

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Celiprolol Vitabalans 200 mg kalvopäällysteinen tabletti
Celiprolol Vitabalans 400 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää seliprololihydrokloridia 200 mg tai 400 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Celiprolol Vitabalans 200 mg: Tabletit ovat valkoisia, kalvopäällysteisiä, pyöreitä, kuperia ja niissä on toisella puolella jakouurre. Tabletin halkaisija on 10 mm.

Celiprolol Vitabalans 400 mg: Tabletit ovat valkoisia, kalvopäällysteisiä, pyöreitä, kuperia ja niissä on toisella puolella jakouurre. Tabletin halkaisija on 12 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Hypertensio.
- Vakaa *angina pectoris*.

Seliprololi on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio

Tavallinen aloitusannos on 200 mg kerran päivässä. Jos vaste ei ole riittävä, annosta voidaan nostaa 2-4 viikon kuluessa 400 mg:aan kerran päivässä. Verenpaine voi laskea vähitellen niin, että tavoitepaineen saavuttamisessa voi kulua joitakin viikkoja.

Vakaa angina pectoris

Suosittelava aloitusannos on 200 mg kerran päivässä. Tarvittaessa annosta voidaan nostaa 2-4 viikon kuluessa 400 mg:aan kerran päivässä. Sydän- ja verisuonitautipotilaille on suositeltavaa, että hoidon lopettaminen tapahtuu vähitellen 1-2 viikon aikana. Äkillinen hoidon lopettaminen saattaa aiheuttaa sydänongelmia, erityisesti potilaille, joilla on iskeminen sydänsairaus (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Tietoa on saatavana vain rajoitetusti. Seliprololia on annettava varoen iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Valmisteen käyttöä lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta puuttuvat.

Munuaisten vajaatoiminta

Yleensä annoksen pienentäminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on 15-40 ml/min, seliprololia on annettava varoen, ja annosta on pienennettävä 100 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4). Seliprololi on vasta-aiheista potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/min (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Tietoa on saatavana vain rajoitetusti maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta. Seliprololia on siten käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, ja annoksen pienentämistä tulisi harkita (ks. kohta 4.4). Seliprololi on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Suun kautta otettava.

Lääke on otettava veden kera (juomalasillinen vettä) vähintään puoli tuntia ennen ruokailua tai kaksi tuntia sen jälkeen, koska samanaikainen ruokailu heikentää seliprololin imeytymistä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Kardiogeeninen sokki
- Vaikea bradykardia (syke alle 50 lyöntiä/min)
- Hoitamaton sydämen vajaatoiminta
- Sairas sinus -oireyhtymä
- II ja III asteen eteis-kammiokatkos
- Feokromosytooma
- Metabolinen asidoosi
- Sinus-eteiskatkos
- Prinzmetalin angina
- Hypotensio (systolinen verenpaine alle 100 mmHg)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 15 ml/min)
- Krooninen keuhkohtaumatauti
- Äkilliset astmakohtaukset
- Bronkospasmit tai keuhkoastma
- Vaikea ahtauttava perifeerinen valtimosairaus ja Raynaud'n oireyhtymä
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Yhteiskäyttö MAO-estäjien kanssa (paitsi MAO-B-estäjien)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seliprololin käytöstä iäkkäille potilaille on vain rajoitetusti tietoa. Seliprololia on siten käytettävä varoen iäkkäille potilaille. Näitä potilaita on tarkkailtava säännöllisesti ottaen huomioon tässä ikäryhmässä heikentynyt munuaisten ja maksan toiminta.

Seliprololia voidaan käyttää lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska seliprololi poistuu elimistöstä munuaisten lisäksi myös muuta eliminaatioreittiä. Annoksen pienentäminen 100 mg:aan kerran päivässä on aiheellista potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on 15-40 ml/min. Seliprololin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/min.

Seliprololin käytöstä on saatavana vain rajoitetusti tietoa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista. Potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, on seurattava huolellisesti käytön aloittamisen jälkeen ja annoksen pienentämistä tulisi harkita. Seliprololin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Iskeemistä sydänsairautta sairastavilta potilailta beetasalpaajahoidon äkillinen keskeytys voi johtaa angina pectoris-kohtauksien lisääntymiseen tai pahenemiseen tai sydämen tilan heikkenemiseen. Vaikka kliinisissä tutkimuksissa seliprololihoitoon äkilliseen lopettamiseen ei ole liittynyt haittavaikutuksia, hoito on lopetettava asteittain noin 1-2 viikon kuluessa. Tarvittaessa voidaan aloittaa korvaava hoito estämään *angina pectoris* pahenemista.

