
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Celiprolol Vitabalans, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 400 mg celiprololu chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Celiprolol Vitabalans 400 mg: białe, powlekane, okrągłe, wypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie, o średnicy 12 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie.
- Stabilna dławica piersiowa.

Celiprolol jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie

Dawka początkowa to 200 mg przyjmowane raz na dobę. Jeśli odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, po okresie 2 do 4 tygodni dawkę można zwiększyć do 400 mg przyjmowanych raz na dobę. Ciśnienie krwi może obniżyć się stopniowo a osiągnięcie oczekiwanych wartości może zająć kilka tygodni.

Stabilna dławica piersiowa

Zalecana dawka dobową to 200 mg. W razie potrzeby, po okresie 2 do 4 tygodni dawkę można zwiększyć do 400 mg na dobę. U pacjentów z chorobami układu krążenia zaleca się stopniowe odstawianie leku przez 1-2 tygodnie. Nagłe zaprzestanie stosowania leku może powodować zaburzenia serca, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność stosując celiprolol u pacjentów w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Celiprolol nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Zaburzenia czynności nerek

Zwykle nie jest konieczne zmniejszanie dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek. Celiprolol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi 15-40 ml/min a dawka powinna zostać zmniejszona do 100 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4). Celiprolol jest przeciwwskazany u pacjentów z klirens kreatyniny mniejszym niż 15 ml/min (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania leku przez pacjentów z niewydolnością wątroby. Dlatego też celiprolol należy stosować z ostrożnością i rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4). Celiprolol jest przeciwwskazany u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Celiprolol należy przyjmować najpóźniej pół godziny przed lub dwie godziny po posiłku, popijając szklanką wody.

Biodostępność celiprololu jest zaburzona, gdy stosuje się go razem z jedzeniem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Wstrząs kardiogeny
- Znaczna bradykardia (mniej niż 50 uderzeń na minutę)
- Niewyrównana niewydolność serca
- Zespół chorego węzła zatokowego
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia
- Guz chromochłonny
- Kwasica metaboliczna
- Blok zatokowo-przedsionkowy
- Dławica Prinzmetala
- Niedociśnienie (ciśnienie skurczowe poniżej 100 mmHg)
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 15 ml/min)
- Przewlekła obturacyjna choroba płuc
- Ostre napady astmy
- Skurcz oskrzeli lub astma oskrzelowa
- Późne stadium choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespół Raynauda
- Ostra niewydolność wątroby
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów MAO (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność stosując celiprolol u pacjentów w tej grupie wiekowej. Pacjentów w podeszłym wieku należy regularnie monitorować ze względu na częste zaburzenia czynności nerek i wątroby w tej grupie wiekowej.

Celiprolol może być stosowany u pacjentów z ograniczoną czynnością nerek o stopniu łagodnym do umiarkowanego, ponieważ jest on usuwany zarówno drogą nerkową jak i pozanerkową. U pacjentów z klirens kreatyniny pomiędzy 15 do 40 ml/min właściwe jest zmniejszenie dawki do 100 mg raz na

dobę. Celiprolol jest przeciwwskazany u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 15 ml/min.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z niewydolnością wątroby. Pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby należy dokładnie monitorować po rozpoczęciu terapii i rozważyć zmniejszenie dawki. Celiprolol przeciwwskazany jest u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Nagle odstawienie środków blokujących receptory beta-adrenergiczne u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca może powodować zwiększoną częstość i cięższy przebieg napadów dławicy piersiowej lub pogorszenie stanu serca. Mimo że w badaniach klinicznych nie obserwowano działań niepożądanych po nagłym zaprzestaniu stosowania celiprololu, dawka powinna być zmniejszana stopniowo przez 1 do 2 tygodni. Jeśli to konieczne, należy rozpocząć inne leczenie, aby zapobiec zaostrzeniu objawów dławicy piersiowej.

W przypadku konieczności zastosowania znieczulenia ogólnego anestezjolog powinien zostać poinformowany o stosowaniu celiprololu. Jeśli wstrzymuje się leczenie przed znieczuleniem, powinno to następować stopniowo, oraz należy zachować 48-godzinny odstęp między ostatnią dawką celiprololu a znieczuleniem. Kontynuacja stosowania beta-adrenolityków obniża ryzyko zaburzeń rytmu serca podczas wprowadzania znieczulenia i intubacji.

