

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Atenobene 50 mg
Atenobene 100 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Atenolol 50 mg v jednej filmom obalenej tablete.
Atenolol 100 mg v jednej filmom obalenej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Atenobene 50 mg: okrúhle biele bikonvexné filmom obalené tablety, na jednej strane s deliacou ryhou a vytlačeným „M006“, priemer tabliet 8,1 mm.

Atenobene 100 mg: okrúhle biele bikonvexné filmom obalené tablety, na jednej strane s deliacou ryhou, priemer tabliet 10,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia: Atenobene sa indikuje na liečbu hypertenzie buď v monoterapii, alebo v kombinácii s inými antihypertenzívami (napr. tiazidovými diuretikami).

Angína pectoris na podklade koronárnej arteriosklerózy a nemá ischémia myokardu:
Atenobene sa indikuje na dlhodobú liečbu.

Akútny infarkt myokardu: Atenobene sa užíva na liečbu hemodynamicky kompenzovaných pacientov so zisteným alebo suspektným infarktomyokardu na redukcíu kardiovaskulárnej mortality.

Arytmia: Atenobene sa užíva pri supraventrikulárnych arytmiách (sínusová tachykardia pri tyreotoxikóze, paroxyzmálna supraventrikulárna tachykardia, na spomalenie frekvencie komôr pri FS a fluttere siení) a ventrikulárnych arytmiách (ventrikulárnych extrasystolách, ventrikulárnych tachykardiách).

Liek je určený pre dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Dávkovanie sa musí stanoviť individuálne na základe tepovej frekvencie alebo efektu terapie.

Hypertenzia:

Iniciálna dávka je zvyčajne 50 mg samostatne alebo v kombinácii s diuretikom. Plný efekt liečby sa prejaví počas 1 - 2 týždňov. Pri nedostatočnej odpovedi možno dávku zvýšiť na 100 mg v jednej dennej dávke. Zvyšovanie dávky nad 100 mg denne nevedie k zlepšeniu účinku.

Angína pectoris:

Iniciálna dávka je 50 mg denne v jednej dennej dávke. Ak nenastúpi optimálna liečebná odpoveď počas 1 týždňa, odporúča sa zvýšiť dávku na 100 mg v jednej dennej dávke.

Akútny infarkt myokardu:

Liečba sa začína i.v. aplikáciou atenololu (1 mg/min.). U chorých, ktorí nemajú nežiaduce účinky na plnú intravenóznou dávku, sa pokračuje podaním 50 mg atenololu 15 minút po i.v. dávke, po ďalších 50 mg sa podáva per os o 12 hodín. Aplikácia pokračuje 100 mg dávkou 1-krát denne alebo 50 mg 2-krát denne do ukončenia hospitalizácie. Keď sa objaví bradykardia, hypotenzia alebo iné nežiaduce účinky, je potrebné liečbu prerušiť. Dostupné klinické štúdie popisujú pozitívny efekt atenololu v prvých 7 dňoch po infarkte. Na základe štúdií a použitia iných betablokátorov v poinfarktovom období možno však predpokladať i prínos atenololu v dlhodobej liečbe.

Arytmia:

Zvyčajné dávkovanie je 50 – 100 mg denne.

Vzhľadom na dlhodobé pretrvávanie terapeutického efektu je interval medzi dávkami 24 hodín, liečba je zvyčajne dlhodobá.

Starší pacienti a pacienti s poruchou funkcie obličiek:

Atenolol sa vylučuje obličkami, preto pri poruche funkcie obličiek sa musí upraviť jeho denná dávka. Rovnako u starších pacientov je vzhľadom na fyziologické znižovanie funkcie obličiek nutná úprava dennej dávky.

Pri klírense kreatinínu vyššom než 35 ml/min sa atenolol nekumuluje. Keď klírens kreatinínu klesne pod 30 ml/min, maximálne plazmatické koncentrácie sa významne zvyšujú.