Seliprololilääkityksestä on kerrottava anestesia- ja sedatiivilääkärille ennen yleisanestesiaa. Jos lääkehoito lopetetaan ennen anestesiaa, se olisi tehtävä asteittain ja viimeisen annoksen ottamisesta tulisi olla kulunut 48 tuntia. Beetasalpaajan käytön jatkaminen pienentää rytmihäiriöriskiä yleisanestesian induktion ja intubaation aikana.

Angina pectoris -potilaiden, joilla on ääreisverenkierron häiriöitä (katkokävelyä), on käytettävä beetasalpaajia erityisen varoen, koska nämä oireet saattavat pahentua.

Vaikka seliprololi ei merkittävästi vaikuta sydämen toimintaan levossa, sitä voidaan käyttää sydämen vajaatoiminnan yhteydessä vain silloin, kun vajaatoiminnan hoito on ollut muuten riittävää. Jos seliprololihoitoon aikana kehittyy dekompensoitua tilaa, lääkkeen käyttö on keskeytettävä, kunnes hyvä hoitotasapaino on saavutettu.

Jos potilaalla on oireinen bradykardia, jossa syke on alle 50-55 lyöntiä minuutissa, annosta on pienennettävä.

Koska seliprololilla on negatiivinen vaikutus johtumisaikaan, sitä on annettava vain varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos.

Seliprololi voi peittää tyreotoksikoosin ja hypoglykemian oireita. Diabeetikoilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu seliprololin vaikuttavan negatiivisesti glykogenolyyysiin ja insuliinin erittymiseen. Kuitenkin niillä potilailla, joiden verensokeriarvot heittelevät, seliprololia on käytettävä varoen.

Reversiibeliä keuhkoastmatauti sairastavien potilaiden on käytettävä seliprololia varoen. Seliprololi ei estä adrenergisen stimulaation aiheuttamaa keuhkoputkien laajentamista ja siten keuhkoputkia laajentavia valmisteita kuten salbutamolia voidaan käyttää ilman seliprololihoitoon lopettamista. Seliprololia ei pidä käyttää akuutin astma-kohtauksen aikana.

Beetasalpaajien on raportoitu pahentavan psoriaasia ja psoriaasia sairastaneiden pitäisi käyttää seliprololia vasta huolellisen harkinnan jälkeen.

Niillä potilailla, joilla on ollut anafylaktinen reaktio, beetasalpaajat voivat lisätä herkkyyttä allergeeneille ja anafylaktisten reaktioiden vakavuutta.

Jos potilaalle kehittyy silmien kuivumista ja ihottumaa ilman muuta ilmeistä syytä, seliprololihoito pitää lopettaa vähitellen.

Seliprololin vaikutusta muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Seliprololia ei siten pidä käyttää yhdessä kapean terapeuttisen indeksin omaavien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Sinuspysähdys on mahdollinen, kun beetasalpaajia, esim. seliprololia, käytetään yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan sinuspysähdystä (ks. kohta 4.8).

Kalsiumkanavansalpaajat

Samanaikainen käyttö kalsiumkanavansalpaajien (esim. verapamiili ja diltiatseemi) kanssa ei ole suositeltavaa, koska ne vähentävät sydämen supistumista ja hidastavat eteis-kammio -johtumista. Tämän yhdistelmän antaminen sydänsairauksista kärsiville potilaille on vasta-aiheista. Samanaikainen hoito dihydropyridiini johdannaisilla (esim. nifedipiinillä) voi lisätä hypotension riskiä.

Depression riskin on raportoitu lisääntyneen, kun beetasalpaajia on käytetty samanaikaisesti diltiatseemin kanssa.

Luokan I rytmihäiriölääkkeet

Varovaisuus on tarpeen, kun käytetään samanaikaisesti luokan I rytmihäiriölääkkeitä (esim. disopyramidia, kinidiiniä) tai amiodaronia, koska yhdistelmän käyttö voi hidastaa eteis-kammio -johtumista ja aiheuttaa negatiivista inotrooppista vaikutusta.

