

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Celiprolol Vitabalans 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 200 mg celiprolólium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele obalené okrúhle vypuklé tablety s ryhou na jednej strane, s priemerom 10 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Hypertenzia.
- Stabilná angína pectoris.

Celiprolol je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Hypertenzia

Počiatočná dávka je 200 mg jedenkrát denne. Ak je odpoveď na liečbu nedostatočná, dávka sa môže zvýšiť po 2 - 4 týždňových intervaloch, až na 400 mg jedenkrát denne. Krvný tlak sa môže znižovať postupne a cieľový tlak sa môže dosiahnuť v priebehu niekoľkých týždňov.

Stabilná angína pectoris

Odporúčaná denná dávka je 200 mg. Ak je to potrebné, dávka sa môže zvýšiť po 2 - 4 týždňových intervaloch, až na 400 mg denne. U pacientov s kardiovaskulárnym ochorením sa odporúča, aby sa liečba ukončila postupne v priebehu 1 - 2 týždňov. Náhle prerušenie liečby môže spôsobiť problémy so srdcom, predovšetkým u pacientov s ischemickým srdcovým ochorením (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

K dispozícii sú len obmedzené údaje. Celiprolol sa má používať opatrne u starších pacientov (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Celiprolol sa neodporúča používať u detí kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti.

Porucha funkcie obličiek

Zvyčajne nie je potrebné znížiť dávku u pacientov s miernou renálnou insuficienciou. U pacientov s klírensom kreatinínu 15 - 40 ml/min sa má celiprolol používať s opatrnosťou a dávka sa má znížiť na 100 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.4). Celiprolol je kontraindikovaný u pacientov s klírensom kreatinínu menej ako 15 ml/min (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii obmedzené údaje. Celiprolol sa má preto používať s opatrnosťou u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a má sa zvážiť zníženie dávky (pozri časti 4.4). Celiprolol je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Celiprolol sa podáva s pohárom vody, minimálne polhodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle. Biologická dostupnosť celiprololu je narušená, keď sa podáva s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- kardiogénny šok
- závažná bradykardia (frekvencia srdca menej ako 50/min)
- nedostatočne liečená srdcová insuficiencia
- syndróm chorého sínusu
- atrioventrikulárna blokáda druhého alebo tretieho stupňa
- feochromocytóm
- metabolická acidóza
- sinoatriálna blokáda
- Prinzmetalova angína
- hypotenzia (systolický krvný tlak menej ako 100 mmHg)
- ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 15 ml/min)
- chronická obštrukčná choroba pľúc
- akútne epizódy astmy
- bronchospazmus alebo bronchiálna astma
- neskoré štádiá okluzívneho ochorenia periférnych artérií alebo Raynaudov syndróm
- ťažká porucha funkcie pečene
- súbežná liečba inhibítormi MAO (s výnimkou inhibítorov MAO-B)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U starších pacientov sú k dispozícii len obmedzené údaje. Celiprolol sa má preto používať s opatrnosťou u starších pacientov. Týchto pacientov je potrebné pravidelne sledovať vzhľadom na zníženú funkciu obličiek a pečene u tejto vekovej skupiny.

Celiprolol sa môže používať u pacientov s miernymi až stredne závažnými stupňami zníženej funkcie obličiek, pretože celiprolol sa vylučuje aj obličkami aj inou eliminačnou cestou. Zníženie dávkovania na 100 mg jedenkrát denne je vhodné u pacientov s klírensom kreatinínu v rozmedzí 15 až 40 ml/min. Celiprolol je kontraindikovaný u pacientov s klírensom kreatinínu menej ako 15 ml/min.

U pacientov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii obmedzené údaje. Na začiatku liečby je potrebné starostlivo sledovať pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a zvážiť zníženie dávkovania. Celiprolol je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Náhle vysadenie beta-adrenergických blokátorov u pacientov s ischemickou chorobou srdca môže mať za následok výskyt anginóznych záchvatov so zvýšenou frekvenciou a závažnosťou alebo zhoršenie

stavu srdca. Hoci sa v klinických štúdiách nepozorovali žiadne nežiaduce účinky v dôsledku náhleho vysadenia celiprololu, liečba sa má znižovať postupne v priebehu 1 - 2 týždňov a ak je to potrebné, v rovnakom čase sa má začať náhradná liečba na prevenciu exacerbácie angíny pectoris.