Odporúčané dávkovanie pri poruche funkcie obličiek a u starších pacientov:

klírens kreatinínu 15 - 35 ml/min: maximálna dávka 50 mg denne;

klírens kreatinínu < 15 ml/min: maximálna dávka 25 mg denne.

Liečba hypertenzie u starších pacientov a u chorých s poruchou funkcie obličiek sa vždy má začať dávkou 25 mg atenololu 1-krát denne.

Hemodialyzovaní pacienti užívajú 25 mg alebo 50 mg po každej hemodialýze.

U chorých s renálnou nedostatočnosťou sa odporúča monitorovať renálne funkcie (kreatinín, urea, klírens kreatinínu) v intervaloch 4 - 8 týždňov.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Dávkovanie pri insuficiencii pečene: Vek ani hepatálna insuficiencia nemení výrazným spôsobom farmakokinetické vlastnosti atenololu. Má nulový vplyv na pečenevý cytochróm P-450.

Pediatrická populácia

Pre nedostatok skúseností sa neodporúča podávať liek deťom.

Spôsob podávania

Tablety sa užívajú najlepšie pred jedlom, nerozhryznuté a zapíjajú sa dostatočným množstvom tekutiny.

Maximálna denná dávka 200 mg atenololu sa nemá prekročiť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na atenolol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.,
- bradykardia,
- AV – blok II. a III. stupňa,
- sick sínus syndróm,

- SA blokáda,
- kardiogénny šok,
- manifestné zlyhanie srdca,
- tepová frekvencia < 50 ml/min pred začatím terapie,
- hypotenzia,
- metabolická acidóza,
- závažné poruchy periférnej arteriálnej cirkulácie,
- neliečený feochromocytóm,
- akútny astmatický záchvat
- nekontrolované srdcové zlyhávanie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dôkladné zváženie pomeru rizika a prospechu liečby je potrebné u pacientov s nedostatočne kompenzovaným, resp. rozkolísaným diabetom, pri sklone k bronchiálnej hyperaktivite, pri hladovke, u pacientov so zníženou funkciou obličiek, u pacientov s feochromocytómom (nutná je predchádzajúca blokáda alfareceptorov). U pacientov s myasténiou gravis sa môžu zhoršiť príznaky ochorenia. U pacientov so psoriázou v osobnej alebo rodinnej anamnéze je potrebné pred nasadením prípravku dôkladne zvážiť riziká. Opatrnosť je nevyhnutná u pacientov s depresiou.

Anestézia a chirurgia: Použitie anestetík a atenololu sa má vykonávať s opatrnosťou (pozri časť 4.5). Nie je vhodné nasadzovať atenolol pred operáciou, najmä u chorých s ICHS či hypertenziou. Pri prípadnom vysadení interval medzi poslednou dávkou a anestéziou musí byť aspoň 48 hodín. Atenolol je kompetitívny inhibítor agonistov betareceptorov a ich účinku na srdce. Inhibíciu môže zrušiť podanie látok typu dobutamín, izoprenalín. Manifestáciu zvýšeného tonusu vagu (bradykardia, hypotenzia) možno korigovať atropínom (1 - 2 mg i.v.).

Diabetes a hypoglykémia: Atenolol môže maskovať príznaky hypoglykémie, najmä tachykardiu. Betablokátory môžu ďalej zvyšovať riziko závažnej hypoglykémie, ak sa používajú súbežne s derivátmi sulfonylurey. Diabetickí pacienti majú byť poučení, aby pozorne sledovali hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.5).

Oštručná choroba dýchacích ciest a astma bronchiale: Hoci kardioselektívne (beta1) blokátory beta-adrenoreceptorov môžu mať nižší účinok na funkciu pľúc ako neselektívne blokátory beta-adrenoreceptorov, má sa použitiu všetkých beta-adrenoreceptorových liekov u pacientov s reverzibilnou obštručnou chorobou dýchacích ciest vyhnúť, ak nie sú nevyhnutné dôvody na ich použitie. Ak takéto dôvody existujú, atenolol sa má užívať s opatrnosťou. Začína sa dávkou 50 mg denne.