Klonidiini

Beetasalpaajat voivat pahentaa klonidiinin käytön lopettamisesta johtuvaa rebound-hypertensiota. Jos molemmat lääkkeet ovat olleet samanaikaisesti käytössä, beetasalpaajan käyttö olisi lopetettava useita päiviä ennen klonidiinin käytön lopettamista.

Sydänglykosidit

Samanaikainen käyttö sydänglykosidien (esim. digoksiini) kanssa voi hidastaa eteis-kammio -johtumista.

Anestesia-aineet

Seliprololi hoidosta on kerrottava anestesia-aiheille ennen yleisanestesiaa (ks. kohta 4.4). Yhteisvaikutus anestesia-aineiden kanssa voi alentaa sydänlihaksen kapasiteettia. Samanaikainen käyttö ei ole vasta-aiheista, koska beetasalpaajat voivat estää suuria verenpaineen muutoksia intubaation aikana ja beetasalpaajien vaikutus voidaan nopeasti kumota beetasympatomimeeteillä.

Insuliini ja suun kautta otettavat sokeritautilääkkeet

Seliprololi voi voimistaa insuliinin ja suun kautta otettavien sokeritautilääkkeiden verensokeria laskevaa vaikutusta ja siten sokeritautiin käytettävien lääkkeiden annostusta saatetaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.8).

Tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet, kuten ibuprofeeni ja indometasiini, voivat heikentää beetasalpaajien verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Adrenaliini

Sympatomimeetit, kuten adrenaliini, voivat estää beetasalpaajien vaikutusta.

Trisykliset masennuslääkkeet, barbituraatit ja fenotiatsiinit

Trisyklisten masennuslääkkeiden, barbituraattien tai fenotiatsiinien samanaikainen käyttö saattaa voimistaa beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Monoamiinioksidaasin (MAO) estäjät

MAO:n estäjät (esim. fenelstiini) aiheuttavat yleisesti verenpaineen laskua, ja niillä voi olla additiivinen hypotensiivinen vaikutus verenpainelääkkeiden kanssa käytettynä.

Fingolimodi

Fingolimodin samanaikainen käyttö beetasalpaajien kanssa voi voimistaa bradykardisia vaikutuksia, joten sitä ei suositella. Jos fingolimodin ja beetasalpaajien samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on seurattava asianmukaisesti ainakin öisin hoitoa aloitettaessa.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset:

Hydroklooritiatsidi tai teofylliini

Hydroklooritiatsidin tai teofylliinin samanaikainen käyttö voi alentaa seliprololin hyötyosuutta. Annosta tulee muuttaa tarvittaessa.

Lääkkeet, joilla on kapea terapeutinen indeksi

Mahdollisuutta, että seliprololi estää tai indusoi CYP450 isoentsyymejä, muita aineenvaihduntaan osallistuvia entsyymejä tai kuljetusproteiineja, ei ole tutkittu. Näin ollen yhteisvaikutusta ei voida ennustaa. Siksi seliprololia ei pitäisi käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden systeemisen altistuksen lisääntymisellä voi olla vakavia seurauksia, esim. siklosporiini, kinidiini, alfentaniili, astemitsoli, sisapridi, diergotamiini, ergotamiini, pimotsidi, sirolimuusi, takrolimuusi, terfenadiini, digoksiini, litium, HMG-CoA-reduktaasin estäjät, flekainiidi, antiepileptiset lääkkeet, teofylliini ja varfariini.

Yhteisvaikutukset P-glykoproteiinin estäjien/indusojien kanssa

Seliprololi on kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatti.

Samanaikainen käyttö P-glykoproteiinia estävien lääkkeiden kanssa (esim. verapamiili, erytromysiini, klaritromysiini, siklosporiini, kinidiini, ketokonatsoli ja itrakonatsoli) saattaa johtaa kohonneisiin plasman seliprololipitoisuuksiin. Kun 100 mg seliprololia ja 200 mg P-gp:n estäjää intrakonatsolia annosteltiin samanaikaisesti, seliprololin pitoisuus/aika –kuvaajan pinta-ala (AUC) kasvoi 80 %. Seliprololiannoksen pienentämistä pitäisi harkita, jos samanaikaisesti käytetään P-glykoproteiinia estäviä lääkkeitä.

