

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ATENOLOL PLIVA 50 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg atenolola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Atenolol Pliva 50 mg tablete so bele do sivkaste, enobarvne ali marmorirane, zaobljene tablete, premera 8 mm, z zarezo na eni strani in vtisnjenim P na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI DEL

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija, angina pektoris, srčne aritmije, miokardni infarkt (zgodnje zdravljenje v akutni fazi).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Peroralna aplikacija.

Odmerjanje je treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej. Začetni odmerek mora biti najmanjši možen. Priporočila so sledeča.

Odrasli

Hipertenzija

Ena tableta dnevno. Večini bolnikov zadostuje enkratni peroralni odmerek 100 mg dnevno. Nekaterim bolnikom zadostuje enkratni dnevni odmerek 50 mg. Optimalen učinek se pojavi po enem do dveh tednih zdravljenja. Nadaljnje znižanje krvnega tlaka se lahko doseže s sočasno uporabo drugih antihipertenzivnih zdravil, npr. diuretikov.

Angina pektoris

Večini bolnikov z angino pektoris zadostuje peroralni odmerek 100 mg enkrat dnevno ali 50 mg dvakrat dnevno. S povečevanjem odmerka se naajverjetneje ne doseže dodatnega učinka.

Aritmije

Priporočen vzdrževalni odmerek je 50–100 mg dnevno v enkratnem odmerku.

Miokardni infarkt

Pri bolnikih, ki so primerni za intravensko aplikacijo antagonistov β receptorjev in so hospitalizirani v roku 12 ur po pojavu bolečin v prsih, je potrebno atenolol aplicirati s počasno intravensko injekcijo (5–10 minut; 1 mg/minuto), čemur 15 minut kasneje sledi peroralna aplikacija 50 mg atenolola (pod pogojem, da med intravenskim odmerjanjem ni prišlo do

neželenih učinkov). Nato sledi naslednjih 50 mg 12 ur po intravenski aplikaciji, nato pa po 12 urah še 100 mg enkrat dnevno. Če se pojavi bradikardija in/ali hipotenzija, zaradi katerih je potrebno ukrepati, ali katerikoli drugi neželeni učinek, je potrebno zdravljenje z atenololom prekiniti.

Starostniki

Lahko so potrebni manjši odmerki, še zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic.

Otroci

Izkušenj z atenololom pri otrocih ni, zato se njegova uporaba pri njih ne priporoča.

Okvara ledvic

Atenolol se izloča preko ledvic, zato je potrebno bolnikom s hudo okvaro ledvic prilagoditi odmere.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina, večjim od 0,58 ml/s/1,73 m² (normalni obseg je 1,67–2,50 ml/s/1,73 m²), ne pride do pomembnega kopičenja atenolola v telesu.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina 0,25–0,58 ml/s/1,73 m² (kar ustreza vrednosti serumskega kreatinina 300–600 µmol/l) je potrebno uporabiti peroralni odmerek 50 mg dnevno in intravenski odmerek 10 mg enkrat na dva dni.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina, manjšim od 0,25 ml/s/1,73 m² (kar ustreza vrednostim serumskega kreatinina nad 600 µmol/l), je potrebno uporabiti peroralni odmerek 25 mg dnevno ali 50 mg vsak drugi dan in intravenski odmerek 10 mg enkrat na vsake štiri dni.

Bolniki na hemodializi morajo prejeti 50 mg peroralno po vsaki dializi. Zdravilo je potrebno aplicirati v bolnišnici, saj lahko aplikaciji sledi izrazit padec krvnega tlaka.

4.3 Kontraindikacije

Atenolola se, tako kot druge antagoniste β, ne sme uporabljati pri bolnikih:

- preobčutljivost za atenolol ali katerikoli pomožno snov,
- s kardiogenim šokom,
- z nenadzorovanim srčnim popuščanjem,
- s sindromom bolnega sinusnega vozla,
- z atrioventrikularnim blokom II. in III. stopnje,
- z nezdravljenim feokromocitomom,
- z metabolno acidozo,
- z bradikardijo,
- s hipotenzijo,
- z resnimi motnjami perifernega arterijskega krvnega obtoka.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenja z atenololom ne smemo naglo prekiniti. Odmerek je potrebno zmanjševati postopoma, na 7 do 14 dni. Bolnike je potrebno v tem času spremljati, še zlasti bolnike z ishemično boleznijo srca.