V prípade plánovanej celkovej anestézie je potrebné informovať anesteziológa o liečbe celiprololom. Ak sa liečba pred anestéziou ukončí, je potrebné ukončenie previesť postupne a medzi poslednou dávkou a anestéziou má uplynúť 48 hodín. Pokračovanie v beta-blokáde znižuje riziko rozvoja nepravidelností srdcového rytmu počas indukcie a intubácie.

U pacientov s periférnymi cirkulačnými poruchami (intermitentná klaudikácia) a s angínou pectoris sa majú beta-blokátory používať s veľkou opatrnosťou, pretože môže dôjsť k zhoršeniu týchto porúch.

Hoci celiprolol významne nenarušuje funkciu srdca v pokoji, môže sa používať len u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, ktorí boli primerane liečení. Ak sa vyvinie počas liečby celiprololom dekompenzácia, liečba sa má vysadiť až kým sa nedosiahne primeraná kontrola dekompenzácie.

Ak sa srdcový pulz zníži na menej ako 50 - 55 úderov za minútu v pokoji a u pacienta sa vyskytnú symptómy súvisiace s bradykardiou, dávka sa má znížiť.

Vzhľadom na jeho negatívny účinok na kondukčný čas sa celiprolol má podávať pacientom so srdcovou blokádou prvého stupňa veľmi opatrne.

Symptómy tyreotoxikózy a hypoglykémie môžu byť maskované. V štúdiách s celiprololom u pacientov s diabetom sa nezaznamenal žiadny negatívny vplyv na glykogenolýzu a sekréciu inzulínu. Napriek tomu sa má celiprolol používať s opatrnosťou u diabetických pacientov s kolísavými hladinami glukózy v krvi.

U pacientov s reverzibilným obštrukčným ochorením pľúc sa má celiprolol podávať s opatrnosťou. Celiprolol zjavne neinhibuje bronchodilatáciu s adrenergnou stimuláciou a tak sa bronchodilatátory, ako je salbutamol, môžu používať bez prerušenia liečby celiprololom. Celiprolol sa nemá podávať počas akútneho astmatického záchvatu.

Zaznamenalo sa, že betablokátory zhoršujú psoriázu a pacienti so psoriázou v anamnéze majú užívať celiprolol len po starostlivom zvážení.

U pacientov s anafylaktickými reakciami v anamnéze môžu betablokátory zvyšovať citlivosť na alergény a závažnosť reakcií.

Ak pacient spozoruje suchosť očí a vyrážku bez akejkoľvek evidentnej príčiny, liečba celiprololom sa má postupne vysadiť.

Účinok celiprololu na farmakokinetiku iných liečiv sa neskúmal. Preto sa celiprolol nemá používať spolu s liečivami s úzkym terapeutickým indexom (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie:

Ak sa betablokátory vrátane celiprololu používajú v kombinácii s inými liekmi, o ktorých je známe, že indukujú zastavenie sínusového uzla, môže dôjsť k zastaveniu sínusového uzla (pozri časť 4.8).

Blokátory vápnikových kanálov

Súbežné používanie blokátorov vápnikových kanálov (*napr.* verapamilu a diltiazemu) sa neodporúča, pretože obidva znižujú kontraktilitu srdca a inhibujú antioventrikulárnu rýchlosť prevodu. Používanie tejto kombinácie u pacientov so srdcovými poruchami je kontraindikované. Súbežná liečba s dihydropyridínovými derivátmi (*napr.* nifedipínom) môže zvýšiť riziko hypotenzie.

Pri súbežnom podávaní betablokátorov s diltiazemom bolo hlásené zvýšené riziko depresie srdca.

Antiarytmiká triedy I

Opatrnosť je potrebná, keď sa používa spolu s antiarytmikami triedy I (*napr.* dizopyramidom a chinidínom) a amiodarónom, pretože atrioventrikulárny kondukčný čas sa môže predĺžiť a môže dôjsť k negatívne inotropnému účinku.