Samanaikainen käyttö P-glykoproteiinia indusoivien lääkkeiden kanssa (esim. rifampisiini ja mäkikuisma) voi laskea seliprololin plasmapitoisuutta. Kun 200 mg seliprololia ja 600 mg rifampisiinia annosteltiin suun kautta päivittäin 5 päivän ajan, seliprololin AUC-arvo pieneni 40 %. On mahdollista, että vaikutus on voimakkaampi, jos rifampisiinia käytetään pidemmän aikaa. Seliprololiannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, kun aloitetaan tai lopetetaan P-glykoproteiinia indusoivan lääkkeen käyttö.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Seliprololin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Vaikutus istukan verenkiertoon ei ole tiedossa. Muut beetasalpaajat vähentävät istukan verenkiertoa, mikä voi aiheuttaa sikiön kuoleman tai ennenaikaisen synnytyksen. Sikiöillä ja vastasyntyneillä on myös esiintynyt haittavaikutuksia (etenkin hypoglykemiaa ja bradykardiaa). Tämä lisää vastasyntyneiden sydän- ja keuhkokomplikaatioiden riskiä synnytyksen jälkeen.

Imetys

Useimmat beetasalpaajat erittyvät äidinmaitoon vaihtelevissa määrin. Käyttöä imetyksen aikana ei suositella, koska tietoa seliprololin erittymisestä äidinmaitoon ei ole riittävästi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Seliprololilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. On otettava huomioon, että huimausta ja väsymystä voi ilmetä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa:

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$),
- Yleinen ($\geq 1/100$ to $< 1/10$),

- Melko harvinainen ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$),
- Harvinainen ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$),
- Hyvin harvinainen ($< 1/10,000$),
- Ei tiedossa (ei voida arvioida käytettävissä olevan tiedon perusteella)

Seliprololin raportoituja haittavaikutuksia ovat:

Veri ja imukudos

melko harvinainen: trombosytopenia tai purppura

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

hyvin harvinainen: piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tai olemassa oleva diabetes pahentua
ei tiedossa: hypoglykemia, hyperglykemia

Potilailla, joilla on hypertyreoosi, tyreotoksikoosin kliiniset oireet (takykardia ja vapina) voivat peittyä.

Pitkään jatkunut paasto tai raskas fyysinen rasitus voivat johtaa hypoglykemiseen tilaan. Hypoglykemian varoitusmerkit (erityisesti takykardia ja vapina) voivat peittyä.

Rasva-aineenvaihdunta voi häiriintyä. Kokonaiskolesterolin normaaliarvosta huolimatta HDL-kolesterolin määrän on havaittu alentuneen ja triglyseridien määrän nousseen plasmassa.

Hermosto

yleinen: etenkin hoidon alussa voi esiintyä väsymystä, huimausta, uneliaisuutta, päänsärkyä, sekavuutta, hermostuneisuutta, hikoilua, unettomuutta, depressiota, painajaisia, psykoosia tai hallusinaatioita. Raajojen parestesiat ja kylmäminen.
melko harvinainen: myasthenia gravis -tyyppistä sairautta lihasheikkouden kera. Lihasspasmeja (lihaskouristuksia).
hyvin harvinainen: olemassa olevan myasthenia graviksen paheneminen
ei tiedossa: vapina, kuumat aallot

Silmät

harvinainen: silmien kuivuminen (tärkeää käytettäessä piilolinssessä), konjunktiviitti
erittäin harvinainen: näköhäiriöt ja keratokonjunktiviitti
ei tiedossa: kseroftalmia

Kuulo ja tasapainoelin

erittäin harvinainen: kuulon menetys, tinnitus

Sydän

yleinen: hypotension lisääntyminen, bradykardia, pyörtyminen, sydämentykytys, eteis-kammiojohtumishäiriöt tai sydämen vajaatoiminnan paheneminen
hyvin harvinainen: angina pectoris -potilailla kohtausten pahenemista ei voida pois sulkea. Ääreisverenkierron häiriöistä (mukaan lukien katkokävely, Raynaud'n oireyhtymä) kärsivien potilaiden oireiden on havaittu lisääntyneen.
ei tiedossa: sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöt, sinus pysähdys alttiilla potilailla (esim. ikääntyneillä potilailla tai potilailla, joilla on aiemmin todettu bradykardia, sinussolmukkeen toimintahäiriö tai eteis-kammiokatkos).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Potilailla, joilla on taipumusta keuhkoreaktioihin (erityisesti keuhkohtaumataudissa) hengitysteiden vastuksen mahdollinen lisääntyminen voi aiheuttaa hengenahdistusta.

