sp.zn. sukls306712/2019

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Atenobene 25 mg potahované tablety
Atenobene 50 mg potahované tableta

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje atenololum 25 mg.
Jedna potahovaná tableta obsahuje atenololum 50 mg.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.
Atenobene 25 mg: bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou typu "karate". Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.
Atenobene 50 mg: bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety, na jedné straně s půlicí rýhou a s vyraženým "M006", průměr tablet 8,1 mm. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze: Atenobene je indikován k léčbě hypertenze buď v monoterapii nebo v kombinaci s jinými antihypertenzívy (např. thiazidovými diuretiky).
Angina pectoris na podkladě koronární arteriosklerózy a němá ischémie myokardu: Atenobene je indikován k dlouhodobé léčbě.
Akutní infarkt myokardu: Atenobene se užívá k léčbě hemodynamicky kompenzovaných pacientů se zjištěným nebo suspektním infarktem myokardu k redukci kardiovaskulární mortality.
Arytmie: Atenobene se užívá při supraventrikulárních arytmiích (sinusová tachykardie při thyreotoxikóze, paroxysmální supraventrikulární tachykardie, ke zpomalení frekvence komor při fibrilaci síní a flutteru síní) a ventrikulárních arytmiích (ventrikulárních extrasystolách, ventrikulárních tachykardiích).
Přípravek je určen k léčbě dospělých a dospívajících pacientů starších 15 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pediatrická populace
Pro nedostatek zkušeností se nedoporučuje podávat přípravek dětem a dospívajícím do 15 let.

Dospělí a dospívající od 15 let
Dávkování musí být stanoveno individuálně na základě tepové frekvence anebo efektu terapie.
Hypertenze: Iniciální dávka je obvykle 50 mg samostatně nebo v kombinaci s diuretikem. Plný efekt léčby se projeví během 1-2 týdnů. Při nedostatečné odpovědi lze dávku zvýšit na 100 mg v jedné denní dávce. Zvyšování dávky nad 100 mg denně nevede ke zlepšení účinku.

Angina pectoris: Iniciální dávka je 50 mg denně v jedné denní dávce. Pokud nedojde k optimální léčebné odpovědi během 1 týdne, doporučuje se zvýšení dávky na 100 mg v jedné denní dávce. U některých pacientů je třeba k dosažení optimálního efektu zvýšit dávku na 200 mg 1krát denně.
Akutní infarkt myokardu: léčba se zahajuje i.v. aplikací atenololu. U nemocných, kteří tolerují plnou intravenózní dávku se pokračuje podáním 50 mg atenololu 15 minut po poslední i.v. dávce, dalších 50 mg se podává per os za 12 hodin. Aplikace pokračuje dále dávkou 100 mg 1krát denně nebo 50 mg 2krát denně do ukončení hospitalizace. Pokud se objeví bradykardie, hypotenze nebo jiné nežádoucí účinky, je třeba léčbu přerušit. Dostupné klinické studie popisují pozitivní efekt atenololu v prvních 7 dnech po infarktu. Na základě studií a použití jiných betablokátorů v poinfarktovém období lze však předpokládat i přínos atenololu v dlouhodobé léčbě.
Arytmie: obvyklé dávkování je 50-100 mg 1krát denně.

Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin
Atenolol je vylučován ledvinami, jeho denní dávka musí být při snížené funkci ledvin upravena. Rovněž u starších pacientů je vzhledem k fyziologickému snižování funkce ledvin nutná úprava denní dávky.
Při clearance kreatininu vyšší než 35 ml/min. nedochází ke kumulaci atenololu. Pokud clearance kreatininu klesne pod 30 ml/min., maximální plazmatické koncentrace se signifikantně zvyšují.
Doporučené dávkování při snížené funkci ledvin a u starších pacientů:
Clearance kreatininu 15-35 ml/min.: maximální dávka 50 mg denně;
Clearance kreatininu < 15 ml/min.: maximální dávka 25 mg denně.
Léčba hypertenze má být u starších pacientů a u nemocných se sníženou funkcí ledvin vždy zahájena dávkou 25 mg atenololu 1krát denně.
Hemodialyzovaní pacienti užívají 25 mg nebo 50 mg po každé hemodialýze.
U nemocných s renální nedostatečností se doporučuje monitorovat renální funkce (kreatinin, urea, clearance kreatininu) v intervalech 4-8 týdnů.