Ob načrtovani operaciji in odločitvi za prekinitve zdravljenja z antagonistom β receptorjev je potrebno zdravljenje prekiniti vsaj 24 ur pred operacijo. Pri vsakem bolniku je potrebna ocena morebitnih koristi in tveganja ob prekinitvi zdravljenja z antagonistom β receptorjev. Ob

nadaljevanju zdravljenja je potrebno izbrati anestetik z majhnim negativnim inotropnim učinkom, s čimer se zmanjša tveganje za depresijo miokarda. Za preprečevanje vagalnih reakcij se lahko intravensko aplicira atropin.

Čeprav je atenolol pri bolnikih z nezdravljenim srčnim popuščanjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3), pa se lahko uporablja pri bolnikih z zdravljenim srčnim popuščanjem. Pri bolnikih s slabo srčno rezervo je potrebna previdnost. Atenolol lahko zaradi nezavirane, preko receptorjev alfa posredovane vazokonstrikcije koronarnih arterij, zveča število in podaljša trajanje napadov angine pectoris pri bolnikih s Prinzmetalovo angino. Atenolol je selektivni antagonist β_1 -receptorjev, zato se lahko uporablja, vendar pa je pri tem potrebna posebna previdnost.

Čeprav je atenolol kontraindiciran le pri bolnikih z resnimi motnjami perifernega arterijskega krvnega obtoka (glejte poglavje 4.3), pa lahko poslabša tudi manj resne motnje perifernega arterijskega krvnega obtoka.

Zaradi negativnega vpliva na čas prevajanja v srcu je potrebna previdnost pri bolnikih s srčnim blokom I. stopnje.

Atenolol lahko prikrije tudi simptome hipoglikemije, zlasti tahikardijo.

Atenolol lahko prikrije znake tirotoksikoze.

Atenolol zaradi svojega farmakološkega delovanja zmanjša srčno frekvenco. Odmerek zdravila se lahko zmanjša v redkih primerih, ko se pri zdravljenem bolniku pojavijo simptomi, ki bi lahko bili posledica zmanjšane frekvence srca in ko število srčnih utripov pade na manj kot 50 utripov na minuto v mirovanju.

Atenolol lahko pri bolnikih z anafilaktično reakcijo na nekatere alergene v anamnezi okrepi reakcijo na te alergene. Bolniki so lahko neodzivni na običajne odmerke adrenalina, ki se aplicirajo ob takih alergičnih reakcijah.

Atenolol lahko povzroči preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom in urtikarijo.

Pri starostnikih je potrebna previdnost, zdravljenje pa se mora pričeti z manjšimi odmerki (glejte poglavje 4.2).

Ker se atenolol izloča preko ledvic, je potrebno pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina pod $0,58 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) zmanjšati odmerke.

Čeprav so antagonisti β_1 receptorjev kardioselektivni in imajo manjši vpliv na delovanje pljuč kot neselektivni betaadrenergični antagonisti, pa se kljub temu odsvetujejo pri bolnikih z reverzibilnimi, obstruktivnimi boleznimi pljuč, razen v primerih, ko obstajajo pomembni klinični razlogi za njihovo uporabo. V takih primerih se lahko atenolol uporabi z ustrezno previdnostjo. Pri bolnikih z astmo se lahko včasih pojavi povečana obstrukcija dihal, ki je ob uporabi običajnih bronhodilatatorjev, kot sta salbutamol in izoprenalin, navadno reverzibilna.