U pacientov s astmou sa občas môže vyskytnúť zvýšenie rezistencie dýchacích ciest, ktoré sa dá zvyčajne zvrátiť užívaním bežnej dávky bronchodilatancií, ako je salbutamol alebo izoprenalín.

V dôsledku svojho farmakologického pôsobenia atenolol znižuje srdcovú frekvenciu. Ak sa v zriedkavých prípadoch u liečeného pacienta objavia príznaky zníženej srdcovej frekvencie, má sa zvážiť zníženie dávky.

Ischemická choroba srdca: Liečba atenololom nemá byť u pacientov s ischemickou chorobou srdca náhle prerušená. Náhle prerušenie liečby betablokátormi môže u pacientov s ischemickou chorobou srdca vyvolať alebo zhoršiť angínu pectoris. Ojedinele sa vyskytol i vznik infarktu myokardu. Pacientov s ICHS preto treba varovať pred náhlým vysadením atenololu bez vedomia lekára. I pri absencii zjavnej angíny pectoris je vhodné sledovať chorého v období pozvoľného vysadzovania lieku. Ak sa objavia symptómy z náhleho vysadzovania, liek sa musí nasadiť znova.

Zlyhanie srdca: Atenolol je kontraindikovaný pri manifestnom zlyhaní srdca. U chorých bez známk zlyhania srdca, ktorí ho však už prekonali, možno atenolol podávať opatrne za dôkladnej kontroly stavu. Pri prípadnom objavení sa známk zlyhania srdca sú liekom voľby diuretiká a vysadenie atenololu. U pacientov so zníženou funkciou iba ľavej komory srdca ho možno opatrne podávať.

U pacientov s nízkou kardiálnou rezervou je potrebná opatrnosť.

Atenolol môže zvýšiť počet a trvanie anginózných záchvatov u pacientov s Prinzmetalovou angínou, pretože nezabraňuje vazokonstrikcii koronárnych tepien sprostredkovanej alfa-receptormi. Atenolol by sa nemal podávať pacientom s Prinzmetalovou angínou pectoris.

Atenolol je blokátor beta-1 selektívneho beta-adrenoreceptora, preto pri zvážení jeho použitia musí byť vykonaná maximálna opatrnosť.

Hoci je kontraindikovaný pri závažných poruchách periférnej arteriálnej cirkulácie (pozri časť 4.3), môže tiež zhoršiť menej závažné poruchy periférnej arteriálnej cirkulácie.

Vzhľadom na jeho negatívny účinok na dĺžku vedenia vzruchu sa vyžaduje opatrnosť, ak sa podáva pacientom s poruchou vedenia vzruchu prvého stupňa.

Tyreotoxikóza: Blokáda beta₁-receptorov môže maskovať klinické príznaky hypertyreózy (tachykardie). Vysadenie betablokátorov môže spôsobiť opak. Preto pacienti so suspektnou tyreotoxikózou, ktorým vysadili atenolol, sa musia dôkladne sledovať. Atenolol môže maskovať príznaky tyreotoxikózy.

Ak sa atenolol podáva pacientom s anamnézou anafylaktickej reakcie na určité alergény, môže zvýšiť závažnosť priebehu reakcie na tieto alergény. Títo pacienti nemusia reagovať na obvyklé dávky adrenalínu, podávaného v liečbe alergických reakcií.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užitie s xantínmi (aminofilín, teofylín) vedie k vzájomnej inhibícii účinku.

Srdcové glykozidy

Srdcové glykozidy v spojení s blokátormi beta-adrenoreceptorov môžu zvýšiť čas atrioventrikulárneho vedenia.

Klonidín

Blokátory beta-adrenoreceptorov môžu zvýrazniť rebound fenomén hypertenzie, ku ktorej môže dôjsť po vysadení klonidínu. Ak sa obidva lieky podávajú súbežne, musí sa ukončiť liečba blokátorom beta-adrenoreceptorov niekoľko dní pred vysadením klonidínu. Pri nahrádzaní klonidínu blokátorom beta-adrenoreceptorov, začiatok liečby blokátorom beta-adrenoreceptorov má nasledovať až o niekoľko dní po poslednom podaní klonidínu.

