

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atenolol Viatris 25 mg tabletter, filmdrasjerte

Atenolol Viatris 50 mg tabletter, filmdrasjerte

Atenolol Viatris 100 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder:

Atenolol 25 mg og 50 mg og 100 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Utseende:

25 mg:	Hvite	runde, bikonvekse. Diam. ca. 7 mm. Filmdrasjert. Merket «AT 25» og «G».
50 mg:	Hvite	runde, bikonvekse. Diam. ca. 8 mm. Filmdrasjert. Merket «AT 50» og «G».
100 mg:	Hvite	runde, bikonvekse med kant. Diam. ca. 10 mm. Filmdrasjert. Merket «AT 100» og «G».

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon. Angina pectoris. Sekundærprofylakse etter gjennomgått hjerteinfarkt. Arytmier, spesielt supraventrikulær takykardi, for reduksjon av ventrikkelfrekvens ved atrieflimmer og ventrikulære ekstrasystoler. Symptomatisk behandling av tyreotoksikose. Migreneprofylakse.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Individuell og lavest mulig effektiv dose.

Hypertensjon: 50-100 mg daglig som én enkeltdose, vanligvis om morgenen. Før dosejustering bør behandlingen pågå i 1-2 uker for å sikre at det nye blodtrykksnivået har stabilisert seg. Kan kombineres med andre blodtrykksenkende midler.

Angina pectoris: Initielt 50 mg x 2. Når anfall/smerter kontrolleres tilfredsstillende, kan man forsøksvis gi hele dosen 1 gang pr. døgn.

Sekundærprofylakse etter gjennomgått hjerteinfarkt: 100 mg daglig.

Arytmier: Etter at rytmeforstyrrelsen er brakt under kontroll med intravenøs terapi, kan kontrollen opprettholdes med 50 mg peroralt 1 gang daglig til 100 mg daglig gitt som én enkelt eller fordelt på 2 doser.

Symptomatisk ved tyreotoksikose: 200 mg/døgn fordelt på 4 eller forsøksvis færre enkeltdoser.

Migreneprofylakse: 50-100 mg 1 gang daglig.

Ved sterkt nedsatt nyrefunksjon: Ved kreatininclearance 15-35 ml/minutt/1,73 m² kroppsoverflate bør dosen reduseres til 50 mg daglig, ev. 100 mg annenhver dag. Ved kreatininclearance <15 ml/minutt/1,73 m² kroppsoverflate er vanlig peroral dose 25 mg hver dag, eventuelt 50 mg annenhver dag. Pasienter som hemodialyseres, gis 50 mg etter hver dialyse. Dette bør skje under observasjon på sykehus da markert blodtrykksfall kan forekomme.

Seponering: Seponering bør foregå langsomt. Ved brå seponering etter langvarig behandling kan kardial hypersensitivitet for adrenerg stimulering bl.a. gi økt smerte og mulig infarktutvikling, særlig ved ischemisk hjertesykdom. Hos de fleste pasienter frarådes det å seponere før operasjon. Hjertefunksjonen må overvåkes nøye, og eventuell bradykardi pga. vagusdominans korrigeres med atropin 1-2 mg intravenøst. Ønsker man å seponere, bør seponeringen om mulig foretas gradvis i løpet av 1-2 uker og være avsluttet minst 48 timer før anestesi.

Administrasjonsmåte

Tabletter bør gis i standardisert relasjon til måltider.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Sinusknutedysfunksjon eller AV-blokk grad II og III uten pacemaker. Ikke kompenserbar hjertesvikt. Kardiogent sjokk. Ubehandlet feokromocytom. Alvorlig bradykardi. Alvorlig hypotensjon. Alvorlig redusert perifer arteriell funksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av betablokkere innebærer en fare for å utløse eller forverre hjertesvikt eller obstruktiv lungesykdom. Ved hjertesvikt må myokardets kontraktilitet opprettholdes, og svikten kompenseres. Pasienter med nedsatt kontraktilkraft, særlig eldre, må undersøkes regelmessig med hensyn på utvikling av hjertesvikt. Betablokkere kan brukes med forsiktighet ved kompensert hjertesvikt. Betablokkere har negativ inotrop effekt, men påvirker ikke den positive inotrope effekten av digitalis. Ved hjerteblokk, grad I, må betablokkere brukes med forsiktighet pga. sin negative effekt på overledningstid. Dosejustering må finne sted ved symptomgivende bradykardi.

Hos pasienter med Prinzmetals angina kan betablokkerbetinget demaskering av alfamediert koronar vasokonstriksjon føre til økt antall og varighet av anfall. Beta₁-selektive blokkere kan brukes hos slike pasienter, men med størst mulig forsiktighet, da beta₁-selektiviteten ikke er absolutt.