harvinainen: bronkospasmit, hengenahdistus, astma, interstiaalipneumoniitti

Ruoansulatuselimistö

yleinen: ruuansulatuskanavan vaivoja (pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli) voi esiintyä väliaikaisesti
melko harvinainen: kuiva suu
ei tiedossa: mahakipu

Iho ja ihonalainen kudος

yleinen: allergiset ihoreaktiot (punoitus, kutina, ihottuma) ja hiusten lähtö
hyvin harvinainen: beetasalpaajat voivat pahentaa psoriaasin oireita tai aiheuttaa psoriaasityyppisen ihottuman

Luusto, lihakset ja sidekudos

hyvin harvinainen: pitkäaikaista kroonista artropatiaa (mono- ja polyartriitti) on havaittu
ei tiedossa: lupus-oireyhtymä (palautuva)

Munuaiset ja virtsatie

erittäin harvinainen: munuaistoiminnan heikkenemistä on havaittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Tästä syystä munuaistoimintaa on seurattava asianmukaisesti seliprololihoidon aikana.

Sukupuolielimet ja rinnat

hyvin harvinainen: libidon ja potenssin häiriöt
ei tiedossa: impotenssi

Tutkimukset

hyvin harvinainen: seerumin transaminaasien (ALAT, ASAT) nousu
ei tiedossa: tumavasta-aineet

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Yliannostuksen oireita ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi, akuutti sydämen vajaatoiminta ja sinus pysähdys. Yliannostustapauksissa ja yliherkkyysoireissa potilasta tulee seurata tehohoidossa. Lääkehiilen annolla voidaan estää imeytymistä. Hengityksen tukeminen saattaa olla tarpeen. Tarvittaessa hoitona käytetään myös glukagonia, atropiinia ja dobutamidia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Beetasalpaajat, selektiiviset.
ATC-koodi: C07 AB 08.

Seliprololi on beeta₁-selektiivinen adrenergisten reseptorien salpaaja, jolla on osittainen beeta₂-agonistinen vaikutus. Beetasalpauksen sydänseläktiivisyys (beeta₁-reseptorit verrattuna beeta₂-reseptoreihin) on verrattavissa metoprololiin ja atenololiin.

Seliprololilla on myös vasodilatoiva vaikutus.

Beeta₂-agonistinen vaikutus voi olla tärkeä vasodilataation kannalta. Keuhkoputkien supistamisvaikutuksen puuttumisesta (terapeuttisia annoksia käytettäessä) voi olla hyötyä potilaalle, jolla on oireeton hengityselinten sairaus.

Seliprololi laskee verenpainetta levossa ja fyysisessä rasituksessa hypertensiopotilailla. Sydämen syke ja lyöntitilavuus riippuvat sympaattisen hermoston tilasta. Seliprololi vaimentaa sympaattisen hermoston stimulaation aiheuttamaa kronotrooppista ja inotrooppista vaikutusta fyysisen rasituksen yhteydessä. Vähäistä sydämen sykkeen hidastumista ja supistumiskyvyn pienenemistä on havaittu levossa.

Seliprololihoitoon ei ole havaittu vaikuttavan haitallisesti plasman lipideihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Seliprololin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2-4 tunnin kuluessa suun kautta otetun annoksen jälkeen. Seliprololilla on vähäinen ensikierron metabolia.

Biologinen hyötyosuus riippuu käytetystä annoksesta. Suun kautta otetun 100 mg seliprololiannoksen hyötyosuus on noin 30%. Suun kautta otetun 400 mg seliprololiannoksen hyötyosuus on jopa 74%. Seliprololi on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti, mikä alentaa seliprololin hyötyosuutta pienemmillä annoksilla. On myös osoitettu, että ruoka pienentää seliprololin hyötyosuutta.

Jakautuminen

20-30% seliprololista sitoutuu plasman proteiineihin.

Eliminaatio

Seliprololin eliminaatiota ei tunneta vielä kokonaan. Sekä munuaisten että sapen eritysureitit osallistuvat seliprololin eliminaatioon. Tiedot osoittavat, että P-gp vastaa seliprololin eliminaatiosta. Suun kautta otetusta annoksesta suurin osa seliprololista erittyy ulosteeseen johtuen puutteellisesta imeytymisestä. Noin 10% seliprololista erittyy muuttumattomana virtsaan ja noin 84% ulosteeseen suun kautta otetun 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Täydellinen eliminaatio saavutetaan 48 tunnin kuluessa, mikä osoittaa, että seliprololi ei kerry systeemisesti.