Rezerpín, alfa-metyldopa, guanfacín: Súbežné užitie atenololu môže zvýrazniť negatívny chronotropný efekt, resp. spomaliť vedenie srdcového vzruchu.

Blokátory kalciových kanálov

Kombinované užívanie blokátorov beta-adrenoreceptorov a blokátorov kalciového kanála s negatívnym inotropným účinkom, napr. verapamilu, diltiazemu, môže viesť k zvýšeniu týchto účinkov, a to predovšetkým u pacientov s poruchou komorovej funkcie a/alebo abnormalitami sinoatriálneho alebo atrioventrikulárneho vedenia. Môže to viesť k závažnej hypotenzii, bradykardii a srdcovému zlyhaniu. Ani blokátor beta-adrenoreceptorov, ani blokátor kalciového kanála, sa nemá podávať intravenózne skôr ako za 48 hodín po vysadení jedného z nich.

Dihydropyridíny

Súbežná liečba s dihydropyridínmi, napr. nifedipínom môže zvýšiť riziko hypotenzie a u pacientov s latentnou kardiálnou insuficienciou sa môže vyskytnúť srdcové zlyhanie.

Antiarytmiká I. triedy

Pri predpisovaní blokátorov beta-adrenoreceptorov s antiarytmikami I. triedy, ako sú dizopyramid, amiodarón a chinidín sa vyžaduje opatrnosť.

Počas terapie atenololom sa nemajú používať antiarytmiká.

Sympatomimetiká

Súbežné užívanie sympatomimetík, napr. adrenalínu, môže znížiť účinok blokátorov beta-adrenoreceptorov.

Lieky inhibujúce prostaglandín syntetázu

Súbežné užívanie liekov inhibujúcich prostaglandín syntetázu, napr. ibuprofenu alebo indometacínu, môže znížiť hypotenzný účinok blokátorov beta-adrenoreceptorov.

Inzulín a perorálne antidiabetiká

Súbežné podávanie inzulínu a perorálnych antidiabetík môže viesť k zintenzívneniu účinkov týchto liekov na zníženie hladiny cukru v krvi. Súbežné užívanie betablokátorov s derivátmi sulfonylurey môže zvýšiť riziko závažnej hypoglykémie. Príznaky hypoglykémie, najmä tachykardia, môžu byť maskované (pozri časť 4.4).

Anestetiká

Pri užívaní anestetík s atenololom sa musí postupovať s opatrnosťou. Môže nastať sumácia negatívne inotropného efektu atenololu a celkových anestetík.

Anesteziológ musí byť vždy informovaný o liečbe atenololom a ak je to možné, má zvážiť výber anestetika s nízkou negatívnou inotropnou aktivitou. Užitie blokátorov beta-adrenoreceptorov s anestetikami môže viesť k zoslabeniu reflexu tachykardie a zvýšeniu rizika hypotenzie. Anestetikám vyvolávajúcim myokardiálnu depresiu sa je lepšie vyhnúť (pozri časť 4.4)

Ostatné antihypertenzíva

Antiadrenergé látky môžu zvýšiť účinok atenololu na zníženie tlaku krvi.

Nedepolarizujúce myorelaxanciá (pankuronium, tubokurárín)

Neuromuskulárna blokáda môže byť zosilnená betablokátormi.

Pri kombinácii atenololu s IMAO (izokarboxazid, tranlylcypromín) hrozí nebezpečenstvo ťažkej hypertenzie (s výnimkou IMAO B).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Fertilné a reprodukčné štúdie: Účinok atenololu na fertilitu sa sledoval na potkanoch oboch pohlaví. Pri dávkach presahujúcich stonásobok odporučených humánnych dávok nebolo dokázané negatívne ovplyvnenie fertility.

