

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Celiprolol Vitabalans 200 mg filmsko obložene tablete
Celiprolol Vitabalans 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 200 mg ali 400 mg celiprololijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Celiprolol Vitabalans 200 mg: bele, obložene, okrogle, konveksne tablete, z zarezo na eni strani, s premerom 10 mm.

Celiprolol Vitabalans 400 mg: bele, obložene, okrogle, konveksne tablete, z zarezo na eni strani, s premerom 12 mm.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Hipertenzija
- Stabilna angina pectoris

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe: peroralna uporaba.

Celiprolol se jemlje s kozarcem vode, vsaj pol ure pred ali dve uri po obroku.
Biološka razpoložljivost celiprolola je zmanjšana, če se jemlje s hrano.

Hipertenzija

Začetni odmerek je 200 mg enkrat dnevno. Če odziv ni zadosten, se lahko po obdobju 2-4 tednov odmerek poveča do 400 mg enkrat dnevno. Krvni tlak se lahko zniža postopoma in ciljni tlak je mogoče doseči v nekaj tednih.

Stabilna angina pectoris

Priporočljiv dnevni odmerek je 200 mg. Če je potrebno, se lahko po obdobju 2-4 tednov odmerek poveča do 400 mg dnevno. Pri bolnikih s srčno žilnim obolenjem je priporočljivo, da se zdravljenje prekine postopoma v obdobju 1-2 tednov. Nenadna prekinitve zdravljenja lahko povzroči težave s srcem, še posebej pri bolnikih z ishemično boleznijo srca.

Starejši bolniki

Na voljo so le omejeni podatki. Pri starejših je potrebno uporabljati celiprolol previdno (glejte poglavje 4.4).

Otroci

Uporaba celiprolola pri otrocih se zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti ne priporoča.

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago ledvično insuficienco odmerka običajno ni potrebno zmanjšati. Pri bolnikih z očistkom kreatinina 15 - 40 ml/min, je potrebno uporabljati celiprolol previdno in odmerke je potrebno zmanjšati na 100 mg enkrat dnevno (glejte poglavje 4.4). Celiprolol je kontraindiciran pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 15 ml/min (glejte poglavje 4.3).

Okvarjeno delovanje jeter

Pri bolnikih z jetrno okvaro so na voljo le omejeni podatki. Celiprolol se mora uporabljati previdno pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter in razmisliti je potrebno o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.4). Celiprolol je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za celiprolol ali katerokoli pomožno snov
- Kardiogeni šok
- Huda bradikardija (srčni utrip manj kot 50/min)
- Neustrezno zdravljena srčna insuficienca
- Sindrom bolnega (karotidnega) sinusa
- Atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje
- Feokromocitom
- Presnovna acidoza
- Sinoatrialni blok
- Prinzmetalova angina pectoris
- Hipotenzija (sistolični krvni tlak manj kot 100 mmHg)
- Huda okvara ledvic (očistek kreatinina manj kot 15 ml/minuto)
- Kronična obstruktivna pljučna bolezen
- Akutni napadi astme
- Bronhospazem ali bronhialna astma
- Pozna faza periferne arterijske okluzivne bolezni in Raynaudov sindrom
- Huda okvara jeter
- Sočasno zdravljenje z zaviralci MAO (razen zaviralcev MAO-B)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri starejših so na voljo le omejeni podatki. Celiprolol se mora zato pri starejših uporabljati previdno. Te bolnike je potrebno redno spremljati in upoštevati možnost zmanjšanega delovanja ledvic in jeter v tej starostni skupini.

Celiprolol se lahko uporablja pri bolnikih z blago do zmerno stopnjo zmanjšanega delovanja ledvic, saj se celiprolol iz telesa izloča skozi ledvice in tudi po drugih poteh izločanja. Pri bolnikih z očistkom kreatinina v razponu od 15 do 40 ml/min je zmanjšanje odmerka na 100 mg enkrat na dan primerno. Celiprolol je kontraindiciran za bolnike z očistkom kreatinina manj kot 15 ml/min.