Pacienti s poruchou funkce jater
Stáří ani hepatální insuficience nemění výrazným způsobem farmakokinetické vlastnosti atenololu. Má nulový vliv na jaterní cytochrom P-450.
.
<u>Způsob podání</u>
Tablety se užívají nejlépe před jídlem, nerozkousané, zapíjejí se přiměřeným množstvím tekutiny.
Maximální denní dávka 200 mg atenololu by neměla být překročena.

4.3 Kontraindikace

Atenolol je kontraindikován při AV-bloku II. a III. stupně, sick sinus syndromu, S-A blokádě, šokovém stavu, manifestním srdečním selhání, tepové frekvenci < 50 tepů/min. před zahájením terapie, hypotenzi, acidóze, pozdním stádiu periferních poruch prokrvení, hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 a při těžké formě astma bronchiale nebo při chronické obstrukční chorobě bronchopulmonální a při neléčeném feochromocytomu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pečlivého zvážení poměru rizika ku prospěchu léčby je třeba u pacientů s nedostatečně kompenzovaným, resp. rozkolísaným diabetem, u sklonu k bronchiální hyperaktivitě, při hladovění, u pacientů se sníženou funkcí ledvin, u pacientů s feochromocytomem (předchozí blokáda alfa receptorů nutná) a u pacientů s AV-blokádou I. stupně. U pacientů s myastenia gravis může dojít ke zhoršení příznaků onemocnění. U pacientů s psoriázou v osobní nebo rodinné anamnéze je třeba před nasazením přípravku pečlivě zvážit rizika. Opatrnosti je třeba u pacientů s depresí.
Anestézie a chirurgie: Atenolol není vhodné nasazovat před operací, zejména ne u nemocných s ICHS či hypertenzí. Při event. vysazení musí být interval alespoň 48 hodin mezi poslední dávkou a anestezií.