Klonidín

Betablokátoři môžu zhoršiť rebound hypertenziu, ktorá sa môže objaviť po vysadení klonidínu. Ak sa podávajú súbežne tieto dve liečivá, beta-blokátory sa majú vysadiť niekoľko dní pred vysadením klonidínu.

Srdcové glykozidy

Súbežné používanie srdcových glykozidov (*napr.* digoxínu) môže zvýšiť atrioventrikulárny kondukčný čas.

Anestetiká

Pred celkovou anestéziou sa musí oznámiť anesteziológovi liečba celiprololom (pozri časť 4.4). Interakcia s anestetikami môže znížiť kapacitu srdcového svalu. Súbežné používanie nie je kontraindikované, pretože betablokátoři môžu zabrániť veľkým zmenám krvného tlaku počas intubácie a môžu byť rýchlo antagonizované beta-sympatomimetikami.

Inzulín alebo perorálne antidiabetiká

Celiprolol môže zosilniť účinky inzulínu a perorálnych antidiabetík znižujúcich hladinu glukózy v krvi a preto dávkovanie antidiabetík môže vyžadovať úpravu (pozri časť 4.8).

Nesteroidné antiflogistiká

Nesteroidné antiflogistiká, ako je ibuprofen alebo indometacín, môžu znížiť hypotenzívne účinky beta-adrenergických blokátorov.

Adrenalín

Sympatomimetiká, ako je adrenalín, môžu antagonizovať účinky betablokátorov.

Tricyklické antidepresíva, barbituráty alebo fenotiazíny

Súbežné používanie tricyklických antidepresív, barbiturátov alebo fenotiazínov môže zosilniť hypotenzívne účinky betablokátorov.

Inhibítory monoaminoxidázy (MAO)

Inhibítory MAO (*napr.* fenelzín) často spôsobujú hypotenziu a môžu mať aditívne hypotenzívne účinky s antihypertenzívami.

Fingolimod

Súbežné užívanie fingolimodu s betablokátořmi môže zosilniť účinky bradykardie a neodporúča sa. Ak sa takéto súbežné podávanie považuje za nevyhnutné, odporúča sa vhodné monitorovanie na začiatku liečby, t. j. minimálne monitorovanie cez noc.

Farmakokinetické interakcie:

Hydrochlorotiazid alebo teofylín

Súbežné používanie hydrochlorotiazidu a teofylínu môže znížiť biologickú dostupnosť celiprololu. V prípade potreby sa má dávka upraviť.

Liečivá s úzkym terapeutickým indexom

Potenciál celiprololu inhibovať alebo indukovať izoenzýmy CYP450, iné metabolizujúce enzýmy alebo transportné proteíny sa nehodnotil. Z tohto dôvodu nie je možné predvídať interakčný potenciál. Preto sa celiprolol nemá kombinovať s liečivami, pre ktoré môže mať zvýšenie systémovej expozície závažné následky, *napr.* cyklosporín, chinidín, alfentanil, astemizol, cisaprid, diergotamín, ergotamín,

pimozid, sirolimus, takrolimus, terfenadín, digoxín, lítium, inhibítory HMG-CoA reductázy, flekainid, antiepileptiká, teofylín a warfarín.

Interakcie s inhibítormi/induktormi P-glykoproteínu

Celiprolol je substrátom efluxného transportéra P-glykoproteínu (P-gp).

Súbežné používanie liečiv, ktoré inhibujú P-gp (napr. verapamil, erytromycín, klaritromycín, cyklosporín, chinidín, ketokonazol a itraconazol), pravdepodobne spôsobuje zvýšenie plazmatických koncentrácií celiprololu. Súbežné podávanie 100 mg celiprololu a 200 mg intrakonazolu, inhibítora P-gp, malo za následok zvýšenie AUC celiprololu o 80 %. Pri súbežnom používaní liečiv, ktoré inhibujú P-gp, sa má zvážiť zníženie dávky celiprololu.