Pri bolnikih z jetrno okvaro so na voljo le omejeni podatki. Bolnike z blago do zmerno okvaro jeter je potrebno po uvedbi zdravljenja skrbno spremljati in pretehtati možnost nižjega odmerka. Celiprolol je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

Nenadna ukinitvev zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih z ishemično boleznijo srca lahko povzroči pojav anginalnih napadov s povečano pogostostjo ali resnostjo ali poslabšanje stanja srca. Čeprav v kliničnih preskušanjih niso opazili neželenih učinkov zaradi nenadnega prenehanja jemanja celiprolola, je potrebno odmerek postopno zniževati v obdobju 1-2 tednov in če je to potrebno, istočasno uvesti nadomestno zdravljenje, da se prepreči eksacerbacija angine pectoris.

Anesteziolog mora biti obveščen o zdravljenju s celiprololom v primeru, ko je potrebna splošna anestezija. Če se zdravljenje prekine pred anestezijo, je potrebno to storiti postopoma in počakati, da preteče 48 ur med zadnjim odmerkom in anestezijo. Nadaljevanje z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta zmanjšuje tveganje za nastanek nepravilnosti v srčnem utripu med indukcijo in intubacijo.

Pri bolnikih z motnjami v perifernem obtoku (intermitentna klavdikacija) in angino pectoris je potrebno zaviralce adrenergičnih receptorjev beta uporabljati zelo previdno, ker se lahko pojavi poslabšanje naštetih bolezni.

Čeprav celiprolol opazno ne poslabša delovanja srca med mirovanjem, se lahko uporablja le pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki so ustrezno zdravljeni. Če se med zdravljenjem s celiprololom pojavi dekompenzacija, je potrebno zdravljenje prekiniti, dokler se ne doseže ustrezen nadzor nad dekompenzacijo.

Če se srčna frekvenca zmanjša na manj kot 50-55 utripov na minuto v mirovanju in se pri bolniku pojavijo simptomi povezani z bradikardijo, je potrebno zmanjšati odmerek.

Zaradi njegovega negativnega vpliva na čas prevodnosti, se lahko celiprolol uporablja s previdnostjo le pri bolnikih s srčnim blokom prve stopnje.

Simptomi tirotoksikoze in hipoglikemije so lahko prikriti. V študijah s celiprololom pri bolnikih s sladkorno boleznijo je bilo ugotovljeno, da nima negativnega vpliva na glikogenolizo in izločanje insulina. Kljub temu je potrebno pri bolnikih s sladkorno boleznijo z nihanjem ravni glukoze v krvi, celipropol uporabljati previdno.

Pri bolnikih z reverzibilno obstruktivno pljučno boleznijo je potrebno celiprolol uporabljati previdno. Očitno je, da celiprolol ne zavira bronhodilatacije z adrenergično stimulacijo in tako se lahko bronhodilatatorji kot npr. salbutamol, uporabljajo brez prekinitve zdravljenja s celiprololom. Celiprolola ne smemo dajati med akutnim napadom astme.

Poročali so, da lahko zaviralci adrenergičnih receptorjev beta poslabšajo psoriaro, in bolniki s psoriaro v anamnezi, naj bi celiprolol jemali šele po temeljitem premisleku.

Pri bolnikih z anafilaktično reakcijo v anamnezi lahko zaviralci adrenergičnih receptorjev beta povečajo občutljivost na alergene in resnost reakcije.

Če bolnik dobi suhe oči in izpuščaje brez kakršnegakoli drugega očitnega vzroka, je potrebno zdravljenje z celiprololom postopoma prekiniti.

Učinek celiprolol na farmakokinetiko drugih zdravil še ni bila raziskana. Zato se celiprolol ne sme uporabljati skupaj z zdravili z ozkim terapevtskim indeksom (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije:

Zaviralci kalcijevih kanalčkov

Sočasna uporaba z zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. verapamil in diltiazem) ni priporočljiva, saj oboji znižujejo kontraktilnost srca in zavirajo hitrost atrioventrikularnega prevajanja. Uporaba te kombinacije pri bolnikih s srčnimi motnjami je kontraindicirana. Sočasno zdravljenje z dihidropiridinskimi derivati (npr. nifedipin) lahko poveča tveganje za hipotenzijo.