Puoliintumisaika plasmassa on 5-6 tuntia, mutta farmakodynaaminen vaikutus kestää noin 24 tuntia yksittäisen annoksen jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Seliprololin AUC-arvot olivat noin 50 % suuremmat potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15-40 ml/min), verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin suun kautta otetun 400 mg:n kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilta potilailta on vain rajoitetusti saatavilla farmakokineettistä tietoa. Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että seliprololin erittyminen sappeen on heikentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seliprololin ei ole osoitettu olevan mutageeninen, karsinogeeninen tai teratogeeninen yhdiste. Suurimmat eläinkokeissa käytetyt oraaliset annokset olivat hiirillä 2000 mg/kg/vrk ja rotilla 400 mg/kg/vrk. Rotilla 320 mg/kg/vrk ei vaikuttanut rotilla hedelmällisyyteen eikä raskauden kulkuun. Kolmen kuukauden altistuksessa 20 mg/kg/vrk ei aiheuttanut muutoksia rottien käyttäytymiseen eikä veri- tai virtsa-arvoihin. Annostukseen 150 mg/kg/vrk asti verenkuvassa nähdyt muutokset olivat kliinisesti merkityksettömiä. 400 mg/kg/vrk lisäsi rottien ruokahalua, virtsaneritystä ja veden kulutusta sekä aiheutti jalkojen turpoamista ja sedaatiota. Veren kalium ja epäorgaaninen fosfori kohosivat. Muutokset korjaantuivat kuukaudessa altistuksen lopettamisesta. 12 kuukauden altistuksessa 200 mg/kg/vrk aiheutti rotille edellä mainittujen vaikutusten kaltaisia palautuvia käyttäytymis- ja veri muutoksia sekä pudotti painoa, mutta ei lisännyt rottien kuolleisuutta. Suun kautta otetun kerta-annoksen LD₅₀ on hiirillä noin 2000 mg/kg, rotilla 3800 mg/kg ja koirilla 1500 mg/kg. 12 kuukauden altistuksessa 200 mg/kg/vrk seliprololia hidasti koirien pulssia ja vähensi liikkumista sekä lisäsi syljen eritystä ja haiman kongestiota sekä kohotti seerumin kaliumpitoisuutta. Elinpatologisia tai hematologisia muutoksia ei havaittu. Muutokset palautuivat nopeasti altistuksen lopettamisen jälkeen. Täysin non-toksinen taso pitkäaikaisessa (elinikäisessä) altistuksessa on rotilla 20 mg/kg/vrk ja koirilla 10mg/kg/vrk. Jos seliprololin annostus on 400 mg, keskikokoisen aikuisen altistus on 5,5 mg/kg/vrk seliprololia.

Seliprololi laajentaa farmakologisia annoksia käytettäessä keskisuuria ja pieniä arterioita ja bronkiroleja. Sen on todettu koirilla tehdyissä tutkimuksissa myös lisäävän koronaari- ja munuaisperfuusiota sekä relaksoivan suuria laskimoita beeta₂-reseptoreita stimuloimalla. Se estää beeta-adrenergisten agonistien kronotrooppista ja inotrooppista vaikutusta sekä eteis- että kammiolihaksessa. Seliprololilla ei ole farmakologisia annoksia käytettäessä membraania stabiloivaa vaikutusta. Sen on rotilla ja hamstereilla todettu useassa eri koemallissa estävän takykardiaa, kammiovärinää ja äkillistä sydänpysähdystä. Koirilla tulokset ovat sen sijaan olleet ristiriitaisia.

Kemiallisissa aarytmiamalleissa seliprololilla on ollut antiarytmien ja antifibrillatorinen vaikutus. Sähköstimulaatioissa 1 mg/kg i.v. nosti kammiovärinäkyntä, mutta 3 mg/kg i.v. ei toisessa kokeessa estänyt kammiotakyardiaa eikä sydänkuolemaa tilastollisesti merkitsevästi. Koirilla tehdyssä koronaaristenoosikokeessa seliprololi normalisoi kohonnutta pH:ta ja vähensi iskemiaa, mutta myös palautti iskeemisen sydänlihaksen supistuskäykyä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:
Mikrokiteinen selluloosa
Mannitoli (E421)
Kroskarmelloosinatrium
Vedetön kolloidinen piioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:
Polydekstroosi
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 4000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