Beta₁-selektive blokkere kan brukes med forsiktighet hos pasienter med obstruktiv lungesykdom. Økt luftveismotstand hos astmatikere kan ikke utelukkes. Hos pasienter som bruker beta₂-agonister kan dosejustering være nødvendig. Ved økt luftveismotstand bør betablokkeren seponeres. Bronkospasme forårsaket av betablokkere kan vanligvis reverseres med en beta₂-agonist (f.eks. terbutalin).

Forsiktighet må utvises ved ukontrollert eller vanskelig innstillbar diabetes mellitus. Betablokkere kan maskere tegn på hypoglykemi (takykardi og tremor). Beta₁-selektive blokkere påvirker karbohydratmetabolismen i mindre grad enn ikke-selektive blokkere og det er derfor mindre sannsynlighet for forsinket normalisering av blodsukker etter hypoglykemi.

Hos pasienter med høyt blodtrykk er det vist at betablokkere, atenolol inkludert, kan påvirke glukosemetabolismen og knyttes til utvikling av diabetes.

Betablokkere kan maskere tegn på tyreotoksikose, men tyreoidafunksjonsprøver endres ikke.

Hos beta-blokkerte pasienter med anafylaktisk reaksjon på ulike allergener, kan den anafylaktiske reaksjonen forsterkes. Adrenalin i vanlige doser vil i slike tilfelle ikke alltid gi den ventede effekt.

Betablokkere kan forverre arteriell insuffisiens (sentral, perifer, Raynauds syndrom og claudicatio intermittens), psoriasis og Myasthenia gravis.

Forsiktighet bør utvises ved metabolsk acidose.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig behandling med inhalasjonsanestetika eller kalsiumantagonister (se pkt. 4.5 Interaksjoner).

Pediatrik populasjon

Betablokkere anbefales ikke til barn pga manglende erfaring.

Dette legemidlet inneholder natrium:

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Økt risiko for myokard-depresjon ved kombinasjon med klasse I antiarytmika, (f.eks. disopyramid og kinidin) og amiodaron (klasse III antiarytmika).

Fare for uttalt bradykardi og hypotensjon ved kombinasjon med kalsiumantagonister med negativ inotrop effekt (f.eks. verapamil, diltiazem). Dette gjelder særlig hos pasienter med nedsatt ventrikkelfunksjon og/eller ledningsforstyrrelser. Ved overføring fra en kalsiumantagonist til en betablokker eller omvendt må ny intravenøs terapi ikke startes før det er gått minst 48 timer etter seponering av den tidligere behandlingen.

Samtidig behandling med kalsiumantagonister som er dihydropyridinderivater (f.eks. nifedipin) kan gi økt risiko for hypotensjon og kan føre til hjertesvikt hos pasienter med latent kardial insuffisiens.

Digitalisglykosider i kombinasjon med betablokkere kan øke atrioventrikulær overledningstid.

Betablokkere kan gi økt risiko for hypoglykemi hos diabetikere og maskere symptomer på hypoglykemi som takykardi og tremor samt forsinke normaliseringen av blodsukker etter insulinindusert hypoglykemi, gjelder særlig ikke-selektive betablokkere. Dosejustering av perorale antidiabetika og insulin kan være nødvendig.

Forsiktighet må utvises ved generell anestesi av pasienter som bruker betablokkere. Betablokkere reduserer risikoen for arytmier ved anestesi men kan føre til nedsettelse av den reflektoriske takykardi og øke risikoen for hypotensjon ved anestesi. Ved valg av anestetikum bør det velges et middel med minst mulig grad av negativ inotrop effekt. Hjerterfunksjonen må overvåkes nøye og eventuell bradykardi på grunn av vagusdominans korrigeres med intravenøs administrering av atropin, 1-2 mg intravenøst (seponering før kirurgiske inngrep, se pkt. 4.2).

Ved seponering hos pasienter som bruker både betablokkere og klonidin, må betablokkeren seponeres gradvis flere dager før klonidin seponeres. Dette for å minske den potensielle "rebound" hypertensive krise som følge av seponering av klonidin. Ved erstatning av klonidin med en betablokker er det tilsvarende viktig å seponere klonidin gradvis og starte med betablokkerbehandling flere dager etter at klonidin er seponert.

Samtidig behandling med kolinesterasehemmere kan gi økt risiko for bradykardi.

Samtidig behandling med alfastimulerende adrenergika kan gi økt risiko for blodtrykkstigning (f.eks. fenylpropranolamin og adrenalin) mens samtidig behandling med betastimulerende adrenergika gir gjensidig redusert effekt (antidot effekt).

