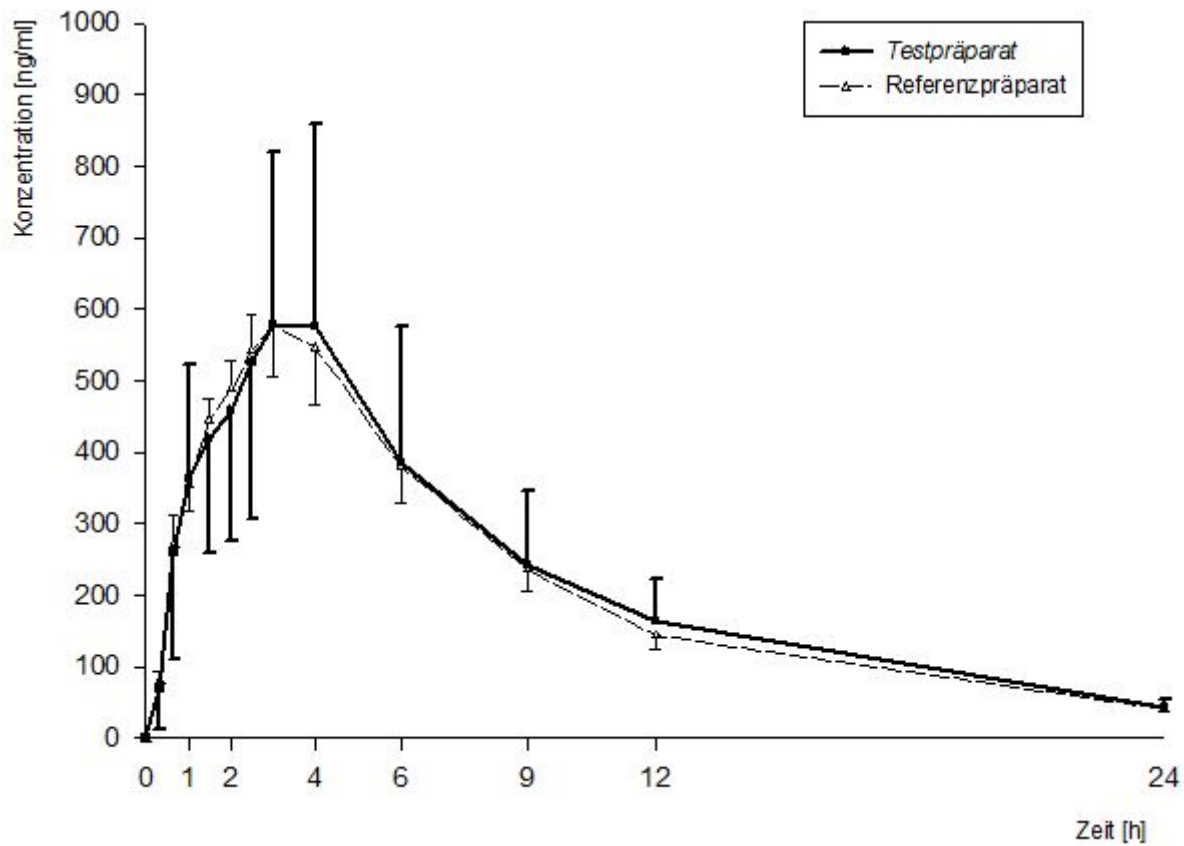
- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamen Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

- *Atenolol-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten*

Eine im Jahr 1987 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	<i>Testpräparat</i>	<i>Referenzpräparat</i>
maximale Plasmakonzentration C_{\max} [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	0,63 \pm 0,26	0,64 \pm 0,23
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{\max} [h]	3,17 \pm 0,75	2,54 \pm 1,05
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC [h x $\mu\text{g}/\text{ml}$]	6,0 \pm 2,16	5,77 \pm 1,97

Angabe der Werte als Mittelwert und Standardabweichung.



Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Atenolol-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 104,00 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.