Súbežné používanie s liečivami, ktoré indukujú P-gp (napr. rifampicínom a ľubovníkom bodkovaným), by mohlo spôsobiť zníženie plazmatických koncentrácií celiprololu. Súbežné podávanie 200 mg celiprololu a 600 mg rifampicínu jedenkrát denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní znížilo AUC celiprololu o 40 %. Výraznejší účinok po dlhšie trvajúcej liečbe rifampicínom nie je možné vylúčiť. Môže byť potrebná úprava dávkovania celiprololu, keď sa začína liečba liečivom indukujúcim P-gp alebo po jej prerušení.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku celiprololu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Vplyv na placentárne zásobovanie krvou nie je známy. Ostatné beta-blokátory znižujú placentárnu cirkuláciu, čo môže vyvolať úmrtie plodu a predčasný pôrod. Nežiaduce účinky (predovšetkým hypoglykémia a bradykardia) sa môžu tiež pozorovať u plodov a novorodencov. To zvyšuje riziko srdcových a pľúcnych komplikácií u novorodencov v postnatálnom období.

Dojčenie

Väčšina betablokátorov prestupuje do materského mlieka, aj keď v odlišnej miere. Používanie počas laktácie sa neodporúča, pretože informácie o sekrécii celiprololu do materského mlieka sú nedostatočné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Celiprolol má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je potrebné vziať do úvahy, že sa môže objaviť závrat a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Klasifikácia frekvencie nežiaducich účinkov je nasledujúca:

- 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)

Medzi nežiaduce účinky hlásené pre celiprolol patria:

Poruchy krvi a lymfatického systému:

menej časté: trombocytopenia alebo purpura

Poruchy metabolizmu a výživy:

veľmi zriedkavé: môže sa prejavovať latentný diabetes mellitus alebo sa môže existujúci diabetes zhoršiť
neznáme: hypoglykémia, hyperglykémia

U pacientov s hypertyreózou môžu byť klinické príznaky tyreotoxikózy (tachykardia a tremor) skryté.

Dlhotrvajúce závažné hladovanie alebo závažná fyzická záťaž môže viesť k hypoglykemickým stavom. Varovné znaky hypoglykémie (predovšetkým tachykardia a tremor) sa môžu oslabiť.

Lipidový metabolizmus sa môže porušiť. Pri zvyčajne normálnych hladinách celkového cholesterolu sa pozorovalo zníženie HDL-cholesterolu a zvýšenie triglyceridov v plazme.

Poruchy nervového systému:

časté: najmä na začiatku liečby môže vyvolať únavu, závrat, ospalosť, bolesť hlavy, zmätenosť, nervozitu, potenie, insomniu, depresiu, nočné mory, psychózu alebo halucinácie. Parestézia a chlad končatín.

menej časté: ochorenie podobné myasténii gravis so svalovou slabosťou. Svalové spazmy (kŕče).

veľmi zriedkavé: zvýšenie existujúcej myasténie gravis

neznáme: tremor, návaly horúčavy

Poruchy oka:

menej časté: suchosť očí (to je dôležité pri nosení kontaktných šošoviek), konjunktivitída

veľmi zriedkavé: poruchy videnia a keratokonjunktivitída

neznáme: xerofthalmia

Poruchy ucha a labyrintu:

veľmi zriedkavé: strata sluchu, tinnitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

časté: zvýšenie hypotenzie, bradykardia, synkopa, palpitácie, abnormality atrioventrikulárneho prevodu alebo zosilnenie srdcového zlyhania

veľmi zriedkavé: u pacientov s angínou pectoris nie je možné vylúčiť posilnenie záchvatov. Dokonca sa pozorovalo zvýšenie ťažkostí u pacientov s periférnymi cirkulačnými poruchami (vrátane intermitentnej klaudikácie, Raynaudovho syndrómu).

neznáme: srdcové zlyhanie, srdcové arytmie, zastavenie sínusového uzla u predisponovaných pacientov (napr. starší pacienti alebo pacienti s už existujúcou bradykardiou, poruchou funkcie sínusového uzla alebo atrioventrikulárnou blokádou).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

U pacientov so sklonom k bronchoreakciám (najmä s obštrukčnou chorobou pľúc) môže byť možné zvýšenie rezistencie dýchacích ciest spôsobiť dýchavičnosť.

zriedkavé: bronchospasmus, dýchavičnosť, astma, intersticiálna pneumonitída

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

časté: prechodne sa môžu objaviť gastrointestinálne ťažkosti (nauzea, vracanie, zápcha, hnačka)

menej časté: sucho v ústach

neznáme: gastralgia

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

časté: alergické kožné reakcie (sčervenanie, svrbenie, vyrážka) a vypadávanie vlasov

veľmi zriedkavé: betablokátory môžu zhoršiť symptómy psoriázy alebo viesť k psoriaziformným vyrážkam