Atenolol je kompetitivní inhibitor agonistů beta receptorů a jejich účinku na srdce. Inhibici může zrušit podání látek typu dobutaminu, isoprenalinu. Manifestaci zvýšeného tonu vagu (bradykardie, hypotenze) lze korigovat atropinem (1-2 mg i.v.).
Diabetes a hypoglykémie: Atenolol může maskovat tachykardii provázející hypoglykémii, nepotencuje inzulínem indukovanou hypoglykémii a na rozdíl od neselektivních batablokátorů neprodlužuje návrat glykémie k normě.
Obstrukční choroba bronchopulmonální a astma bronchiale: Pacienti s touto chorobou by obecně neměli užívat betablokátory. Vzhledem k relativní $beta_1$ selektivitě atenololu může být opatrně užíván pacienty s mírnou formou této choroby, pokud nereagují na jinou antihypertenzní terapii. Začíná se nejvýše dávkou 50 mg pro die.
Ischemická choroba srdeční: Náhlé přerušení léčby betablokátory bez ISA může u pacientů s ischemickou chorobou srdeční vyvolat nebo zhoršit anginu pectoris. Ojediněle byl popsán i vznik infarktu myokardu. Pacienti s ICHS mají být proto varováni před náhlým vysazením atenololu bez vědomí lékaře. I při absenci zjevné anginy pectoris je vhodné sledování nemocného v době pozvolného vysazování léku. Jestliže se objeví symptomy z náhlého vysazování, lék musí být znovu nasazen. Zvýšená opatrnost je nutná zejména u pacientů s Prinzmetalovou anginou pectoris (zvýšení počtu a trvání anginózních záchvatů).
Srdeční selhání: Atenolol je kontraindikován u manifestního srdečního selhání. U nemocných bez známek srdečního selhání, kteří ho však prodělali dříve, lze opatrně atenolol podávat za pečlivé kontroly stavu. Při event. objevení se známek srdečního selhání jsou lékem volby diuretika a je třeba vysadit atenolol. U pacientů s pouze sníženou funkcí levé komory srdeční lze atenolol opatrně podávat.
Tyreotoxikóza: Blokáda $beta_1$ receptorů může maskovat klinické příznaky hypertyreózy (tachykardie). Vysazení betablokátorů může způsobit opak. Proto musí být pečlivě sledováni pacienti se suspektní tyreotoxikózou, kterým byl vysazen atenolol.
Jako ostatní betablokátory může atenolol zvýšit citlivost na alergeny a zhoršit projevy anafylaktických reakcí. Pacienti nemusí reagovat na obvyklé dávky adrenalinu, užívané v léčbě alergických reakcí. Pacientům s anamnézou těžké alergické reakce je možné podávat atenolol jen se zvýšenou opatrností.
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné užití se sympatomimetiky a xantiny (aminophylin, theophylin) vede ke vzájemné inhibici účinku. Reserpin, alfa-methyldopa, klonidin, guanfacin a srdeční glykosidy: současné užití atenololu může zvýraznit negativně chronotropní efekt, resp. zpomalit vedení srdečního vzruchu. Při současném užívání klonidinu je nutné několik dní před jeho vysazením ukončit terapii atenololem.
Blokátory vápníkových kanálů nifedipinového typu: při současné terapii může dojít k výraznějšímu poklesu krevního tlaku.
Blokátory vápníkových kanálů typu verapamilu nebo diltiazemu, antiarytmika (amiodaron, chinidin, disopyramid): zvýšené nebezpečí hypotenze, bradykardie a poruch srdečního rytmu. Během terapie atenololem by neměly být aplikovány blokátory vápníkových kanálů a antiarytmika intravenózně.
Celková anestetika: může dojít k sumaci negativně inotropního efektu atenololu a celkových anestetik.
Anesteziolog musí být vždy informován o léčbě atenololem.
Nedepolarizující myorelaxancia (pankuromin, tubokuranin): neuromuskulární blokáda může být betablokátory zesílená.
Při náhlém vysazení I-MAO (isokarboxazid, tranylcypronin) současně užívaných s atenololem hrozí nebezpečí těžké hypertenze (s výjimkou I-MAO B).
Současné užívání látek inhibujících syntézu prostaglandinů (např. ibuprofen, indometacin) může vést ke snížení hypotenzního účinku atenololu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Studie fertility a reprodukční studie: účinek atenololu na fertilitu byl sledován na potkanech obou pohlaví. Při dávkách přesahujících stonásobek doporučených humánních dávek nebylo prokázáno negativní ovlivnění fertility.
Atenolol prochází placentární bariérou a dosahuje v pupečníkové krvi přibližně stejných koncentrací jako v krvi matky. Doposud chybí zkušenosti s použitím atenololu v prvním trimestru těhotenství, nelze zde vyloučit poškození plodu.
Atenolol lze použít za přísného sledování stavu k léčbě hypertenze ve třetím trimestru těhotenství.
Dlouhodobé podávání atenololu těhotným k léčbě lehké a střední hypertenze může vést k retardaci intrauterinního růstu.
Vzhledem k možnosti výskytu bradykardie, hypotenze, hypoglykémie a útlumu dýchání (neonatální asfyxie) u novorozenců musí být terapie atenololem přerušena 48-72 hodin před předpokládaným termínem porodu. Pokud toto opatření není možné, je nutno pečlivě sledovat novorozence 48-72 hodin po porodu.
Atenolol se kumuluje v mateřském mléce a dosahuje zde koncentrace 1,5-6,8krát vyšší než v plazmě matky. Ačkoli množství účinné látky, které kojenec přijímá v mateřském mléce je malé, musí být kojenec sledován z hlediska možného betablokujícího efektu. Vyššímu riziku nežádoucích účinků jsou vystaveni nezralí novorozenci a novorozenci s renální poruchou.
Z výše uvedených důvodů je nutné pečlivé posouzení rizika k prospěchu léčby.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k individuálně rozdílným reakcím může být ovlivněna schopnost vykonávat činnosti vyžadující zvýšenou pozornost (účast v silničním provozu, obsluha strojů).
Toto platí ve zvýšené míře při zahájení terapie, při změně farmakoterapie nebo v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Atenolol je obvykle dobře tolerován. Většina nežádoucích účinků je mírného a přechodného rázu.
Nežádoucí účinky jsou popsány dle tříd orgánových systémů dle MedDRA a dle frekvence výskytu na základě hlášení po uvedení přípravku na trh.
Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté: ≥ 1/10, často: ≥ 1/100 až < 1/10, méně časté: ≥ 1/1000 až < 1/100, vzácné: ≥ 1/10 000 až < 1/1 000, velmi vzácné: < 1/10 000, není známo (z dostupných údajů nelze určit).
Ve studii ISIS-1 zahrnující přes 16 000 pacientů, z nichž více jak 8 000 bylo léčeno atenololem byla perorální léčba přerušena, nebo dávka atenololu snížena nejčastěji z následujících příčin: hypotenze/bradykardie (14,5 %), srdeční selhání (2,9 %), AV-blok II. nebo III. stupně (1,7 %), bronchospasmus (0,62 %), kardiogenní šok (0,44 %).

