

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV LIJEKA

ATENOLOL Pliva
(atenolol)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: Jedna tableta ATENOLOL Pliva 50 mg sadrži 50 mg atenolola.

Aktivna supstanca: Jedna tableta ATENOLOL Pliva 100 mg sadrži 100 mg atenolola.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Liječenje hipertenzije
- Liječenje angine pektoris
- Liječenje srčanih aritmija
- Liječenje infarkta miokarda (rana i kasna intervencija u akutno fazi)

4.2. Doziranje i način primjene

Lijek se uzima oralno.

Dozu treba prilagoditi individualnim potrebama bolesnika, a liječenje se započinje s najmanjom mogućom dozom. Sljedeći navodi predstavljaju smjernice.

Odrasli

Hipertenzija

Liječenje se preporučuje započeti sa 50 mg na dan i zatim po potrebi dozu povećati na 100 mg na dan. Većina bolesnika reagira na dnevnu dozu od 100 mg, koja se daje oralno kao jednokratna doza. No, neki će bolesnici reagirati na dozu od 50 mg, koja se daje kao jednokratna dnevna doza. Potpuni će se efekat uspostaviti nakon jedne do dvije sedmice. Ako se tokom dvije sedmice ne postigne zadovoljavajuća korekcija povećanog krvnog pritiska, hipotenzivni se efekat može pojačati istovremenom primjenom ostalih antihipertenziva.

Angina pektoris

Većina bolesnika sa anginom pektoris dobro će reagirati na dozu od 100 mg, koja se daje oralno jedanput na dan, ili kao doza od 50 mg dva puta na dan. Povećavanjem doze vjerovatno se neće postići dodatna terapijska korist.

Srčane aritmije

Nakon što se uspostavi kontrola aritmija sa intravenskom primjenom atenolola, odgovarajuća oralna doza održavanja iznosi 50-100 mg na dan, a daje se kao jednokratna doza.

Infarkt miokarda

Bolesnicima koji odgovaraju na liječenje intravenskom beta-blokadom i koji se jave unutar 12 sati od pojave boli u prsima, treba davati atenolol u dozi od 5-10 mg polagano intravenskom injekcijom (1 mg/minuti), a nakon toga, otprilike 15 minuta kasnije, Atenolol Pliva u dozi od 50 mg oralno, pod uslovom da nisu nastupili neželjeni efekti od intravenske doze. Nakon 12 sati od intravenske doze treba dati dodatnih 50 mg oralno, a onda, 12 sati kasnije, 100 mg oralno, jedanput dnevno. Liječenje se nastavlja uzimanjem 100 mg Atenolola Pliva jedanput na dan. Ako nastupi bradikardija i/ili hipotenzija što iziskuje liječenje, ili bilo koji drugi nepoželjni efekat, primjenu atenolola treba obustaviti. Kasna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda: Bolesnicima koji se pojave nekoliko dana nakon infarkta preporučuje se 100 mg Atenolola Pliva oralno, kao dugotrajna profilaksa infarkta miokarda.

Starije osobe

Ponekad je starijim osobama potrebno davati niže doze lijeka, osobito bolesnicima sa oštećenom bubrežnom funkcijom.

Djeca

Nema iskustva u primjeni atenolola u djece, pa se zbog toga ne preporučuje njegova upotreba u toj dobnj grupi.

Zatajenje bubrega

S obzirom na to da se atenolol izlučuje preko bubrega, dozu treba prilagoditi u slučajevima teškog oštećenja funkcije bubrega.

U bolesnika koji imaju klirens kreatinina veći od $35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (normalni raspon iznosi $100\text{-}150 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ne dolazi do značajne akumulacije atenolola. U bolesnika s klirensom kreatinina od $15\text{-}35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (što odgovara nivou kreatinina u serumu od $300\text{-}600 \text{ mikromol/litra}$), oralna doza treba iznositi 50 mg na dan.

Za bolesnike s klirensom kreatinina od $<15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (što odgovara nivou kreatinina u serumu od $>600 \text{ mikromol/litra}$), oralna doza treba biti 25 mg na dan, ili 50 mg svaki drugi dan.

Bolesnicima na hemodijalizi treba davati oralno 50 mg nakon svake dijalize; to treba provoditi pod ljekarskim nadzorom jer može doći do izrazitog pada krvnoga pritiska.