Gravidita

Atenolol prechádza placentárnou bariérou a v pupočníkovej krvi dosahuje približne rovnaké koncentrácie ako v krvi matky. Neboli vykonané žiadne štúdie s použitím atenololu v prvom trimestri gravidity a nemožno vylúčiť poškodenie plodu.

Atenolol bol použitý za prísneho sledovania na liečbu hypertenzie v treťom trimestri gravidity. Beta-blokátory znižujú placentárnu perfúziu, čo môže viesť k vnútromaternicovému úmrtiu plodu, nedostatočnému vývinu a predčasnému pôrodu.

Podávanie atenololu gravidným na liečbu ľahkej a stredne závažnej hypertenzie bolo spojené s retardáciou intrauterinného rastu.

Vzhľadom na možnosť výskytu bradykardie, hypotenzie, hypoglykémie a útlmu dýchania (neonatálna asfyxia) u plodu a novorodencov, sa terapia atenololom musí prerušiť 48 - 72 hodín pred predpokladaným termínom pôrodu. Pokiaľ toto opatrenie nie je možné, 48 - 72 hodín po pôrode je nutné dôkladne sledovať novorodenca.

U žien ktoré sú gravidné alebo môžu otehotnieť sa má zvážiť predpokladaný prínos oproti možným rizikám, obzvlášť v prvom a druhom trimestri.

Dojčenie

Atenolol sa významne kumuluje v materskom mlieku a dosahuje 1,5 - 6,8-krát vyššiu koncentráciu ako v plazme matky. Napriek tomu, že množstvo účinnej látky v materskom mlieku je malé, dojča musí byť sledované pre možný betablokujúci efekt. Ak sa atenolol podáva dojčiacim ženám, je potrebná opatrnosť. Vyššiemu riziku nežiaducich účinkov sú vystavení nezrelí novorodenci a novorodenci s renálnou poruchou.

Na základe uvedených dôvodov je nutné posúdiť riziko a prospech liečby.

4.7 Ovplyvnenie schopností viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Je nepravdepodobné, že užívanie atenololu môže viesť k zhoršeniu schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Príležitostne sa môže objaviť závrat alebo únava.

Toto platí vo zvýšenej miere pri začatí terapie, pri zmene farmakoterapie alebo v kombinácii s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Atenolol sa dobre znáša. Väčšina nežiaducich účinkov má mierny a prechodný charakter. Najmä na začiatku terapie môžu príležitostne vzniknúť poruchy CNS, ako napr. depresia. Príležitostne môžu vzniknúť prechodné poruchy gastrointestinálneho traktu (nauzea, obštipácia, hnačka) alebo kožné reakcie (sčervenanie, svrbenie), či potenie.

Bolo pozorované zhoršenie ťažkostí u chorých s claudicatio intermittens alebo s Raynaudovým syndrómom.

Frekvencie nežiaducich udalostí sú zoradené nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

purpura, zriedkavo sa môže objaviť trombocytopenia

Poruchy metabolizmu a výživy

Zriedkavé: manifestácia latentného diabetu, zhoršená kompenzácia diabetu, prípadne zastavenie niektorých príznakov hypoglykémie (napr. tachykardie).

Psychické poruchy

Menej časté: zmätenosť, zmeny nálady, nočné mory, psychózy, halucinácie, porucha spánku

Poruchy nervového systému

Menej časté: závrat, bolesť hlavy, parestézia

Poruchy oka

Menej časté: poruchy videnia

Zriedkavé: suché oči, konjunktivitída

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: bradykardia, srdcové zlyhávanie, srdcová blokáda

Zriedkavé: výraznejší pokles tlaku krvi, zníženie srdcovej frekvencie, poruchy atrioventrikulárneho prevodu vzruchu a zvýraznenie slabosti srdcového svalu

Poruchy ciev

Menej časté: posturálna hypotenzia (môže byť spojená so synkopou), intermitentná klaudikácia Raynaudov fenomén

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Neznáme: bronchospazmus

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavé: suchosť v ústach
Neznáme: gastrointestinálne ťažkosti