Poruchy metabolismu a výživy
- velmi vzácně: manifestace latentního diabetu, zhoršená kompenzaci stávajícího, event. zastření některých příznaků hypoglykémie (např. tachykardie)

Poruchy nervového systému
- méně často: únava, závratě, deprese, lehké bolesti hlavy, pocení a poruchy spánku

Poruchy oka
- vzácně: konjuktivitida a snížená tvorba slz (s tím je třeba počítat zejména při nošení kontaktních čoček)

Srdeční poruchy
- velmi vzácně: výraznější pokles tlaku krve, zpomalení srdeční frekvence, poruchy atrioventrikulárního převodu vzruchu, zvýraznění slabosti srdečního svalu

Cévní poruchy
- velmi vzácně: trombocytopénie (s krvácivými projevy na kůži a sliznicích)
- vzácně: zhoršení obtíží u nemocných s claudicatio intermittens nebo s Raynaudovým syndromem

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

- vzácně: u predisponovaných pacientů (např. s asthma bronchiale) může dojít k bronchokonstrikci s následnou dechovou tísní

Gastrointestinální poruchy

- méně často: přechodné poruchy gastrointestinálního traktu (nauzea, obstipace, průjem)
- vzácně: suchost v ústech

Poruchy kůže a podkoží

- méně často: výskyt kožních reakcí (zčervenání, svědění)
- vzácně: betablokátory mohou vyvolat psoriázu, resp. zhoršení symptomů tohoto onemocnění, exantém podobný psoriáze

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

- méně často: mravenčení a pocit chladných končetin, svalová slabost nebo svalové křeče
- není známo: Lupus-like syndrom

Poruchy reprodukčního systému

-vzácně: poruchy sexuální potence
- není známo: impotence

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Symptomy intoxikace:

Symptomatika intoxikace atenololem je závislá především na výchozím stavu kardiovaskulárního systému. Při manifestní srdeční insuficienci způsobují již nízké dávky zhoršení kardiálního stavu. Případ předávkování s letálním koncem byl popsán po užití 10 g atenololu v jedné dávce. Intoxikace popsané po dávce 5 g atenololu nevedly k úmrtí pacientů.

V klinickém obraze převažují (v závislosti na závažnosti intoxikace) kardiovaskulární symptomy a symptomy ze strany CNS. Jedná se o únavu, poruchy vědomí, mydriázu, ojediněle generalizované křeče, dále hypotenze, bradykardie až asystolie a obecné známky kardiálního šoku. V EKG obraze je často supraventrikulární, resp. ventrikulární náhradní rytmus.

Terapie intoxikace:

Kromě obecných opatření (zabránění další resorpce) musí být monitorovány, resp. korigovány vitální funkce. V léčbě předávkování lze podat: bolus atropinu i.v. 0,5-2,0 mg při bradykardii. Glukagon iniciálně i.v. 1-10 mg, dále 2,0-2,5 mg/hodinu ve formě trvalé infuze.