30, 60, 100 kalvopäällysteistä tablettia tablettipurkissa (purkki HD-PE- ja sulkija LD-PE-muovia), pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityisiä varotoimia hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vitalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
FINLAND
Tel: +358 3 615 600
Fax: +358 3 618 3130

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Celiprolol Vitalans 200 mg: 27555
Celiprolol Vitalans 400 mg: 27556

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ JA UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.06.2010 / 24.08.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.03.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Celiprolol Vitabalans 200 mg filmdragerade tabletter
Celiprolol Vitabalans 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 200 mg eller 400 mg celiprololhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

Celiprolol Vitabalans 200 mg: Tabletterna är vita, filmdragerade, runda, konvexa med brytskåra på ena sidan. Diametern är 10 mm.

Celiprolol Vitabalans 400 mg: Tabletterna är vita, filmdragerade, runda, konvexa med brytskåra på ena sidan. Diametern är 12 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Hypertoni.
- Stabil angina pectoris.

Celiprolol är indicerat för behandling av vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering:

Hypertoni

Den initiala dosen är 200 mg en gång dagligen. Om svaret är otillräckligt, kan dosen ökas med 2-4 veckors mellanrum, upp till 400 mg en gång dagligen. Blodtrycket kan minska gradvis och önskat blodtryck kan uppnås inom några veckor.

Stabil angina pectoris

Den rekommenderade dagliga dosen är 200 mg. Dosen kan vid behov ökas med 2-4 veckors mellanrum upp till 400 mg dagligen. Hos patienter med hjärtkärlsjukdom rekommenderas att behandlingen sätts ut gradvis under 1-2 veckor. Plötsligt avbrytande av behandlingen kan orsaka hjärtproblem, särskilt hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter

Endast begränsade data finns tillgängliga. Celiprolol bör användas med försiktighet hos äldre (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Celiprolol rekommenderas inte till barn beroende på brist på data avseende säkerhet.

Nedsatt njurfunktion

Vanligtvis är det inte nödvändigt att minska dosen hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kreatininclearance 15-40 ml/min bör celiprolol användas med försiktighet och dosen minskas till 100 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4). Celiprolol är kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance mindre än 15 ml/min (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion. Celiprolol bör därför användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och en lägre dos bör övervägas (se avsnitt 4.4). Celiprolol är kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Administreringsväg:

Oral användning.

Celiprolol Vitabalans administreras tillsammans med ett glas vatten minst en halvtimme före eller två timmar efter måltid. Effekten av celiprolol minskar när det ges tillsammans med föda.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Kardiogen chock
- Svår bradykardi (hjärtfrekvens mindre än 50/min)
- Otillräckligt behandlad hjärtinsufficiens
- Sjuk sinusknuta
- Andra eller tredje gradens AV-block
- Feokromocytom
- Metabolisk acidosis
- Sinoatriellt block
- Prinzmetals angina
- Hypotoni (systoliskt blodtryck lägre än 100 mmHg)
- Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 15 ml/minut)
- Kronisk obstruktiv lungsjukdom
- Akuta episoder av astma
- Bronkospasm eller bronkialastma
- Sena stadier av perifer arteriell ocklusiv sjukdom och Raynauds syndrom
- Svårt nedsatt leverfunktion
- Samtidig behandling med MAO-hämmare (med undantag av MAO-B-hämmare)

4.4 Varningar och försiktighet

Endast begränsade data finns tillgängliga hos äldre. Celiprolol bör därför användas med försiktighet hos äldre. Dessa patienter bör uppföljas regelbundet med hänsyn till nedsatt njur- och leverfunktion i denna åldersgrupp.

Celiprolol kan användas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion eftersom celiprolol avlägsnas genom såväl renala som icke-renala utsöndringsorgan. En minskning av dosen till 100 mg en gång dagligen är lämplig för patienter med kreatininclearance mellan 15 och 40 ml/min. Celiprolol är kontraindicerat för patienter med kreatininclearance mindre än 15 ml/min.

Begränsade data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion bör uppföljas noggrant efter behandlingens början och en reducerad dos bör övervägas. Celiprolol är kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion.