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

veľmi zriedkavé: pozorovala sa dlhodobá chronická artropatia (mono- a polyartritída)

neznáme: lupusový syndróm (reverzibilný)

Poruchy obličiek a močových ciest:

veľmi zriedkavé: pri ťažkej poruche funkcie obličiek sa hlásilo zhoršenie funkcie obličiek.
Preto sa má počas liečby celiprololom primerane sledovať funkcia obličiek.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

veľmi zriedkavé: poruchy libida a potencie
neznáme: impotencia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

veľmi zriedkavé: zvýšenie transamináz (ALT, AST) v sére
neznáme: antinukleárne protilátky

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 prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

Symptómy predávkovania sú bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus, akútna insuficiencia srdca a zastavenie sínusového uzla. V prípade predávkovania a hypersenzitívnych reakcií sa musí pacient sledovať na jednotke intenzívnej starostlivosti. Podanie aktívneho uhlia môže zabrániť absorpcii. Môže byť nevyhnutná umelá ventilácia. V prípade potreby má liečba pozostávať z glukagónu, atropínu a dobutamidu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne betablokátory.
ATC kód: C07AB08.

Celiprolol je beta₁-selektívny blokátor adrenergných receptorov s čiastočným beta₂-agonistickým účinkom. Kardioselektívny účinok beta-blokády (beta₁-receptorov v porovnaní s beta₂-receptormi) je porovnateľný s metoprololom a atenololom.

Celiprolol má tiež vazodilatačný účinok.

Beta₂-agonistický účinok môže byť dôležitý pre vazodilatáciu. Chýbajúca bronchokonstrikcia (ak sa používajú terapeutické dávky) môže byť prínosom u pacientov s asymptomatickými respiračnými ochoreniami.

Celiprolol znižuje krvný tlak v kľude a pri fyzickej námahe u hypertenzívnych pacientov. Srdcový pulz a objem prietoku závisia od predchádzajúceho tonusu sympatika. Celiprolol oslabuje chronotropné a inotropné účinky spôsobené stimuláciou sympatika počas fyzickej námahy. V kľude sa pozorovalo minimálne zníženie srdcového pulzu a kontraktility.

Nepreukázalo sa, že liečba celiprololom negatívne ovplyvňuje profily plazmatických lipidov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálna plazmatická koncentrácia celiprololu sa dosahuje v priebehu 2 - 4 hodín po perorálnom podaní. Celiprolol podlieha minimálnemu metabolizmu prvého prechodu pečeňou.

Absolútna biologická dostupnosť závisí od podanej dávky. Biologická dostupnosť pri perorálnom podávaní 100 mg celiprololu je približne 30 %. Biologická dostupnosť pri perorálnom podávaní 400 mg celiprololu je približne 74 %. Celiprolol je substrátom efluxného transportéra P-glykoproteínu (P-gp), ktorý obmedzuje biologickú dostupnosť celiprololu pri dávkach v nižšom rozsahu. Taktiež sa preukázalo, že biologická dostupnosť celiprololu je narušená keď sa podáva s jedlom.

Distribúcia

20 - 30 % celiprololu sa viaže na plazmatické proteíny.

Eliminácia

Eliminácia celiprololu sa kompletne neskúmala. K eliminácii celiprololu prispievajú obe renálna aj biliárna cesta vylučovania. Údaje naznačujú, že P-gp je zodpovedný za elimináciu celiprololu. Po perorálnom podaní sa väčšina celiprololu vylučuje v stolici z dôvodu neúplnej absorpcie. Približne 10 % celiprololu sa vylučuje v nezmenenej forme močom a približne 84 % stolicou po jednorazovej perorálnej dávke 100 mg. Úplné vylúčenie sa dosiahne v priebehu 48 hodín, čo svedčí o tom, že neexistuje žiadna systémová kumulácia.