Beta-sympatomimetika v závislosti na tělesné hmotnosti a efektu terapie: dopamin, dobutamin, isoprenalin, orciprenalin nebo adrenalin.

Bradykardii refrakterní vůči farmakoterapii je třeba řešit kardiostimulací.

Při bronchospasmu lze podat beta$_2$-sympatomimetika (jako aerosol, při nedostatečné odpovědi i intravenózně) nebo i.v. aminofyllin.

Při srdečním selhání může být digitalizovanému nemocnému podáno diuretikum.

V případě hypoglykémie se podává i.v. glukóza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Beta-blokátory selektivní.
ATC kód: C07AB03

Atenolol patří do skupiny betablokátorů. Snižuje sympatoadrenergní stimulaci srdce kompeticí s katecholaminy převážně na $beta_1$ receptorech. Následkem toho dochází ke zpomalení přenosu vzruchu v AV uzlu, snižuje se srdeční frekvence a minutový výdej, což vede ke snížení srdeční práce. Dále dochází ke snížení systolického a diastolického tlaku, a to jak v klidu, tak i při zátěži, k inhibici tachykardie indukované isoprenalinem a k redukci ortostatické tachykardie. Kardioselektivita byla prokázána na zdravých dobrovolnících, kde atenolol nevedl k redukci vazodilatace vyvolané isoprenalinem ve srovnání s propranololem v ekvivalentní dávce. U astmatiků dávka atenololu vedla k menšímu vzestupu rezistence dýchacích cest ve srovnání s propranololem a byla provázena vyšším účinkem na klidovou tepovou frekvenci. V placebem kontrolované srovnávací studii ekvipotentních orálních dávek různých betablokátorů vykazoval atenolol signifikantně nižší pokles FEV_1 nežli neselektivní betablokátory a na rozdíl od nich neinhiboval bronchodilataci vyvolanou isoprenalinem. Negativně chronotropní účinek atenololu, způsobený betablokádou SA uzlu, prodlužuje délku sinusového cyklu a repolarizaci sinusového uzlu. Vodivost v AV uzlu je rovněž zpomalená.
V kontrolovaných klinických studiích bylo prokázáno snížení tlaku krve přetrvávající po dobu 24 hodin po podání atenololu. Rovněž byl v této indikaci prokázán aditivní účinek s thiazidovými diuretiky. Atenolol lze kombinovat i s methyldopou, hydralaziny a prazosinem, přičemž výsledné snížení krevního tlaku bylo výraznější nežli při použití samotného atenololu. Zvyšování jeho dávky nad 100 mg/den nevede ke zvýraznění antihypertenzního účinku. Mechanizmus antihypertenzního působení betablokátorů není zcela objasněn. Možné mechanismy zahrnují: 1) kompetitivní antagonismus vůči katecholaminům na periférních adrenergních receptorech, vedoucí ke snížení srdečního výdeje; 2) centrální účinek vedoucí ke snížení sympatické aktivity na periferii; 3) snížení aktivity reninu. Studie neprokázaly snížení antihypertenzního účinku při dlouhodobém podávání atenololu.
Blokádou pozitivně ino- a chronotropního účinku katecholaminů a snížením tlaku krve snižuje atenolol spotřebu kyslíku v myokardu, což je výhodné pro dlouhodobou léčbu nemocných se syndromem anginy pectoris. Na druhé straně však může atenolol spotřebu kyslíku zvýšit a to tak, že prodlužuje délku svalových vláken v oblasti levé komory a zvyšuje enddiastolický tlak. Toto platí zejména u nemocných se srdečním selháním.
V multicentrické studii ISIS-1, zahrnující více než 16 000 pacientů se suspektním infarktem myokardu, byli pacienti randomizováni do dvou skupin. Jedna skupina (více než 8 000 nemocných) byla léčena klasickou terapií a atenololem, druhá skupina pouze klasickou terapií. Pro podávání atenololu byli vyloučeni nemocní se srdeční frekvencí < 50 tepů/min. a nebo systolickým tlakem < 100 mm Hg nebo pacienti s jinými kontraindikacemi pro podávání betablokátorů. Léčba byla zahájena v průměru 5,0 ± 2,7 hodin po nástupu stenokardií, u 38 % pacientů do 4 hodin. Skupina léčených atenololem zahajovala i.v. aplikací, p.o. podávání následovalo 15 minut po i.v. aplikaci dávkou 50 mg atenololu, za 12 hodin následovalo podání dalších 50 mg. Druhý až sedmý den užívali pacienti 1krát 100 mg nebo 2krát 50 mg denně. Počet úmrtí v období 0.-7. den byl ve skupině léčené atenololem signifikantně nižší (3,89 %) oproti skupině kontrolní (4,5 %). Nejvýraznější byl tento rozdíl 0.-1. den.
Mechanismus, kterým atenolol snižuje mortalitu těchto pacientů, není objasněn. Dalším pozitivním efektem podávání atenololu je např. snížení počtu komorových extrasystol, snížení frekvence a intenzity stenokardií a menší elevace srdečních enzymů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po orální aplikaci atenololu je absorbováno z gastrointestinálního traktu asi 50 % podaného množství. Nepodléhá first-pass-efektu, a proto jeho systémová dostupnost činí rovněž cca 50 %. Signifikantní betablokující efekt atenololu (vyjádřený redukcí zátěžové tachykardie) je patrný hodinu po orálním užití jednotlivé dávky. Maximálního efektu a max. plazmatických koncentrací je dosaženo po 2-4 hodinách, efekt přetrvává minimálně 24 hod. Atenolol se váže ze 3 % na