4.3. Kontraindikacije

Atenolol se, kao i drugi beta-blokatori, ne smije koristiti u bolesnika koji boluju od neke od sljedećih bolesti ili stanja:

- kardiogeni šok,
- nekontrolisano zatajenje srca,
- sindrom bolesnog sinusnog čvora,
- srčani blok drugog ili trećeg stepena,
- neliječeni feohromocitom,
- metabolička acidoza,
- bradikardija (< 45 otkucaja u minuti),
- hipotenzija,
- poznata preosjetljivost na aktivnu supstancu u lijeku, ili na neku od pomoćnih supstanci,
- teško periferno zatajenje arterijske cirkulacije.

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Kao i u slučaju drugih beta-blokatora, Atenolol Pliva:

- se ne smije naglo prestati uzimati. Da bi se olakšalo snižavanje doziranja beta-blokatora, doze treba postepeno ukidati tokom perioda od 7-14 dana. Bolesnici se moraju pratiti tokom ukidanja dozu, posebno oni sa ishemijskom bolesti srca.
- treba obustaviti davati najmanje 24 sata prije hirurškog zahvata, kada bolesniku predstoji hirurški zahvat, a odlučeno je da se terapija beta-blokatorom prekine. Za svakog se bolesnika mora utvrditi koliki je rizik u odnosu na korist od zaustavljanja beta-blokade. Ukoliko se liječenje nastavlja, mora se odabrati anestetik s malim negativno inotropnim djelovanjem da bi se rizik od depresije miokarda smanjio na najmanju moguću mjeru. Bolesnik se može zaštititi od vagalnih reakcija intravenskom primjenom atropina.
- iako je kontraindikovano u nekontrolisanog zatajenja srca (vidi poglavlje 4.3.), može se koristiti u bolesnika čiji se znakovi zatajenja srca kontrolišu. U bolesnika čija je srčana rezerva slaba, mora se oprezno postupati.
- može povećati broj i dužinu trajanja napadaja angine u bolesnika s Prinzmetalovom anginom zbog neometane koronarne vazokonstrikcije posredstvom neblokiranih alfa receptora. Atenolol je selektivni blokator beta₁ adrenergičkih receptora; prema tome, njegova upotreba može doći u obzir, iako se pritom mora postupati s krajnjim oprezom.
- iako je kontraindikovano u teških poremećaja periferne arterijske cirkulacije (vidi poglavlje 4.3.), može također pogoršati manje teške poremećaje periferne arterijske cirkulacije.
- se mora primjenjivati s oprezom ako se daje bolesnicima sa srčanim blokom prvoga stupnja, zbog negativnog efekta na vrijeme provođenja.
- može prikrivati simptome hipoglikemije, osobito tahikardije.
- može prikrivati znakove tireotoksikoze.
- smanjiti će frekvenciju rada srca, kao rezultat njegovog farmakološkog djelovanja. U rijetkim slučajevima, kada se u liječenog bolesnika razviju simptomi koji se mogu pripisati polaganom frekvenciji rada srca, a puls padne na manje od $50\text{-}55 \text{ o/m}$ u mirovanju, doza se mora sniziti. Rijetko se javlja potreba za sniženjem doze u bolesnika koji pokazuju znake koji bi se mogli pripisati sporom srčanom ritmu.
- može izazvati težu reakciju na niz alergena, kada se daje bolesnicima koji u anamnezi imaju anafilaktičku reakciju na takve alergene. U takvih bolesnika može izostati odgovor na uobičajene doze adrenalina koje se koriste za liječenje alergijskih reakcija.
- može uzrokovati reakciju preosjetljivosti, uključujući angioedem i urtikariju.
- treba oprezno primjenjivati u starijih osoba, počinjući s manjom dozom (Vidi poglavlje 4.2.).

S obzirom na to da se atenolol izlučuje putem bubrega, doze treba smanjiti u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od $35 \text{ ml/min/1,7 m}^2$.