Samtidig bruk av enkelte prostaglandinsyntesehemmere (NSAID) som f.eks. indometacin og ibuprofen kan redusere den blodtrykksenkende effekten av betablokkere.

Steroider kan gi nedsatt blodtrykksenkende effekt av betablokkere.

Samtidig bruk av ergotaminderivater kan gi økt risiko for vasospastiske reaksjoner hos enkelte pasienter.

Forsterket blodtrykksfall kan oppstå ved samtidig behandling med f.eks. alfablokkere, nitrater, antipsykotika (fentiazinderivater som f.eks. klorpromazin) og antidepressiva (trisykliske, og de fleste SSRI).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: Betablokkere reduserer perfusjonen av placenta og kan forårsake fosterdød og prematur fødsel. Intrauterin vekstreduksjon er observert i forbindelse med tilførsel over lengere tid ved mild og moderat hypertensjon hos gravide. Betablokkere har gitt opphav til økt fødselsvarighet og bradykardi hos foster og det nyfødte barnet. Videre er det sett hypoglykemi, hypotensjon, økt bilirubinemi samt hindret respons på anoksi hos den nyfødte. Hjerne og lungekomplikasjoner kan oppstå en tid etter partus. Barnet bør derfor overvåkes 48-72 timer etter fødsel, spesielt hvis betablokkere ikke har vært seponert 2-3 dager før fødsel. Betablokkere har ikke vist teratogene effekter i dyrestudier, men det er sett redusert navlestrøm, redusert fostervekst, forsinket forbeining og økt føtal og postnatal dødelighet. Betablokkere skal bare brukes hvis fordelen av bruken oppveier risikoen for fosteret.

Amming: Atenolol finnes i morsmelk i konsentrasjoner 3 ganger morens plasma. Det er mulig at barnet kan bli påvirket. Preparatet bør derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Pasienter bør informeres om at atenolol kan gi bivirkninger som svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, og at dette kan nedsette reaksjonsevnen.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er for det meste relatert til den farmakologiske effekten. Vanligst er tretthet med muskelsvakhet, som er rapportert i mellom 0,5-5 %.

Bivirkningene er klassifisert etter organklasser og hyppighet. Følgende frekvensinndeling er brukt: Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Tabell 1 Bivirkninger i tabellform

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Hjertesykdommer:	Bradykardi (hjerterefrekvens under 50 slag per minutt i hvile)
	Gastrointestinale sykdommer:	Gastrointestinale forstyrrelser

		f.eks. diarè, kvalme
	<i>Karsykdommer:</i>	Perifer kulde i ekstremitetene
	<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Tretthet/muskelsvakhet
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	<i>Psykiatriske lidelser:</i>	Søvnforstyrrelser
	<i>Undersøkelser:</i>	Forhøyede transaminaseverdier
Sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$)	<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:</i>	Impotens
	<i>Hjertesykdommer:</i>	Forverring av hjerteinsuffisiens, AV-blokk
	<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>	Trombocytopeni, purpura
	<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Svimmelhet, hodepine, hyperhidrose, parestesier, erektil dysfunksjon
	<i>Øyesykdommer:</i>	Tørre øyne, synsforstyrrelser
	<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Bronkospasme hos pasienter med bronkial astma eller astma i anamnesen.
	<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Munntørhet
	<i>Hud og underhudssykdommer:</i>	Eksem, alopeci, hudreaksjoner i form av utslett, psoriasisliknende hudreaksjoner/eksaserbasjon av psoriasis
	<i>Karsykdommer:</i>	Postural hypotensjon eventuelt med synkope, claudicatio intermittens kan forverres hvis allerede forekommende, Raynaud`s fenomen (hos følsomme pasienter)
	<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Enkelte tilfeller av levertoksisitet, inkludert intrahepatisk gallestase, har vært rapportert
	<i>Psykiatriske lidelser:</i>	Mareritt, hallusinasjoner, psykose, depresjon,

		forvirringstilstander, stemningsforandringer
Svært sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$)	<i>Undersøkelser:</i>	Økt innhold av antinukleære antistoffer (ANA) er sett, men den kliniske betydningen av dette er uklar
Ikke kjent	<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Lupus-lignende syndrom

Hos visse pasienter avtar tretthet/muskelsvakhet ved langtidsbehandling. Basert på klinisk vurdering bør det overveies å avslutte behandlingen hvis pasientens helsetilstand påvirkes vesentlig av noen av de ovenfor nevnte bivirkningene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering kan omfatte bradykardi, hypotensjon, akutt hjertesvikt og bronkospasme.