Antiaritmiki razreda I

Previdnost je potrebna, kadar se uporablja skupaj z antiaritmiki razreda I (npr. dizopiramid in kinidin) in amiodaronom, ker se lahko podaljša čas atrioventrikularnega prevajanja in se lahko pojavi negativni inotropni učinek.

Klonidin

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko poslabšajo "rebound" hipertenzijo, ki lahko nastane po ukinitvi klonidina. Če se sočasno uporabljata obe zdravili, je potrebno zaviralce adrenergičnih receptorjev beta ukiniti nekaj dni pred ukinitvijo klonidina.

Kardiotonični glikozidi

Sočasna uporaba s kardiotoničnimi glikozidi (npr. digoksin) lahko podaljša čas atrioventrikularnega prevajanja.

Anestetiki

Pred splošno anestezijo mora biti anesteziist seznanjen s tem, da bolnik jemlje celiprolol (glejte poglavje 4.4). Medsebojno delovanje z anestetiki lahko zmanjša zmogljivost srčne mišice. Sočasna uporaba ni kontraindicirana, ker lahko zaviralci adrenergičnih receptorjev beta preprečujejo velike spremembe krvnega tlaka med intubacijo in se lahko hitro antagonizirajo z beta-simpatikomimetiki.

Inzulini in peroralni antidiabetiki

Celiprolol lahko poveča učinke zniževanja krvnega sladkorja insulina in peroralnih antidiabetikov, zato je v takih primerih potrebno odmerek antidiabetikov prilagoditi (glejte poglavje 4.8).

Nesteroidna protivnetna zdravila

Nesteroidna protivnetna zdravila, kot sta ibuprofen ali indometacin, lahko zmanjšajo hipotenzivne učinke zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

Adrenalin

Simpatikomimetiki, kot je adrenalin, lahko izničijo učinke zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

Triciklični antidepresivi, barbiturati ali fenotiazini

Sočasna uporaba tricikličnih antidepresivov, barbituratov ali fenotiazinov, lahko okrepi hipotenzivno delovanje zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

Inhibitorji monoamino oksidaze (MAO)

Inhibitorji MAO (npr. fenelzin) pogosto povzročajo hipotenzijo in imajo lahko dodatne hipotenzivne učinke z antihipertenzivnimi zdravili.

Farmakokinetične interakcije:

Hidroklorotiazid ali teofilin

Sočasna uporaba hidroklorotiazida in teofilina lahko zmanjša biološko uporabnost celiprolola. Odmerek je treba prilagoditi, če je to potrebno.

Zdravila z ozkim terapevtskim indeksom

Potenciala celiprolola za zaviranje ali induciranje CYP450 izoencimov, drugih presnovnih encimov ali transportnih beljakovin, niso ovrednotili. Torej potenciala interakcij ni mogoče predvideti. Zato se celiprolol ne sme kombinirati z zdravili, za katera lahko ima povečanje sistemske izpostavljenosti hude posledice, npr. ciklosporin, kvinidin, alfentanil, astemizol, cisaprid, diergotamin, ergotamin, pimozid, sirolimus, takrolimus, terfenadin, digoksin, litij, inhibitorji HMG-CoA-reduktaze, flekainid, antiepileptična zdravila, teofilin in varfarin.

Interakcije z zaviralci / induktorji P-glikoproteina

Celiprolol je substrat za P-glikoproteinski (P-gp) transporter.

Sočasna uporaba z zdravili, ki zavirajo P-gp (npr. verapamil, eritromicin, klaritromicin, ciklosporin, kinidin, ketokonazol in itrakonazol), bo verjetno povzročila povečanje plazemskih koncentracij celiprolola. Sočasna uporaba 100 mg celiprolola in 200 mg P-gp-zaviralca itrakonazola je povzročila 80 % povečanje AUC celiprolola. Zmanjšanje odmerka celiprolola bi bilo treba upoštevati pri sočasni uporabi z zdravili, ki zavirajo P-gp.