Iako kardioselektivni (beta₁) beta blokatori mogu imati manji efekat na funkciju pluća nego neselektivni beta blokatori, kao i svi beta blokatori, njih treba izbjegavati u bolesnika s reverzibilnom opstruktivnom bolestima dišnih puteva, osim ako ne postoje klinički razlozi koji opravdavaju na njihovu upotrebu. U slučaju kada postoje takvi razlozi, atenolol se može oprezno koristiti. No, povremeno može doći do određenog povećanja otpora disajnih puteva u astmatičnih bolesnika, a na to se može uticati uobičajenim dozama bronhodilatatora, kao što je salbutamol ili izoprenalin. U "Uputstvu o lijeku" navedeno je sljedeće upozorenje: "Ako ste ikada bolovali od astme, ne smijete uzimati ovaj lijek, osim ako prije toga niste o tim simptomima razgovarali s ljekarom koji ga propisuje". Kao i u slučaju svih drugih beta blokatora, bolesnicima s feohromocitomom treba istovremeno davati neki alfa blokator.

4.5. Interakcije sa ostalim lijekovima ili ostali oblici interakcija

Istovremena upotreba beta blokatora i antagonista kalcijevih kanala s negativnim inotropnim djelovanjem, npr. verapamila i diltiazema, može dovesti do pojačavanja tih efekata, osobito u bolesnika sa oštećenom ventrikularnom funkcijom i/ili nepravilnostima sino-atrijskog ili atrio-ventrikularnog provođenja. Posljedica toga može biti teška hipotenzija, bradikardija i zatajenje srca. Niti beta blokator niti antagonist kalcijevih kanala ne smije se davati intravenski unutar 48 sati od prestanka uzimanja onog drugoga.

Istovremena primjena s dihidropiridinima, npr. nifedipinom, može povećati rizik od hipotenzije, a u bolesnika sa latentnom srčanom insuficijencijom može nastupiti srčano zatajenje.

Glikozidi digitalisa, zajedno s beta blokatorima, mogu povećati vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja.

Beta blokatori mogu pogoršati povratnu ("rebound") hipertenziju koja može nastupiti nakon prekida uzimanja klonidina. Ako se ta dva lijeka primjenjuju istovremeno, beta blokator se mora prestati davati nekoliko dana prije ukidanja klonidina. Ako terapiju klonidinom želimo zamijeniti terapijom beta blokatorima, uvođenje beta blokatora treba odgoditi na nekoliko dana nakon što se prestane davati klonidin. (Vidi takođe uputstvo za propisivanje klonidina).

Potreban je oprez kada se beta blokator propisuje s antiaritmicima grupe I, kao što su dizopiramid i kinidin.

Istovremena upotreba simpatomimetika, npr. adrenalina, može ometati efekat beta blokatora.

Istovremena upotreba s insulinom i oralnim antidijabeticima može dovesti do pojačavanja djelovanja tih lijekova u snižavanju nivoa šećera u krvi. Simptomi hipoglikemije, osobito tahikardije, mogu biti prikriveni (Vidi poglavlje 4.4.).

Istovremena primjena lijekova koji inhibiraju sintezu prostaglandina (npr. ibuprofen i indometacin), može umanjiti hipotenzivni efekat beta blokatora.

Potreban je oprez kada se anestetici upotrebljavaju istovremeno s atenololom. Anesteziolog treba o tome biti obaviješten, a izbor anestetika treba biti sredstvo koje ima što manje negativno inotropno djelovanje. Upotreba beta blokatora s anestheticima može rezultirati slabljenjem refleksne tahikardije, te povećati rizik od hipotenzije. Najbolje je izbjegavati kardiodepresivne anestetike.

4.6. Trudnoća i dojenje

Atenolol prolazi kroz placentu i pojavljuje se u krvi pupkovine. Nisu provedena ispitivanja primjene atenolola u prvom tromjesečju, pa se mogućnost štetnog djelovanja na fetus ne može isključiti. Atenolol se upotrebljavao pod striktnim nadzorom u liječenju hipertenzije u trećem tromjesečju. Primjena atenolola u trudnica za liječenje blage do umjerene hipertenzije povezana je s retardacijom intrauterinog rasta.

Upotreba atenolola u žena koje su trudne, ili bi mogle zatrudnjeti, iziskuje procjenu očekivane koristi u odnosu na moguće rizike, posebno u prvom i drugom tromjesečju, s obzirom na to da su beta blokatori uopšteno dovedeni u vezu sa smanjenjem placentne perfuzije, što može rezultirati intrauterinom smrću, preranim i prijevremenim porođajima.