U pacjentów z dławicą piersiową i towarzyszącymi zaburzeniami krążenia obwodowego (chromanie przestankowe), beta-adrenolityki należy stosować niezwykle ostrożnie, gdyż może nastąpić pogłębienie tych zaburzeń.

Chociaż celiprolol nie pogarsza znacząco czynności serca w spoczynku, powinien być stosowany jedynie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, którzy są właściwie leczeni. Jeśli niewydolność serca zaostrzy się podczas leczenia celiprololem, leczenie należy przerwać do czasu wyrównania objawów dekompensacji.

W przypadku zwolnienia rytmu serca do 50-55 uderzeń na minutę i odczuwania przez pacjenta objawów związanych z bradykardią, dawkę należy zmniejszyć.

Ze względu na negatywny wpływ celiprololu na czas przewodzenia, u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia lek należy podawać z zachowaniem ostrożności.

Celiprolol może maskować objawy nadczynności tarczycy i hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą nie obserwowano negatywnego wpływu na glikogenezę oraz wydzielanie insuliny. Jednak pacjenci z cukrzycą, u których stężenie glukozy we krwi nie jest ustabilizowane, powinni stosować celiprolol z ostrożnością.

U pacjentów z odwracalną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc celiprolol powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności. Celiprolol nie hamuje rozszerzania oskrzeli pod wpływem stymulacji adrenergicznej i dlatego środki rozszerzające oskrzela takie jak salbutamol można stosować bez konieczności przerywania terapii celiprololem. Celiprolol nie powinien być stosowany podczas ostrych ataków astmy.

Zaobserwowano, że beta-adrenolityki zaostrzają przebieg łuszczycy, dlatego też u pacjentów z łuszczycą w wywiadzie należy wnikliwie rozważyć stosowanie celiprololu.

U pacjentów z reakcjami anafilaktycznymi w wywiadzie beta-adrenolityki mogą zwiększać wrażliwość na alergeny oraz zaostrzać objawy.

U pacjentów, u których wystąpi łązawienie oczu oraz wysypka bez wyraźnego powodu, leczenie celiprololem należy stopniowo zakończyć.

Nie badano wpływu celiprololu na farmakokinetykę innych leków. Dlatego też celiprolol nie powinien być stosowany jednocześnie z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne:

Zahamowanie zatokowe może wystąpić w przypadku, gdy beta-adrenolityki, w tym celiprolol, są stosowane w skojarzeniu z innymi lekami, o których wiadomo, że powodują zahamowanie zatokowe. (patrz punkt 4.8).

Antagoniści wapnia

Jednoczesne stosowanie z antagonistami wapnia (np. werapamil i diltiazem) nie jest zalecane, ponieważ jedne i drugie zmniejszają kurczliwość mięśnia sercowego i szybkość przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Stosowanie takiego połączenia leków u pacjentów z zaburzeniami serca jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie z pochodnymi dihydropirydyny (nifedypina) może zwiększać ryzyko niedociśnienia.

Istnieją doniesienia o podwyższeniu ryzyka wystąpienia depresji w przypadku równoczesnego podawania beta-adrenolityków i diltiazemu.

Leki przeciwaritmiczne klasy I

Należy zachować ostrożność, jeśli celiprolol stosuje się razem z lekami przeciwaritmicznymi klasy I (np. dizopiramid, chinidyna) i amiodaronem, ponieważ czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego może ulec wydłużeniu i może nasilić się ujemny efekt inotropowy.

Klonidyna

Leki beta-adrenolityczne mogą nasilać efekt nadciśnienia z odbicia następujący po przerwaniu stosowania klonidyny. Jeśli obydwa leki stosowane są razem, przerwanie stosowania beta-adrenolityku powinno nastąpić kilka dni przed zakończeniem stosowania klonidyny.