Tako kot pri ostalih antagonistih β receptorjev je potrebno tudi atenololu pri bolnikih s feokromocitomom sočasno dodati alfaadrenergični antagonist.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba betaadrenergičnih antagonistov in kalcijevih antagonistov z negativnim inotropnim učinkom (npr. verapamil in diltiazem) lahko okrepi te učinke, še zlasti pri bolnikih z motnjami v delovanju prekatov in/ali motnjami sinuatrialnega ali atrioventrikularnega prevajanja. To lahko povzroči hudo hipotenzijo, bradikardijo in srčno popuščanje. Betaadrenergični antagonist se lahko intravensko aplicira šele 48 ur po končanem zdravljenju s kalcijevim antagonistom.

Sočasno zdravljenje z dihidropiridini (npr. nifedipinom) lahko zveča tveganje za hipotenzijo, pri bolnikih z latentno srčno insuficienco pa se lahko pojavi srčna odpoved.

Pri sočasni uporabi z antagonistami β receptorjev lahko glikozidi digitalisa podaljšajo čas atrioventrikularnega prevajanja.

Betaadrenergični antagonisti lahko okrepijo hipertenzijo, ki se lahko pojavi po prekinitvi zdravljenja s klonidinom. Ob sočasnem zdravljenju je potrebno zdravljenje z atenololom prekiniti nekaj dni pred prekinitvijo zdravljenja s klonidinom. Ob zamenjavi klonidina z betaadrenergičnimi antagonisti je potrebno med prekinitvijo zdravljenja s klonidinom in začetkom zdravljenja z betaadrenergičnimi antagonisti nekaj dni počakati.

Antiaritmiki I. razreda (npr. dizopiramid) in amiodaron lahko okrepijo vpliv na čas prevajanja v atriju in inducirajo negativni inotropni učinek.

Sočasna uporaba simpatikomimetikov (npr. adrenalina) lahko povzroči učinke, nasprotno delovanju betaadrenergičnih antagonistov.

Sočasna uporaba insulina in peroralnih antidiabetikov lahko dodatno zmanjša koncentracijo glukoze v krvi. Atenolol lahko prikrije znake hipoglikemije, zlasti tahikardijo (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo sintezo prostaglandinov (npr. ibuprofen in indometacin), lahko zmanjša hipotenzivni učinek betaadrenergičnih antagonistov.

Pri sočasni uporabi anestetikov in atenolola je potrebna previdnost. Anesteziologa je potrebno o tem obvestiti. Izbrati je potrebno anestetik s čim manjšim možnim negativnim inotropnim učinkom. Sočasna uporaba betaadrenergičnih antagonistov in anestetikov lahko oslabi refleksno tahikardijo in zveča tveganje za hipotenzijo. Anestetikom, ki povzročajo depresijo miokarda, se je najbolje izogniti.

4.6 Nosečnost in dojenje

Atenolol prehaja preko posteljice v popkovnično kri. Raziskav o uporabi atenolola v prvem trimesečju nosečnosti ni. Možnosti poškodbe ploda se ne da izključiti.

Atenolol so ob skrbnem nadzoru uporabljali za zdravljenje hipertenzije v tretjem trimesečju nosečnosti. Aplikacijo atenolola nosečnicam za zdravljenje blage do zmerno hipertenzije so povezali z intrauterinim zastojem rasti.

Pri ženskah, ki so noseče ali lahko zanosijo, je potrebno pri uporabi atenolola, še zlasti v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, skrbno pretehtati morebitne koristi in tveganja. Betaadrenergični antagonisti so bili v splošnem povezani z zmanjšanim pretokom krvi v posteljici, kar lahko povzroči intrauterino smrt, nedozorelost in prezgodnji porod.

Zdravilo se močno kopiči v materinem mleku, zato je pri njegovi uporabi pri doječih materah potrebna previdnost.

Novorojenčki mater, ki so ob porodu ali med dojenjem prejemale atenolol, so izpostavljeni povečanemu tveganju za hipoglikemijo in bradikardijo.

Pri predpisovanju atenolola nosečnicam ali doječim materam je potrebna previdnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Atenolol najverjetneje ne bo vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, upoštevati pa je potrebno občasen pojav omotice ali utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

Bolniki atenolol dobro prenašajo. Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih raziskavah, so običajno posledica farmakološkega delovanja atenolola.

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih, ki so navedeni po posameznih organskih sistemih in pogostnosti.