Atenolol se u značajnoj mjeri akumulira u majčinu mlijeku.

U novorođenčadi čije majke su primale atenolol pri porođaju ili tokom dojenja, može postojati rizik od hipoglikemije i bradikardije.

Treba oprezno postupati, kada se atenolol primjenjuje tokom trudnoće ili u žena koje doje.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Nije vjerovatno da će upotreba lijeka imati za posljedicu oštećenje sposobnosti bolesnika da upravljaju vozilima ili rade na strojevima. No, treba uzeti u obzir da povremeno može nastupiti vrtoglavica ili umor.

4.8. Neželjena djelovanja

Atenolol se dobro podnosi. Neželjena djelovanja koja su zabilježena u kliničkim ispitivanjima, obično se mogu pripisati farmakološkom djelovanju atenolola.



Zabilježena su sljedeća neželjena djelovanja koja su nevedene po tjelesnim sistemima.

Kardiovaskularni sistem:

bradikardija; pogoršanje zatajenja srca; ortostatska hipotenzija koja može biti povezana sa sinkopom; hladnoća ekstremiteta. U osjetljivih bolesnika: precipitacija srčanog bloka; intermitentna klaudikacija; Raynaudov fenomen.

Centralni nervni sistem:

smetenost; vrtoglavica; glavobolja; promjene raspoloženja; noćne more; psihoze i halucinacije; problemi sa spavanjem poput onih koji su zapaženi kod drugih beta blokatora.

Gastrointestinalni sistem:

suha usta; gastrointestinalni poremećaji. Povećanja nivoa transaminaza ne vidaju se često, slučajevi hepatične toksičnosti, uključujući intrahepatičnu holestazu, rijetko su zabilježeni.

Hematološki:

purpura; trombocitopenija.

Koža:

alopecija; suhe oči; kožne reakcije slične psorijazi; pogoršanje psorijaze; kožni osipi.

Neurološki:

parestezija.

Reproduktivni:

impotencija.

Respiratorni:

bronhospazam može nastupiti u bolesnika s bronhalnom astmom ili u onih koji u anamnezi imaju astmatične tegobe.

Posebna osjetila:

vizualne smetnje.

Ostali:

reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem i urtikariju; umor; zapaženo je povećanje ANA protutijela (antinuklearnih protutijela), no, nije jasna klinička relevancija toga.

Na prestanak primjene lijeka treba pomišljati ako, prema kliničkoj ocjeni, bilo koja od gornjih reakcija štetno utiče na dobrobit bolesnika.

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja mogu uključivati bradikardiju, hipotenziju, akutnu srčanu insuficijenciju i bronhospazam.

Opšte liječenje treba uključivati: striktan nadzor, liječenje na odjelu za intenzivnu njegu, primjenu ispiranja želuca, aktivnog uglja i nekog laksativa radi sprečavanja apsorpcije ostatka lijeka koji je još uvijek prisutan u gastrointestinalnom traktu, upotrebu plazme ili zamjene za plazmu za liječenje hipotenzije i šoka. U obzir može doći i primjena hemodijalize ili hemoperfuzije.

U liječenju izrazite bradikardije može se intravenski dati 1-2 mg atropina i /ili srčani elektrostimulator ("pacemaker"). Ukoliko je potrebno, nakon toga se može intravenski dati bolus doza od 10 mg glukagona. Ako je potrebno, bolus doza glukagona se može ponoviti ili se nakon toga može dati intravenska infuzija glukagona u dozi od 1-10 mg/sat, ovisno o odgovoru. Ako izostane odgovor na glukagon, ili ako glukagona nema na raspolaganju, može se dati stimulator beta adrenoreceptora, kao što je dobutamin, u dozi od 2,5 do 10 mikrograma/kg/minuti intravenskom infuzijom. Dobutamin se, zbog svojega pozitivno inotropnog efekta, može također koristiti za liječenje hipotenzije i akutne srčane insuficijencije. Ako je predoziranje bilo znatno, postoji mogućnost da te doze neće biti dovoljne za postizanje željenog efekta na srčanu funkciju.

Stoga, dozu dobutamina treba povećati kako bi se postigao potreban odgovor, prema kliničkom stanju bolesnika.