plazmatické bílkoviny. Podléhá metabolizaci jen ve velmi malé míře. Nevznikají žádné klinicky významné metabolity. 90 % vstřebaného atenololu je vyloučeno v nezměněné formě ledvinami v průběhu 48 hodin. Eliminační poločas je 6-8 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita u zvířat - na základě studií akutní toxicity byla stanovena LD_{50} u potkana p.o. > 3000, i.v. 50-60, u myši p.o. > 2000, i.v. 100 a u králíka i.v. > 50 (vždy v mg/kg tělesné hmotnosti).
Chronická toxicita u zvířat – studie s orálně podávaným atenololem prokázaly vakuolizaci epiteliálních buněk Brunnerových žláz v duodenu u psů obou pohlaví při dávkách 15 mg/kg/den, což je asi 7,5krát více nežli doporučená dávka u člověka. Byla též prokázána zvýšená incidience arteriální degenerace srdce. Toto však nebylo prokázáno při dávkování 150 mg/kg/den.
Vyšetření kancerogenity: dvě dlouhodobé studie na potkanech (18 a 24 měsíců) a jedna 18měsíční studie na myších, kde byl podáván 150násobek humánní doporučené antihypertenzní dávky, neprokázaly kancerogenní potenciál atenololu.
Vyšetření mutagenity: podrobné studie z hlediska mutagenity nebyly prováděny. Výsledky doposud provedených *in-vivo* a *in-vitro* testů jsou jednoznačně negativní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Atenobene 25 mg, Atenobene 50 mg:
jádro tablety: mikrokrystalická celulosa, těžký zásaditý uhličitan hořečnatý, kukuřičný škrob, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát, želatina
potahová vrstva: hypromelosa, oxid titaničitý, glycerol 85%

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

Atenobene 25 mg: 5 let.
Atenobene 50 mg: 5 let

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC-PVDC/Al blistr, krabička

Atenobene 25 mg: 30 a 100 potahovaných tablet
Atenobene 50 mg: 20 a 50 potahovaných tablet
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ratiopharm GmbH,
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Atenobene 25 mg : 58/851/95-C
Atenobene 50 mg : 58/795/95-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Atenobene 25 mg : 8.11.1995 / 26.11.2014
Atenobene 50 mg : 11.10.1995 / 26.11.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 1. 2019