Glikozydy nasercowe

Jednoczesne stosowanie celiprololu i glikozydów nasercowych (np. digoksyny) może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki znieczulające

Przed znieczuleniem ogólnym należy poinformować anestezjologa o stosowaniu celiprololu (patrz punkt 4.4). Interakcje ze lekami znieczulającymi mogą zmniejszać wydolność mięśnia sercowego. Jednoczesne ich stosowanie nie jest przeciwwskazane, ponieważ beta-adrenolityki mogą zapobiegać znacznym zmianom ciśnienia krwi podczas intubacji a ich efekt może być szybko zniesiony przez środki beta-sympatomimetyczne.

Insulina i leki przeciwcukrzycowe

Celiprolol może nasilać obniżające stężenie glukozy we krwi działanie insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych, dlatego też konieczna może być zmiana dawkowania leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.8).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, takie jak ibuprofen lub indometacyna, mogą zmniejszać hipotensyjne działanie leków blokujących receptor beta-adrenergiczny.

Adrenalina

Leki sympatomimetyczne, takie jak adrenalina, mogą znosić działanie beta-adrenolityków.

Przeciwdepresyjne leki trójpierścieniowe, barbiturany lub fenotiazyny

Jednoczesne stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, barbituranów lub fenotiazyny może nasilać hipotensyjne działanie beta-adrenolityków.

Inhibitory monoaminoooksydazy (MAO)

Inhibitory MAO (np. fenzylzyna) zazwyczaj powodują niedociśnienie i mogą wzmacniać efekt obniżający ciśnienie tętnicze leków przeciwnadciśnieniowych.

Fingolimod

Jednoczesne stosowanie fingolimodu z beta-adrenolitykami może nasilać bradykardię i nie jest zalecane. W przypadku, gdy równoczesne podawanie zostanie uznane za konieczne, zaleca się odpowiednie monitorowanie na początku leczenia, tj. monitorowanie przynajmniej przez noc.

Interakcje farmakokinetyczne:

Hydrochlorotiazyd lub teofilina

Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazidu i teofiliny z celiprololem może zmniejszać biodostępność celiprololu. W razie potrzeby, dawkowanie należy odpowiednio zmodyfikować.

Leki o wąskim indeksie terapeutycznym

Nie oceniano wpływu celiprololu na hamowanie lub indukowanie izoenzymów CYP450, innych enzymów odpowiedzialnych za metabolizm lub białek transportowych. Z tego powodu, nie można przewidzieć potencjalnych interakcji celiprololu. Dlatego też celiprolol nie powinien być stosowany w skojarzeniu z lekami, dla których zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej może mieć poważne następstwa, np. cyklosporyna, chinidyna, alfentanył, astemizol, cisapryd, diergotamina, ergotamina, pimozyd, syrolimus, takrolimus, terfenadyna, digoksyna, lit, inhibitory reduktazy HMG-CoA, flekainid, leki przeciwpadaczkowe, teofilina i warfaryna.

Interakcje z inhibitorami/induktorami glikoproteiny P

Celiprolol jest substratem glikoproteiny P (P-gp) – przekaźnika transportu przez błonę.

Jednoczesne stosowanie z lekami hamującymi P-gp (np. werapamil, erytromycyna, klarytromycyna, cyklosporyna, chinidyna, ketokonazol i itraconazol) prawdopodobnie spowoduje wzrost stężenia celiprololu w osoczu. Jednoczesne zastosowanie 100 mg celiprololu z 200 mg itraconazolu, inhibitora P-gp, spowodowało zwiększenie AUC celiprololu o 80%. Można rozważyć zmniejszenie dawki celiprololu podczas jednoczesnego stosowania leków hamujących P-gp.

Jednoczesne stosowanie z lekami indukującymi P-gp (np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego) może powodować obniżenie stężenia celiprololu w osoczu. Jednoczesne zastosowanie 200 mg celiprololu i 600 mg ryfampicyny raz na dobę przez 5 kolejnych dni spowodowało 40% zmniejszenie AUC celiprololu. Nie można wykluczyć, że wpływ ten będzie większy po dłuższej terapii ryfampicyną. Konieczna może być zmiana dawkowania celiprololu w trakcie rozpoczynania lub odstawiania terapii lekami indukującymi P-gp.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji ciężarnych na działanie celiprololu. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na ciążę, rozwój płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność stosując lek u kobiet ciężarnych.