Pogostnost je definirana kot:

- zelo pogosti: $\geq 1/10$;
- pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$;
- občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$;
- redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$;
- zelo redki: $< 1/10.000$, vključno s posameznimi primeri neznane pogostnosti;
- neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Srčne bolezni:

- *pogosti*: bradikardija;
- *redki*: poslabšanje srčnega popuščanja, hiter nastop srčnega bloka.

Žilne bolezni:

- *pogosti*: hladni udi;
- *redki*: položajna hipotenzija, ki je lahko povezana s sinkopo, intermitentna klavdikacija, ortostatska hipotenzija, Raynaudov sindrom.

Bolezni živčevja:

- *občasni*: omotica, glavobol, parestezija.

Psihiatrične motnje:

- *občasni*: motnje spanja – tiste, ki se lahko pojavijo tudi pri uporabi drugih zaviralcev receptorjev beta;
- *redki*: spremembe razpoloženja, nočne more, zmedenost, psihoze in halucinacije.

Bolezni prebavil:

- *pogosti*: prebavne motnje;
- *redki*: suha usta.

Preiskave:

- *občasni*: zvišanje transaminaz;
- *zelo redki*: zvišanje ravni protiteles proti celičnemu jedru (ANA) v krvi, vendar klinični pomen teh pojavov ni znan.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

- *redki*: jetrna toksičnost, vključno z intrahepatično holestazo.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

- *redki*: purpura, trombocitopenija.

Bolezni kože in podkožja

- *redki*: alopecija, kožne reakcije, podobne luskavici, poslabšanje luskavice, kožni izpuščaji;
- *neznana pogostnost*: preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom in urtikarijo.

Motnje reprodukcije in dojk:

- *redki*: impotenca.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

- *redki*: pri bolnikih z bronhialno astmo ali astmatičnimi težavami v anamnezi se lahko pojavi bronhospazem.

Očesne bolezni:

- *redki*: suha očesna sluznica, motnje vida.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

- *pogosti*: utrujenost.

Če katerikoli od zgoraj omenjenih neželenih učinkov po klinični oceni močno vpliva na splošno stanje bolnika, se lahko odloči za ukinitve zdravljenja s tem zdravilom.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki prevelikega odmerjanja atenolola so lahko bradikardija, hipotenzija, akutno srčno popuščanje in bronhospazem.

Splošni ukrepi naj vključujejo: skrbno spremljanje, zdravljenje na oddelku intenzivne medicine, izpiranje želodca, uporabo aktivnega oglja in laksativov za preprečevanje absorpcije učinkovine, ki se še lahko nahaja v prebavilih, uporabo plazme ali nadomestkov plazme za zdravljenje hipotenzije in šoka. Lahko se uporabi hemodializa ali hemoperfuzija.

Izrazito bradikardijo se lahko zdravi z intravensko aplikacijo 1–2 mg atropina in s srčnim spodbujevalnikom. Temu lahko, če je to potrebno, sledi intravenska aplikacija 10 mg glukagona v bolusu. Če je potrebno, lahko temu sledi intravenska infuzija glukagona s hitrostjo 1–10 mg/uro, odvisno od bolnikovega odziva. Če ni odziva ali če glukagon ni na voljo, se lahko intravensko infundira betaadrenergični agonist, kot je dobutamin 2,5–10 µg/kg/minuto. Dobutamin se lahko zaradi svojega pozitivnega inotropnega učinka uporabi tudi za zdravljenje hipotenzije in akutnega srčnega popuščanja. Omenjeni odmerki najverjetneje ne morejo zavreti srčnih učinkov betaadrenergičnih antagonistov ob izrazito prevelikem odmerjanju. Odmerek dobutamina je zato potrebno po potrebi zvečati, da se doseže ustrezen odgovor glede na klinično stanje bolnika.

Bronhospazem se običajno lahko odpravi z uporabo bronhodilatatorjev.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta.

Oznaka ATC: C07AB03.

Atenolol je selektivni antagonist β_1 -receptorjev (deluje predvsem na β_1 -adrenergične receptorje v srcu). Selektivnost se zmanjšuje s povečevanjem odmerka.