Sočasna uporaba z zdravili, ki inducirajo P-gp (npr. rifampicin in šentjanževka), lahko povzroči zmanjšanje plazemske koncentracije celiprolola. Sočasna uporaba 200 mg celiprolola in 600 mg rifampicina 5 zaporednih dni je povzročila 40 % znižanje AUC celiprolola. Izrazitejši učinek po daljšem zdravljenju z rifampicinom ni mogoče izključiti. Ob začetku ali koncu zdravljenja z induktorji P-gp bo lahko potrebna prilagoditev odmerka celiprolola.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi celiprolola med nosečnostjo ni na voljo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Vpliv na oskrbo placentne s krvjo ni znan. Drugi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta zmanjšujejo obtok krvi v placenti, kar lahko povzroči smrt zarodka in prezgodnji porod. Neželeni učinki (zlasti hipoglikemija in bradikardija) se lahko pojavijo tudi pri plodovih in novorojenčkih. To povečuje tveganje za srčne in pljučne zaplete pri novorojenčkih v postnatalnem obdobju.

Dojenje

Večina zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta se izloča v materino mleko, čeprav v spremenljivem obsegu. Uporaba med dojenjem ni priporočljiva, saj ni dovolj podatkov o izločanju celiprolola v materino mleko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Celiprolol ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Potrebno je upoštevati, da se lahko pojavijo omotica in utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Razvrstitev pogostnosti neželenih učinkov je naslednja:

- Zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- Pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$),
- Občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$),
- Redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$),
- Zelo redki ($<1/10.000$),
- Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri celiprololu vključujejo:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

občasni: trombocitopenija ali purpura

Presnovne in prehranske motnje:

zelo redki: latentni diabetes mellitus, lahko postane očiten, ali že obstoječi, poslabšan

neznana: hipoglikemija, hiperglikemija

Pri bolnikih s hipertiroidizmom se lahko prikrijejo klinični znaki tirotoksikoze (tahikardija in tremor).

Dolgotrajen hud post ali hud fizični stres lahko privede do hipoglikemičnega stanja. Opozorilni znaki hipoglikemije (še posebej tahikardija in tremor) so lahko oslabljeni.

Presnova lipidov je lahko motena. V večini primerov so opazili normalen skupni holesterol, znižanje HDL-holesterola in povečanje trigliceridov v plazmi.

Bolezni živčevja:

pogosti: zlasti na začetku zdravljenja lahko povzroči utrujenost, omotičnost, zaspanost, glavobol, zmedenost, živčnost, potenje, nespečnost, depresijo, nočne more, psihozo ali halucinacije; parestezija in mraz v okončinah.
občasni: miasteniji gravis podobna bolezen z oslabeleostjo mišic; mišični spazmi (krči).
zelo redki: poslabšanje obstoječe miastenije gravis
neznana: tremor, vročinski oblivi

Očesne bolezni:

občasni: suhe oči (to je pomembno pri uporabi kontaktnih leč), konjunktivitis
zelo redki: motnje vida in keratokonjunktivitis
neznana: kseroftalmija

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

zelo redki: izguba sluha, tinitus

Srčne bolezni:

pogosti: povečana hipotenzija, bradikardija, sinkopa, palpitacije, atrioventrikularne motnje prevodnosti ali krepitev srčnega popuščanja
zelo redki: pri bolnikih z angino pectoris okrepitve napadov ni mogoče izključiti. Opazili so tudi povečanje težav pri bolnikih z motnjami perifernega krvnega obtoka (vključno z intermitentno klavdikacijo, Raynaudov sindrom).
neznana: odpoved srca, srčne aritmije

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pri bolnikih s težnjo k bronhoreakcijam (zlasti obstruktivna pljučna bolezen), morebitno povečanje odpornosti dihalnih poti, lahko povzroči zasoplost.

redki: bronhospazem, dispneja, astma, intersticijski pnevmonitis

Bolezni prebavil:

pogosti: začasno se lahko pojavijo gastro-intestinalne težave (navzea, bruhanje, zaprtost, diareja)
občasni: suha usta
neznana: gastralgia

Bolezni kože in podkožja:

pogosti: alergijske kožne reakcije (pordelost, srbenje, izpuščaji) in izpadanje las
zelo redki: zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko poslabšajo simptome psoriaze ali povzročijo psoriasiformne izpuščaje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

zelo redki: opazili so dolgotrajno kronično artropatijo (mono-in poliartritis)
neznana: lupus sindrom (povratni)

Bolezni sečil:

zelo redki: poročali so o poslabšanju delovanja ledvic pri hudi ledvični okvari.
Zato je treba delovanje ledvic ustrezno spremljati med zdravljenjem s celiprololom.