Wpływ celiprololu na przepływ krwi w łożysku nie jest znany. Inne beta-adrenolityki zmniejszają krążenie łożyskowe, co może powodować śmierć płodu i przedwczesny poród. U płodów i noworodków mogą również wystąpić działania niepożądane (szczególnie hipoglikemia i bradykardia). Zwiększa to ryzyko wystąpienia powikłań ze strony serca i układu oddechowego u noworodków w okresie po urodzeniu.

Karmienie piersią

Większość beta-adrenolityków przenika do mleka kobiecego, chociaż w różnym stopniu. Stosowanie leku podczas karmienia piersią nie jest zalecane, ponieważ dostępne informacje na temat przenikania celiprololu do mleka kobiecego nie są wystarczające.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Celiprolol wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy i uczucia zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Klasyfikacja według częstości występowania działań niepożądanych jest następująca:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania celiprololu:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: małopłytkowość lub plamica

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: ujawnić się może utajona cukrzyca lub pogorszyć już istniejąca

Nieznana: hipoglikemia, hiperglikemia

U pacjentów z nadczynnością tarczycy mogą być maskowane kliniczne objawy tyreotoksykozy (tachykardia, drżenia).

Długotrwała ścisła głódówka lub wysiłek fizyczny mogą prowadzić do stanów hipoglikemicznych. Ostrzegawcze objawy hipoglikemii (tachykardia, drżenia) mogą być osłabione.

Może być zaburzony metabolizm tłuszczów. Przy prawidłowym stężeniu cholesterolu całkowitego, obserwowano obniżenie stężenia cholesterolu HDL i zwiększenie stężenia triglicerydów w osoczu.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: szczególnie na początku leczenia wystąpić może zmęczenie, zawroty głowy, senność, ból głowy, splątanie, nerwowość, zwiększona potliwość, bezsenność, depresja, koszmary senne, psychozy lub omamy. Parestezje i obniżona temperatura kończyn.

Niezbyt często: stan przypominający *myasthenia gravis* z osłabieniem mięśni. Kurcze mięśni.

Bardzo rzadko: pogłębienie się istniejącej miastonii

Nieznana: drżenia, uderzenia gorąca

Zaburzenia oka

Niezbyt często: suchość oka (ważne w przypadku używania szkieł kontaktowych), zapalenie spojówek

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia, zapalenie rogówki i spojówki

Nieznana: suchość spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko: osłabienie słuchu, dzwonięcie w uszach

Zaburzenia serca

Często: skłonność do hipotensji, bradykardia, omdlenia, kołatanie serca, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowym, pogłębienie niewydolności serca

Bardzo rzadko: u pacjentów z dławicą piersiową nie można wykluczyć nasilenia napadów. Obserwowano nawet nasilenie dolegliwości u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (jak chromanie przestankowe i choroba Raynauda).

Nieznana: niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, zahamowanie zatokowe u predysponowanych pacjentów (np. u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów z wcześniej występującą bradykardią, dysfunkcją węzła zatokowego lub blokiem przedsionkowo-komorowym).

Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia

u pacjentów ze skłonnością do reakcji bronchospastycznej (szczególnie z obturacyjną chorobą płuc) możliwy zwiększony opór dróg oddechowych i duszność.

Rzadko: skurcz oskrzeli, duszność, astma, śródmiąższowe zapalenie płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: czasowo wystąpić mogą dolegliwości żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, zaparcia, biegunka)

Niezbyt często: suchość w ustach

Nieznana: ból żołądka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: skórne reakcje uczuleniowe (zaczerwienienie, świąd, wysypka) i utrata włosów

Bardzo rzadko: beta-adrenolityki mogą pogłębiać objawy łuszczycy lub spowodować wystąpienie wysypki podobnej do łuszczycy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: obserwowano długotrwałą przewlekłą artropatię (zapalenie jedno- i wielostawowe)

Nieznana: objawy tocznia trzewnego (odwracalne)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: w przypadku ciężkiej niewydolności nerek obserwowano pogorszenie czynności nerek. Dlatego też, w czasie stosowania celiprololu należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: zaburzenia popędu płciowego i potencji

Nieznana: impotencja

Badania diagnostyczne

Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności transaminaz (AlAT, AspAT) w surowicy

Nieznana: przeciwciała przeciwjądrowe.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano żadnych przypadków przedawkowania.