Bronhospazam se obično liječi bronhodilatatorima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska grupa

C07AB03 - Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sistem; Blokatori beta-adrenergičkih receptora; Blokatori beta-receptora; Blokatori beta-receptora, selektivni

Atenolol je kardioselektivni blokator beta₁-adrenergičnih receptora, (t.j. djeluje primarno na beta₁-adrenergičke receptore u srcu). Selektivnost se smanjuje povećavanjem doze. Atenolol je bez intrinzičkog simpatomimetskog djelovanja i djelovanja na stabilizaciju membrane, pa kao i u slučaju drugih beta blokatora, ima negativan inotropni efekat (te je zbog toga kontraindikovano u nekontrolisanog zatajenja srca).

Kao i u slučaju drugih beta blokatora, nije jasan način djelovanja atenolola u liječenju hipertenzije.



Vjerovatno zbog djelovanja na smanjenje frekvencije srčanog rada i kontraktilnosti, atenolol je efikasan u eliminisanju ili redukovanju simptoma u bolesnika s anginom.

Malo je vjerovatno da će neka dodatna pomoćna svojstva koja ima S (-) atenolol, u usporedbi s računičnom smjesom, dovesti do drugačijih terapijskih efekata.

Atenolol je djelotvoran i dobro se podnosi u većine etničkih populacija, iako odgovor može biti manji u bolesnika crne rase.

Nakon jedne oralne doze, atenolol je djelotvoran najmanje 24 sata. Lijek je prihvatljiv bolesnicima i zato što se jednostavno dozira. Uski raspon doziranja te rana reakcija bolesnika osiguravaju da se efekat lijeka brzo pokaže u pojedinim bolesnika. Atenolol je kompatibilan s diureticima, drugim hipotenzivnim sredstvima i antianginalnim lijekovima (vidi poglavlje 4.5.). S obzirom na to da djeluje primarno na beta receptore u srcu, atenolol se može, uz primjenu opreza, uspješno koristiti u liječenju bolesnika s respiratornom bolešću, koji ne mogu podnositi neselektivne beta blokatore.

Rana intervencija s atenololom kod akutnog infarkta miokarda reducira zonu infarkta, te smanjuje morbiditet i mortalitet. Manji broj bolesnika sa prijetjećim infarktom napreduje do stvarnoga infarkta; smanjuje se pojava ventrikularnih aritmija, a izrazito popuštanje boli može rezultirati smanjenom potrebom za opioidnim analgeticima. Smanjuje se rana smrtnost. Atenolol predstavlja dodatnu terapiju standardnoj koronarnoj skrbi.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon oralnog doziranja, apsorpcija atenolola je konzistentna, ali nepotpuna (oko 40-50%), kod čega se vršne koncentracije u plazmi javljaju 2-4 sata nakon doziranja. Koncentracije atenolola u krvi jesu konzistentne i podložne malom variranju. Nema signifikantnog hepatičkog metabolizma atenolola, pa preko 90% apsorbiranog lijeka stiže u sistemsku cirkulaciju u nepromijenjenom obliku. Poluvrijeme eliminacije u plazmi iznosi oko 6 sati, no ono se može povećati u slučaju teškog renalnog oštećenja jer je bubreg glavni put eliminacije. Atenolol slabo prodire u tkiva zbog svoje niske topivosti lipida, a njegova je koncentracija u moždanom tkivu niska. Slabo se veže na proteine plazme (oko 3%).

5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti

Atenolol je lijek o kojem je prikupljeno opsežno kliničko iskustvo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

celuloza, mikrokristalna; carbomer 934 P (carbopol 934 P); natrijum-laurilsulfat; kalcijum-hidrogenfosfat; karmeloza natrijum; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; talk; biljno ulje, hidrogenisano; magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

Tri (3) godine. Označen je na pakovanju.
Lijek se ne smije koristiti nakon isteka roka upotrebe.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25°C, zaštićeno od vlage i svjetlosti.
Čuvati van dohvata djece.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

ATENOLOL Pliva 50 mg: 30 (3x10) tableta u blister-pakovanju.
ATENOLOL Pliva 100 mg: 14 (1x14) tableta u blister-pakovanju.

6.6. Uputstva o upotrebi/rukovanju

Ne postoje posebna uputstva o upotrebi/rukovanju.

6.7. Način izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

(administrativno sjedište)

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Ulica grada Vukovara 49, Zagreb

Republika Hrvatska