Atenolol nima intrinzičnega simpatikomimetičnega delovanja in ne stabilizira membrane. Tako kot drugi betaadrenergični blokatorji ima tudi atenolol negativen inotropni učinek (zato je kontraindiciran pri bolnikih z nezdravljenim srčnim popuščanjem).

Tako kot pri drugih betaadrenergičnih receptorjih je tudi način delovanja atenolola pri zdravljenju hipertenzije neznan. Simptome angine pectoris najverjetneje zmanjša ali odpravi vpliv atenolola na zmanjšanje srčne frekvence in kontraktilnosti.

S(-)-atenolol z morebitnimi dodatnimi lastnosti v primerjavi z racematom najverjetneje nima drugačnih terapevtskih učinkov.

Atenolol je pri večini ras učinkovit in ga bolniki dobro prenašajo. Odziv na zdravilo pa je lahko manjši pri pripadnikih črne rase.

Atenolol po enkratnem peroralnem odmerku deluje najmanj 24 ur. Sodelovanje bolnikov spodbujata njegova dostopnost in enostavno odmerjanje. Ozek interval odmerjanja in hiter bolnikov odgovor zagotavljata hiter učinek zdravila.

Atenolol se lahko kombinira z diuretiki, drugimi antihipertenzivi in antianginoznimi zdravili (glejte poglavje 4.5). Ker deluje predvsem na betaadrenergične receptorje v srcu, se lahko previdno uporablja tudi za uspešno zdravljenje bolnikov z boleznimi dihal, ki ne prenašajo neselektivnih betaadrenergičnih antagonistov.

Zgodnja aplikacija atenolola pri akutnem miokardnem infarktu zmanjša obseg infarkta ter obolevnost in umrljivost. Manj bolnikov z grozečim infarktom doživi dejanski infarkt, zmanjša se incidenca ventrikularnih aritmij, izrazito zmanjšanje bolečine pa lahko zmanjša potrebo po opiatnih analgetikih. Zmanjša se zgodnja umrljivost. Atenolol predstavlja dodatek k standardnemu zdravljenju koronarnih bolnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija iz prebavil po peroralni aplikaciji je dosledna, vendar nepopolna (približno 40–50 %), največje koncentracije v plazmi pa doseže 2–4 ure po aplikaciji. Ravni atenolola v krvi so predvidljive. Njihova variabilnost je majhna.

Porazdelitev

Zaradi slabe topnosti v lipidih se atenolol slabo porazdeljuje v tkiva. Njegova koncentracija v možganih je majhna. Na beljakovine plazme se veže le malo atenolola (približno 3 %).

Presnova

V jetrih se presnovi le malo atenolola in več kot 90 % absorbiranega atenolola nemoteno prispe v centralni krvni obtok.

Izločanje

Razpolovni čas v plazmi je približno 6 ur, lahko pa se podaljša pri okvari ledvic, saj so ledvice glavni organ izločanja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mutagenost in karcinogenost

Vse raziskave, ki so bile izpeljane na atenololu, tako *in vitro* kot tudi *in vivo*, niso pokazale mutagenega delovanja.

Dolgotrajajoče raziskave na podganah in miših niso pokazale tumorigeničnega potenciala atenolola.

Toksični učinek na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja, ki so bile izvajane na podganah in kuncih, niso pokazale teratogenega učinka atenolola celo pri velikih odmerkih, ki so povzročili embriotoksičen učinek pri podganah.

Predklinični podatki niso odkrili škodljivega vpliva na rodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi:

- mikrokristalna celuloza (E436)
- karbomeri
- natrijev karmelozat (E466)
- natrijev lavrilsulfat
- kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
- brezvoden koloidni silicijev dioksid (E551)
- smukec (553b)
- hidrogenirano rastlinsko olje (tip I)
- magnezijev stearat (E572)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Zdravilo se ne sme uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet v pretisnem omotu).

6. 6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila in ravnanje z njim

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pliva Ljubljana d.o.o.
Pot k sejmišču 35
1231 Ljubljana Črnuče

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-2026/10

9. DATUM PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

06.10.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.06.2010