Motnje reprodukcije in dojk:

zelo redki: motnje libida in potence
neznana: impotenca

Preiskave:

zelo redki: zvišanje transaminaz (ALT, AST) v serumu
neznana: antinuklearna protitelesa

4.9 Preveliko odmerjanje

O primerih prevelikega odmerjanja ni poročil.

Simptomi prevelikega odmerjanja so bradikardija, hipotenzija, bronhospazmi in akutna srčna insuficienca. V primeru prevelikega odmerjanja in preobčutljivostnih reakcij je potrebno bolnika spremljati v enoti za intenzivno nego. Dajanje aktivnega oglja lahko prepreči absorpcijo. Lahko je potrebno tudi umetno prezračevanje. Če je potrebno, mora zdravljenje vključevati glukagon, atropin in dobutamid.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta
Oznaka ATC: C07AB08.

Celiprolol je selektivni zaviralec adrenergičnih receptorjev beta₁ z delnim agonističnim učinkom na receptorje beta₂. Kardioselektivni učinek zaviranja adrenergičnih receptorjev beta (receptorjev beta₁ v primerjavi z receptorji beta₂) je primerljiv z metoprololom in atenololom.

Celiprolol ima tudi vazodilatacijski učinek.

Beta₂-agonistični učinek je lahko pomemben za vazodilatacijo. Odsotnost bronhokonstrikcije (če se uporabijo terapevtski odmerki) je lahko koristna pri bolnikih z asimptomatskimi boleznimi dihal.

Celiprolol znižuje krvni tlak med mirovanjem in telesnim naporom pri hipertenzivnih bolnikih. Srčni utrip in utripni volumen sta odvisna od predhodnega tonusa, ki ga povzroča simpatično živčevje. Celiprolol ublaži kronotropne in inotropne učinke, ki jih povzroča simpatična stimulacija med telesnim naporom. Med mirovanjem je bilo opaziti minimalno znižanje srčnega utripa in kontraktilnosti.

Dokazano je, da terapija s celiprololom nima negativnega vpliva na profil lipidov v plazmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Celiprolol doseže najvišjo plazemsko koncentracijo v 2-4 urah po peroralnem dajanju. Celiprolol je podvržen minimalnemu metabolizmu prvega prehoda.

Absolutna biološka razpoložljivost je odvisna od vzetega odmerka. Biološka razpoložljivost po peroralnem dajanju celiprolola v odmerku 100 mg je približno 30 %. Biološka razpoložljivost po uporabi 400 mg peroralnega odmerka celiprolola je 74 %. Celiprolol je substrat za P-glikoproteinski (P-gp) transporter, ki omejuje biološko razpoložljivost celiprolola v najnižjih odmerkih. Prav tako je dokazano, da je biološka razpoložljivost celiprolola oslABLJENA, kadar se jemlje s hrano.

Porazdelitev

20-30 % celiprolola se veže na plazemske beljakovine.

Izločanje

Izločanje celiprolola ni popolnoma raziskano. Tako ledvične in žolčne poti izločanja prispevajo k izločanju celiprolola. Podatki kažejo, da je P-gp odgovoren za izločanje celiprolola. Po peroralnem dajanju se večina celiprolola izloči z blatom zaradi nepopolne absorpcije. Približno 10 % celiprolola se izloči nespremenjenega v urinu in približno 84 % v blatu po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg. Popolno izločanje je doseženo v 48 urah in kaže na to, da ni sistemskega kopičenja.

Razpolovni čas izločanja je približno 5 – 6 ur, farmakodinamični učinek pa traja okoli 24 ur po enkratnem odmerku.