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: hepatotoxicita, intrahepatálna cholestáza

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: kožná vyrážka
Veľmi zriedkavé: psoriaziformná dermatitída, exacerbácia psoriázy

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zriedkavé: svalová slabosť alebo svalové kŕče
Neznáme: syndróm podobný lupusu

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Neznáme: impotencia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: únava, studené končatiny

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Neznáme: zvýšenie sérových transamináz, pozitívne antinukleárne protilátky (ANA)

Ak vyššie uvedené reakcie nepriaznivo ovplyvňujú zdravie pacienta, má sa zväžiť vysadenie lieku.

V štúdií ISIS-1 zahŕňajúcej viac ako 16 000 pacientov, z ktorých viac ako 8 000 sa liečilo atenololom, sa perorálna liečba prerušila alebo sa znížila jeho dávka najčastejšie z nasledujúcich príčin: hypotenzia/bradykardia (14,5 %), zlyhanie srdca (2,9 %), AV blok II. alebo III. stupňa (1,7 %), bronchospazmus (0,62 %), kardiogénny šok (0,44 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Symptomatika intoxikácie atenololom je závislá predovšetkým od východiskového stavu kardiovaskulárneho systému. Pri manifestnej srdcovej insuficiencii už nízke dávky spôsobujú zhoršenie kardiálnej situácie. Prípád predávkovania s letálnym koncom bol zaznamenaný po užití 10 g atenololu v jednej dávke. Intoxikácie popísané po 5 g dávke atenololu nevedli k úmrtiam pacientov. V klinickom obraze prevažujú (v závislosti od závažnosti intoxikácie) kardiovaskulárne príznaky a príznaky CNS. Ide o únavu, poruchy vedomia, mydriázu, ojedinele generalizované kŕče, ďalej hypotenziu, akútnu srdcovú nedostatočnosť, bronchospazmus, bradykardiu až asystóliu a základné známky kardiálneho šoku. V EKG obraze je často supraventrikulárny, resp. ventrikulárny náhradný rytmus.

Liečba

Základná liečba má zahŕňať: starostlivé sledovanie, liečbu na jednotke intenzívnej starostlivosti, výplach žalúdka, podávanie aktívneho uhlia a preháňadla na prevenciu absorpcie liekov stále prítomných v gastrointestinálnom trakte, použitie plazmy alebo jej náhrad na liečbu hypotenzie a šoku. Má sa zväžiť hemodialýza alebo hemoperfúzia. Vitálne funkcie musia byť monitorované, resp. korigované.

Závažná bradykardia môže byť kontrolovaná intravenóznym atropínom 1 – 2 mg a/alebo kardiostimulátorom. Ak je to potrebné, môže nasledovať intravenózna bolusová dávka glukagónu

10 mg. Podľa potreby je možné podanie glukagónu opakovať alebo pokračovať v intravenózne infúzii glukagónu v dávke 1-10 mg/hod v závislosti od odozvy. Ak nemá podanie glukagónu odozvu alebo ak glukagón nie je k dispozícii, je možné podať stimulátor beta-adrenoreceptorov, ako napr. dobutamín v intravenózne infúzii v dávke 2,5 až 10 µg/kg/min. Dobutamín sa môže vzhľadom k svojmu pozitívnemu inotropnému účinku taktiež použiť na liečbu hypotenzie a akútnej srdcovej nedostatočnosti. Je však pravdepodobné, že tieto dávky nebudú dostatočné na odstránenie kardiálnych účinkov beta-blokády, v prípade užitia vysokých dávok beta - blokátorov. V prípade potreby sa teda dávka dobutamínu môže zvýšiť podľa klinického stavu pacienta tak, aby sa dosiahla požadovaná odpoveď.

V liečbe bradykardie pri predávkovaní možno podať: bolus atropínu i.v. 0,5 - 2,0 mg.

Betasympatomimetiká v závislosti od telesnej hmotnosti a efektu terapie: dopamín, dobutamín, izoprenalín, orciprenalín alebo adrenalín.