Objawy przedawkowania to: bradykardia, niedociśnienie, skurcze oskrzeli, ostra niewydolność serca i zahamowanie zatokowe. W przypadku przedawkowania i reakcji nadwrażliwości pacjent powinien być obserwowany na oddziale intensywnej opieki medycznej. Podanie węgla aktywnego może zapobiec wchłanianiu. Niezbędna może okazać się wentylacja wspomaganą. Jeśli konieczne, leczenie powinno obejmować również podanie glukagonu, atropiny i dobutaminy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki beta-adrenolityczne, selektywne

Kod TC: C07 AB 08

Celiprolol jest beta₁-selektywnym lekiem hamującym receptory adrenergiczne wykazującym częściową aktywność agonisty beta₂. Kardioselektywne działanie beta-adrenolityków (blokada receptorów beta₁ w porównaniu do blokady receptorów beta₂) jest porównywalne do działania metoprololu i atenololu.

Celiprolol wykazuje również działanie rozszerzające naczynia krwionośne.

Działanie beta₂-agonistyczne może być ważne dla rozszerzania naczyń krwionośnych. Brak obturacji oskrzeli (jeśli stosowane są dawki terapeutyczne) może być korzystny u pacjentów z bezobjawowymi chorobami układu oddechowego.

Celiprolol obniża ciśnienie krwi w spoczynku i podczas fizycznego wysiłku u pacjentów z nadciśnieniem. Tętno i objętość przepływu zależą od wcześniejszego pobudzenia współczulnego układu nerwowego. Celiprolol zmniejsza efekt chronotropowy i inotropowy wywołany przez stymulację układu współczulnego podczas wysiłku fizycznego. W spoczynku obserwuje się nieznaczne zwolnienie częstości tętna i kureczliwości.

Celiprolol nie wykazuje niekorzystnego wpływu na skład lipidów osocza.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie celiprololu w osoczu osiągnęte jest po 2-4 godzinach po zastosowaniu doustnym. Celiprolol ulega nieznacznemu metabolizmowi pierwszego przejścia.

Całkowita biodostępność zależy od zastosowanej dawki. Biodostępność po doustnym zastosowaniu celiprololu w dawce 100 mg wynosi 30%. Biodostępność po doustnym podaniu

celiprololu w dawce 400 mg wzrasta do 74%. Celiprolol jest substratem dla glikoproteiny P (P-gp) – przekaźnika transportu przez błonowego, co ogranicza biodostępność celiprololu przy niskich dawkach. Wykazano również, iż pokarm zaburza biodostępność celiprololu.

Dystrybucja

Celiprolol wiąże się z białkami osocza w ilości około 20-30%.

Eliminacja

Wydalenie celiprololu nie zostało całkowicie poznane. Celiprolol wydalany jest zarówno przez nerki jak i z żółcią. Dostępne dane wskazują, że za eliminację celiprololu jest odpowiedzialna glikoproteina P. Po doustnym zastosowaniu, większość celiprololu wydalana jest z kałem z powodu niecałkowitego wchłaniania. Po doustnym zastosowaniu pojedynczej dawki 100 mg około 10% celiprololu wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem i około 84% w kale. Całkowita eliminacja następuje w ciągu 48 godzin, co wskazuje na brak kumulacji celiprololu w organizmie.

Okres półtrwania wynosi około 5-6 godzin a efekt farmakodynamiczny trwa przez ok. 24 godziny po podaniu pojedynczej dawki.