Okvara ledvic

AUC-vrednosti celiprolola so bile približno za 50 % večje pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-40 ml/min) kot pri zdravih prostovoljcih po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih 400 mg (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Le omejeni farmakokinetični podatki so na voljo pri bolnikih z okvaro jeter. Ni mogoče izključiti, da je izločanje celiprolola z žolčem zmanjšano pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ni bilo dokazano, da je celiprolol mutagen, karcinogen ali teratogen. Najvišji peroralni odmerki v raziskavah na živalih so bili 2000 mg/kg/dan pri miših in 400 mg/kg/dan pri podganah. Pri podganah odmerek 320 mg/kg/dan ni vplival na plodnost ali potek nosečnosti. V 3-mesečni izpostavljenosti pri podganah odmerek 20 mg/kg/dan ni povzročil nobene spremembe v obnašanju podgan ali sprememb krvnih in urinskih vrednosti. Spremembe, ki so bile razvidne iz krvne slike, so bile klinično neznčilne do odmerka 150 mg/kg/dan. Odmerek 400mg/kg/dan je pri podganah povečal apetit, diurezo in porabo vode ter povzročil edem nog in sedacijo. V krvi sta porastla kalij in anorganski fosfor. Spremembe so izzvenele v obdobju enega meseca po prenehanju izpostavljenosti. V 12-mesečni izpostavljenosti pri podganah je odmerek 200 mg/kg/dan povzročil zgoraj omenjene reverzibilne spremembe v vedenju in krvnih vrednostih ter zmanjšal telesno maso, vendar ni povečal smrtnosti. LD₅₀ po enkratnem peroralnem odmerku je približno 2000 mg/kg pri miših, 3800 mg/kg pri podganah in 1500 mg/kg pri psih. V 12-mesečni izpostavljenosti pri psih je odmerek celiprolola 200 mg/kg/dan, upočasnil srčni utrip, zmanjšal gibljivost in povečal slinjenje, povečal kongestijo trebušne slinavke in povišal kalij v serumu. Patoloških sprememb organov ali hematoloških sprememb niso našli. Spremembe po prekinitvi izpostavljenosti hitro izzvenijo. Popolnoma netoksičen odmerek pri dolgotrajajoči (doživljenjski) izpostavljenosti je 20 mg/kg/dan pri podganah in 10 mg/kg/dan pri psih. Če je odmerek zdravila Celiprolol Vitabalans 400 mg, je pri srednje velikih odraslih izpostavljenost celiprololu 5,5 mg/kg/dan.

Celiprolol, ki se uporablja v farmakoloških odmerkih, širi srednje velike in majhne arterije in bronhiole. Prav tako je bilo v raziskavah na psih ugotovljeno, da poveča koronarni pretok in pretok v ledvicah in sprosti velike vene s spodbujanjem adrenergičnih receptorjev beta₂. Celiprolol zavira kronotropne in inotropne učinke agonistov adrenergičnih receptorjev beta v obeh, atrijski in ventrikularni mišici. Celiprolol v farmakoloških odmerkih nima membranskega stabilizacijskega učinka. V več poskusnih modelih je bilo ugotovljeno, da celiprolol prepreči tahikardijo, ventrikularno fibrilacijo in nenadno asistolo pri podganah in hrčkih. Pri psih so bili rezultati nasprotujoči.

V modelih kemijsko povzročenih aritmij je imel celiprolol antiaritmogeni in antifibrilacijski učinek. V električni stimulaciji je odmerek 1 mg/kg i.v. povečal prag ventrikularne fibrilacije, v drugem poskusu pa odmerek 3 mg/kg i.v. ni statistično značilno preprečil ventrikularno tahikardijo ali srčno smrt. V poskusu pri psih s koronarno stenozo je celiprolol normaliziral povečan pH in zmanjšal ishemijo ter tudi obnovil zmogljivost krčenja ishemične srčne mišice.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

mikrokristalna celuloza
manitol (E421)
premreženi natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga:

polidekstroza
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30, 60 in 100 filmsko obloženih tablet v plastičnem vsebniku (plastični vsebnik HD-PE in plastična zaporka LD-PE).

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1940/10 (200 mg – 30 tablet)
5363-I-1941/10 (200 mg – 60 tablet)

5363-I-1942/10 (200 mg – 100 tablet)
5363-I-1943/10 (400 mg – 30 tablet)
5363-I-1944/10 (400 mg – 60 tablet)
5363-I-1945/10 (400 mg – 100 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

23.9.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.3.2010