Bradykardiu refraktérnu voči farmakoterapii je potrebné riešiť kardiostimuláciou.

Bronchospazmus sa obvykle dá zvládnuť pomocou bronchodilatačných liekov. Pri bronchospazme možno podať beta₂-sympatomimetiká (ako aerosól, pri nedostatočnej odpovedi aj intravenózne) alebo i.v. aminofilín.

Pri srdcovom zlyhaní sa digitalizovanému chorému môže podať diuretikum.

V prípade hypoglykémie sa podáva i.v. glukóza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: betablokátory, selektívne betablokátory, ATC kód: C07AB03.

Atenolol patrí do skupiny betablokátorov. Znižuje sympatoadrenergnú stimuláciu srdca kompetíciou s katecholamínmi prevažne na beta₁-receptoroch. Následkom toho nastáva spomalenie prenosu vzruchu v AV uzle, znižuje sa srdcová frekvencia a minútový výdaj, čo vedie k zníženiu práce srdca. Ďalej sa znižuje systolický a diastolický tlak, a to ako v pokoji, tak aj pri záťaži, nastáva inhibícia tachykardie indukovanej izoprenalínom a redukcia ortostatickej tachykardie. Kardioselektivita bola preukázaná na zdravých dobrovoľníkoch, kde atenolol nevedol k redukcii vazodilatácie vyvolanej izoprenalínom v porovnaní s propranololom v ekvivalentnej dávke. U astmatikov dávka atenololu viedla k menšiemu vzostupu rezistencie dýchacích ciest v porovnaní s propranololom a bola sprevádzaná vyšším účinkom na pokojovú tepovú frekvenciu. V porovnávej štúdií ekvipotentných orálnych dávok rôznych betablokátorov kontrolovanej placebo atenolol vykazoval signifikantne nižší pokles FEV1 než neselektívne betablokátory a na rozdiel od nich neinhiboval bronchodilatáciu vyvolanú izoprenalínom. Negatívne chronotropný účinok atenololu, spôsobený betablokadou SA uzla, predlžuje dĺžku sínusového cyklu a repolarizáciu sínusového uzla. Vodivosť v AV uzle je rovnako spomalená.

V kontrolovaných klinických štúdiách bolo preukázané zníženie tlaku krvi pretrvávajúce 24 hodín po podaní atenololu. Rovnako bol v tejto indikácii dokázaný aditívny účinok s tiazidovými diuretikami. Atenolol možno kombinovať s metyldopou, hydralazíni a prazosínom, pričom výsledné zníženie krvného tlaku bolo výraznejšie než pri použití samého atenololu. Zvyšovanie jeho dávky nad 100 mg/deň nevedie k zvýrazneniu antihypertenzného účinku. Mechanizmus antihypertenzívneho pôsobenia betablokátorov nie je celkom objasnený. Možné mechanizmy zahŕňajú: 1. kompetitívny antagonizmus proti katecholamínom na periférnych adrenergných receptoroch vedúci k zníženiu srdcového výdaja; 2. centrálny účinok vedúci k zníženiu sympatickej aktivity na periférii; 3. zníženie aktivity renínu. Štúdie nepreukázali zníženie antihypertenzívneho účinku pri dlhodobom podávaní atenololu.

Blokádou pozitívne ino- a chronotropného účinku katecholamínu a znížením tlaku krvi atenolol znižuje spotrebu kyslíka v myokarde, čo je výhodné pre dlhodobú liečbu chorých s angínou pectoris. Na druhej strane však atenolol spotrebu kyslíka môže zvýšiť, a to tak, že predlžuje dĺžku svalových vlákien v oblasti ľavej komory a zvyšuje endiastolický tlak. Toto platí najmä pre chorých so srdcovým zlyhaním.