Niewydolność nerek

Po doustnym zastosowaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek 400 mg celiprololu, wartości AUC były o 50% większe u pacjentów z niewydolnością nerek (kliren kreatyniny 15-40 ml/min) niż u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby

Dostępne są jedynie ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania celiprololu u pacjentów z niewydolnością wątroby. Nie można wykluczyć, że u pacjentów z niewydolnością wątroby wydzielanie celiprololu z żółcią będzie zmniejszone (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Celiprolol nie wykazuje działania mutagennego, rakotwórczego lub teratogennego. Najwyższe doustne dawki stosowane w badaniach na zwierzętach to 2000 mg/kg/dobę u myszy i 400 mg/kg/dobę u szczurów. U szczurów zastosowanie 320 mg/kg/dobę nie wpłynęło na płodność ani na przebieg ciąży. Podczas trzymiesięcznego stosowania celiprololu u szczurów, dawka 20 mg/kg/dobę nie powodowała zmian w zachowaniu szczurów ani zmian w badaniach krwi i moczu. Zmiany w liczbie krwinek były klinicznie nieznaczące podczas stosowania dawek do 150 mg/kg/dobę. Dawka 400 mg/kg/dobę powodowała zwiększenie apetytu, diurezy i spożycia wody oraz obrzęk nóg i senność u szczurów. Wzrosło również stężenie potasu i nieorganicznego fosforu we krwi. Zmiany te ustąpiły w ciągu miesiąca od zaprzestania stosowania leku. W dwunastomiesięcznych badaniach na szczurach, dawki 200 mg/kg/dobę powodowały wyżej wymienione odwracalne zmiany w zachowaniu i wartościach elementów morfotycznych krwi, jak również zmniejszenie wagi, ale nie powodowały zwiększonej umieralności. Dawka śmiertelna po pojedynczym podaniu doustnym wynosi w przybliżeniu 2000 mg/kg u myszy, 3800 mg/kg u szczurów i 1500 mg/kg u psów. W dwunastomiesięcznych badaniach na psach, stosowanie celiprololu w dawce 200 mg/kg/dobę powodowało zmniejszenie tętna, ograniczenie ruchliwości oraz zwiększenie wydzielania śliny, zastoju trzustkowego i stężenia potasu w surowicy krwi. Nie wykazano patologicznych zmian w narządach ani zmian hematologicznych. Zmiany te ustąpiły w krótkim okresie od zaprzestania stosowania leku. Podczas długotrwałego stosowania dawki wynoszące 20 mg/kg/dobę u szczurów i 10 mg/kg/dobę u psów pozbawione były jakiegokolwiek toksyczności. Jeśli dawka leku Celiprolol Vitabalans wynosi 400 mg, to dorosły o średniej masie ciała narażony jest na działanie 5,5 mg/kg/dobę celiprololu.

Celiprolol stosowany w dawkach farmakologicznych rozszerza średnie i małe tętnice i oskrzeliki. W badaniach na psach obserwowano zwiększony przepływ wieńcowy i nerkowy i rozluźnienie dużych naczyń przez stymulację receptorów beta₂-adrenergicznych. Hamuje to efekt chronotropowy i inotropowy agonistów receptorów beta-adrenergicznych zarówno w mięśniu przedsionków jak i komór.

Celiprolol w dawkach farmakologicznych nie wykazuje efektu stabilizującego błony. W poszczególnych modelach eksperymentalnych zapobiegał tachykardii, migotaniu komór i nagłej asystolii u szczurów i chomików. Jednakże u psów wyniki były sprzeczne.

W modelach arytmii indukowanej chemicznie celiprolol wykazywał działanie przeciwarytmiczne i przeciw migotaniu. Podczas elektrycznej stymulacji, dawka 1 mg/kg podana dożylnie podwyższała wartość progową migotania komór, ale dawka 3 mg/kg po podaniu dożylnym w innym eksperymencie nie wykazała istotnego statystycznie wpływu na zapobieganie tachykardii komorowej lub śmierci sercowej. W doświadczeniu ze zwężeniem tętnicy wieńcowej u psów, celiprolol unormował podwyższone pH i zmniejszył niedokrwienie, jak również przywrócił zdolność skurczową niedokrwionego mięśnia sercowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Mannitiol (E 421)

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Polidekstroza

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 4000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30, 60, 100 tabletek powlekanych w pojemniku HDPE z zamknięciem z LDPE w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
Finlandia
Tel.: +358 3 615 600
Fax.: +358 3 618 3130

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18225

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

26. 05.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.01.2021