Plazmatický polčas je približne 5 - 6 hodín a farmakodynamický účinok pretrváva približne 24 hodín po podaní jednorazovej dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 - 40 ml/min) boli hodnoty AUC celiprololu približne o 50 % vyššie ako u zdravého dobrovoľníka po jednorazovej dávke alebo viacnásobných perorálnych dávkach 400 mg (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené farmakokinetické údaje. Nemožno vylúčiť, že biliárna sekrécia celiprololu je znížená u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nepreukázalo sa, že by bol celiprolol mutagénny, karcinogénny alebo teratogénny. Najvyššie perorálne dávky v štúdiách u zvierat boli 2 000 mg/kg/deň u myší a 400 mg/kg/deň u potkanov. U potkanov dávka 320 mg/kg/deň neovplyvňovala fertilitu ani priebeh gravidity. Pri 3-mesačnej expozícii u potkanov nespôsobovala dávka 20 mg/kg/deň žiadne zmeny v správaní potkanov ani zmeny hladín v krvi a moči. Pozorované zmeny krvného obrazu boli klinicky nevýznamné až do dávky 150 mg/kg/deň. Dávka 400 mg/kg/deň zvýšila chuť do jedla, diurézu a príjem vody a spôsobila edém nôh a sedáciu u potkanov. Hladina draslíka a anorganického fosforu v krvi sa zvýšila. Zmeny ustúpili v priebehu mesiaca po ukončení expozície. Pri 12-mesačnej expozícii u potkanov vyvolala dávka 200 mg/kg/deň vyššie uvedené reverzibilné zmeny v správaní a zmeny krvných hladín, rovnako ako zníženie hmotnosti, nezvýšila však mortalitu. LD50 jednorazovej perorálnej dávky je približne 2 000 mg/kg u myší, 3 800 mg/kg u potkanov a 1 500 mg/kg u psov. Pri 12-mesačnej expozícii u psov dávka 200 mg/kg/deň celiprololu znížila srdcový pulz, znížila pohyblivosť a zvýšila saliváciu, pankreatickú kongesciu a sérový draslík. Nezistili sa žiadne orgánovo patologické ani hematologické zmeny. Zmeny ustúpili rýchlo po skončení expozície. Celková netoxická dávka pri dlhodobej (celoživotnej) expozícii je 20 mg/kg/deň u potkanov a 10 mg/kg/deň u psov. Ak je dávka Celiprolol Vitabalans 400 mg, expozícia u dospelých jedincov strednej veľkosti je 5,5 mg/kg/deň celiprololu.

Celiprolol, keď sa používa vo farmakologických dávkach, dilatuje stredné a malé artérie a bronchioly. Taktiež sa v štúdiách u psov zistilo, že zvyšuje koronárnu a renálnu perfúziu a uvoľňuje veľké žily stimuláciou beta₂-adrenergických receptorov. Inhibuje chronotropné a inotropné účinky beta-adrenergických agonistov v hladkom svalstve predsiene aj komory. Celiprolol vo farmakologických dávkach nemá žiadny membrán stabilizujúci účinok. V niekoľkých experimentálnych modeloch sa

zistilo, že u potkanov a škrečkov zabraňuje tachykardii, ventrikulárnej fibrilácii a náhlej asystole. U psov však boli výsledky protikladné.

V chemických modeloch arytmie mal celiprolol antiarytmogénny a antifibrilačný účinok. Pri elektrickej stimulácii dávka 1 mg/kg i.v. zvýšila prah ventrikulárnej fibrilácie, avšak dávka 3 mg/kg i.v v ďalšom experimente štatisticky významne nezabránila ventrikulárnej tachykardii ani srdcovému úmrtiu. V experimente s koronárnou stenózou u psov celiprolol normalizoval zvýšené pH a zmiernil ischémiu, ale takisto obnovil kontrakčnú kapacitu ischemického myokardu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza

manitol (E 421)

sodná soľ kroskarmelózy

bezvodý koloidný oxid kremičitý

stearát horečnatý

Obal tablety:

polydextróza

hypromelóza

oxid titaničitý (E 171)

makrogol 4000

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

30, 60, 100 filmom obalených tabliet v obale na tablety (obal z HD-PE plastickej hmoty a uzáver z LD-PE plastickej hmoty) zabalených v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vitalans Oy

Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
Fínsko
Tel: +358 3 615 600
Fax: +358 3 618 3130

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0234/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. júla 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18.mája 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Február 2023