V multicentrickej štúdií ISIS-1, zahŕňajúcej viac ako 16 000 pacientov so suspektným infarktom myokardu, boli pacienti randomizovaní do dvoch skupín. Jedna skupina (viac ako 8 000 chorých) sa liečila klasickou terapiou a atenololom, druhá skupina iba klasickou terapiou. Z podávania atenololu boli vylúčení chorí so srdcovou frekvenciou < 50 tepov/min alebo systolickým tlakom < 100 mm Hg, alebo pacienti s inými kontraindikáciami pre podávanie betablokátorov. Liečba sa začala v priemere 5,0 +/- 2,7 hodín po nástupe stenokardií, u 38 % pacientov do 4 hodín. Skupina liečená atenololom začínala i.v. aplikáciou, p.o. podávanie nasledovalo 15 minút po i.v. aplikácii 50 mg dávkou atenololu, po 12 hodinách ďalších 50 mg. Druhý až siedmy deň pacienti užívali 1-krát 100 mg alebo 2-krát 50 mg denne. Počet úmrtí v období 0. - 7. deň bol v skupine liečenej atenololom signifikantne nižší (3,89 %) oproti kontrolnej skupine (4,5 %). Najvýraznejší bol tento rozdiel 0. - 1. deň.

Mechanizmus, ktorým atenolol znižuje mortalitu týchto pacientov, nie je objasnený. Ďalším pozitívnym efektom podávania atenololu je napr. zníženie počtu komorových extrasystolí, zníženie frekvencie a intenzity stenokardií a menšia elevácia srdcových enzýmov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnej aplikácii atenololu sa z gastrointestinálneho traktu resorbuje asi 50 % podaného množstva. Nepodlieha first-pass-efektu, a preto jeho systémová dostupnosť je rovnako približne 50 %. Signifikantný betablokujúci efekt atenololu (vyjadrený redukciou záťažovej tachykardie) je zrejmy hodinu po orálnom užití jednotlivej dávky. Maximálny efekt a maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu po 2 - 4 hodinách, efekt pretrváva minimálne 24 hodín. Atenolol sa viaže v 3 % na plazmatické bielkoviny. Podlieha metabolizácii len vo veľmi malej miere. Nevznikajú žiadne klinicky významné metabolity. 90 % vstrebaného atenololu sa vylúči v nezmenenej forme obličkami v priebehu 48 hodín. Eliminačný polčas je 6 - 8 hodín.

5.3 Preklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita pri zvieratách. Na základe štúdií akútnej toxicity bola stanovená LD₅₀ pri potkanovi p.o. >3 000, i.v. 50 - 60, pri myši p.o. >2 000, i.v. 100 a pri králikovi i.v. >50 (vždy na mg/kg telesnej hmotnosti).

Chronická toxicita pri zvieratách. Štúdie s perorálne podávaným atenololom preukázali vakuolizáciu epitelových buniek Brunnerových žliaz v duodéne pri psoch oboch pohlaví pri dávkach 15 mg/kg/deň, čo je asi 7,5-krát viac ako odporúčaná dávka u človeka, preukázaná zvýšená incidencia arteriálnej degenerácie srdca. Toto však nebolo preukázané pri dávkovaní 150 mg/kg/deň.

Vyšetrenie kancerogenity: Dve dlhodobé štúdie na potkanoch (18 a 24 mesiacov) a jedna 18- mesačná štúdia na myšiach, kde bol podávaný 150-násobok humánnej odporúčanej antihypertenzívnej dávky, nepreukázali kancerogénny potenciál atenololu.

Vyšetrenie mutagenity: Podobné štúdie z hľadiska mutagenity sa neuskutočnili. Výsledky dosiaľ vykonaných *in vivo* testov sú jednoznačne negatívne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
ťažký zásaditý uhličitan horečnatý
kukuričný škrob
nátriumlaurylsulfát
želatína
magnéziumstearát
hypromelóza

oxid titaničitý (E 171)
glycerol 85 %

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/PVC/PVDC blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 20 alebo 50 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Atenobene 50 mg: 58/0706/95-S
Atenobene 100 mg: 58/0131/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. novembra 1995
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. októbra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026