Generell behandling bør inkludere: nøye observasjon, behandling i intensivavdeling, tømming av mageinnhold og tilførsel av aktivt kull og laksantia for å hindre absorpsjon av atenolol som fortsatt måtte være i gastrointestinaltraktus. Behandling av hypotensjon og sirkulasjonssvikt med plasma eller plasmasubstitutter. Eventuell bruk av hemodialyse eller hemoperfusjon kan overveies.

Uttalt bradykardi kan motvirkes med atropin 1-2 mg intravenøst og/eller pacemaker. Om nødvendig kan dette etterfølges av en bolusdose på 10 mg glukagon intravenøst. Glukagondosen kan gjentas eller etterfølges av intravenøs infusjon av glukagon 1-10 mg/time avhengig av respons, om nødvendig. Hvis ingen respons oppnås med glukagon eller glukagon ikke er tilgjengelig, kan en beta-reseptoragonist som dobutamin 2,5 - 10 mikrogram/kg/minutt gis som intravenøs infusjon. På grunn av sin positive inotrope effekt kan dobutamin også benyttes til å behandle hypotensjon og akutt hjertesvikt. Ved en stor overdose vil sannsynligvis ikke de kardiale effektene kunne oppveies med ovennevnte doser av dobutamin. Dosen kan derfor økes om nødvendig, avhengig av pasientens kliniske tilstand, til respons oppnås.

Bronkospasme kan vanligvis reverseres av brokodillatorer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hydrofil, selektiv β_1 -reseptorblokker uten egenstimulerende eller membranstabiliserende effekt, ATC-kode: C07A B03

Virkningsmekanisme: Hovedmekanismen er konkurrerende hemming av katekolaminer ved adrenerge betareseptorer i hjerte-karsystemet.

Farmakodynamiske effekter: Ved reduksjon av hjerterefrekvens og kontraktilitet, nedsettes hjertets arbeid og derved også oksygenbehovet. Øvrige mekanismer bak effektene er ikke endelig klarlagt. β_2 -reseptorer i lunger og kar påvirkes lite. β_2 -mediert bronkodilatasjon og den vasodilaterende effekt av adrenalin blokkeres ikke. Mindre virkning på karbohydratmetabolismen enn med ikke-selektive blokkere. Graden av selektivitet reduseres ved økende dosering.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Maksimal plasmakonsentrasjon etter 2-4 timer. Biologisk tilgjengelighet 40-50 %.

Distribusjon: Proteinbinding: Ca. 3 %. Undersøkelser tyder på at atenolol, som følge av sin hydrofile karakter, i bare meget liten utstrekning passerer blod-hjernebarrieren. Meget lave konsentrasjoner i hjernevev. Lavt distribusjonsvolum (0,7 liter/kg).

Halveringstid: 6-9 timer. Kan øke ved sterkt nedsatt nyrefunksjon. Klinisk adekvat betablokade opprettholdes i 24 timer etter 1 enkelt dose daglig.

Biotransformasjon: Metaboliseres i liten grad (<10 % av peroralt tilført mengde). Hovedmetabolitt er hydroksyatenolol, som ikke er klinisk aktiv.

Eliminasjon: Ca. 50 % utskilles i fæces, ca. 50 % i urinen, hovedsakelig uforandret.

Pasientfaktorer: Ved nedsatt nyrefunksjon er dosereduksjon nødvendig først ved kreatininclearance under 35 ml/minutt/1,73 m² kroppsoverflate. Dosejustering ikke nødvendig ved nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen data av sikkerhetsmessig betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kollodial vannfri silika
Natriumstivelsesglykolat
Kalsiumhydrogenfosfat (vannfritt)
Magnesiumkarbonat (tungt)
Maisstivelse
Magnesiumstearat

Drasjelag:
Opadry white Y-1-7000 (inneholder hypromellose, makrogol og titandioksid (E 171)).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

25 mg: 2 år.
50 mg: 2 år.
100 mg: 2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

25 mg: plastbokser 250 stk., blister 28 stk. eller 98 stk.
50 mg: plastbokser 100 stk eller 250 stk., blister 28 stk. eller 98 stk.

100 mg: plastbokser 100 stk., blister 28 stk., 98 stk. eller 98 stk. (2x49) flerpakning.
Blisterbrettene er merket og perforerte slik at de kan splittes til endose.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 7509
50 mg: 7387
100 mg: 7388

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

25 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 16.02.90
Dato for siste fornyelse: 16.02.00

50 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 16.02.89
Dato for siste fornyelse: 16.02.99

100 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 16.02.89
Dato for siste fornyelse: 16.02.99

10. OPPDATERINGSDATO

01.08.2023