Plötsligt utsättande av beta-adrenoceptorblockerande läkemedel hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom kan leda till uppkomsten av anginaanfall av ökad frekvens eller allvarlighetsgrad eller försämring av hjärtats tillstånd. Även om inga biverkningar på grund av abrupt utsättande av celiprolol har observerats i kliniska prövningar bör behandlingen minskas gradvis under 1-2 veckor, med samtidig inledning av substitutionsbehandling för att förhindra försämring av angina pectoris, om nödvändigt.

Narkosläkaren bör informeras om celiprololbehandling före generell anestesi. Om behandlingen avbryts innan anestesi, bör det ske gradvis och 48 timmar bör förflöta mellan den sista dosen och anestesi. Fortsättning av betablockad minskar risken för utveckling av hjärtrytmstörningar under induktion och intubation.

Hos patienter med perifera cirkulationsstörningar (claudicatio intermittens) och angina pectoris bör betablockerare användas med stor försiktighet eftersom försämring av dessa störningar kan förekomma.

Även om celiprolol inte påtagligt försämrar hjärtfunktionen under vila, kan det endast användas hos patienter med hjärtsvikt som har behandlats tillfredsställande. Om dekomensation utvecklas under behandling med celiprolol, ska behandlingen avbrytas tills en tillräcklig kontroll av dekomensation nås.

Om pulsfrekvensen minskar till mindre än 50-55 slag per minut vid vila och patienten upplever symptom relaterade till bradykardi, bör dosen minskas.

På grund av dess negativa inverkan på ledningstid bör celiprolol endast ges med försiktighet till patienter med första gradens hjärtblock.

Symtom på tyreotoxikos och hypoglykemi kan maskeras. Inga negativa effekter på glykogenolys och insulinsekretion upptäcktes i studier med celiprolol hos patienter med diabetes. Diabetespatienter med varierande blodsockervärden bör dock använda celiprolol med försiktighet.

Celiprolol bör ges med försiktighet till patienter med reversibel obstruktiv lungsjukdom. Det är klart att celiprolol inte hämmar bronkodilatation med adrenerg stimulering, och bronkodilaterare som salbutamol kan därmed användas utan avbrott vid celiprololbehandling. Celiprolol bör inte ges vid en akut astmaattack.

Betablockerare har rapporterats förvärra psoriasis, och patienter som tidigare haft psoriasis bör ta celiprolol först efter noggrant övervägande.

Hos patienter som tidigare haft anafylaktiska reaktioner kan betablockerare öka känsligheten för allergener och allvarliga reaktioner.

Om patienten utvecklar torra ögon och hudutslag utan annan uppenbar orsak, bör behandlingen med celiprolol sättas ut gradvis.

Effekten av celiprolol på farmakokinetik av andra läkemedel har inte undersökts. Därför bör celiprolol inte användas tillsammans med läkemedel med smalt terapeutiskt index (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner:

Sinusstopp är möjligt när betablockerare, såsom celiprolol, används i kombination med andra läkemedel som är kända för att orsaka sinusstopp (se avsnitt 4.8).

Kalciumantagonister

Samtidig behandling med kalciumantagonister (t.ex. verapamil och diltiazem) rekommenderas inte eftersom båda minskar hjärtas kontraktilitet och hämmar atrioventrikulär ledningshastighet. Användningen av denna

kombination hos patienter med hjärtsjukdomar är kontraindicerad. Samtidig behandling med dihydropyridinderivat (t.ex. nifedipin) kan öka risken för hypotoni. En ökad risk av depression har rapporterats vid samtidig användning av betablockerare och diltiazem.

Klass I antiarytmika

Försiktighet krävs när celiprolol används tillsammans med klass I antiarytmika (t.ex. disopyramid och kinidin) och amiodaron, eftersom atrioventrikulär ledningstid kan förlängas och en negativ inotrop effekt kan förekomma.

Klonidin

Betablockerare kan förvärra rebound-hypertoni som kan följa vid utsättning av klonidin. Om de två läkemedlen administreras samtidigt, bör betablockerare sättas ut flera dagar innan klonidin sätts ut.

Hjärtglykosider

Samtidig behandling med hjärtglykosider (t.ex. digoxin) kan öka AV-ledningstiden.

Anestetika

Behandling med celiprolol måste rapporteras till narkosläkaren inför generell anestesi (se avsnitt 4.4). Interaktion med anestetika kan minska hjärtmuskelnns kapacitet. Samtidig användning är inte kontraindicerad, eftersom betablockerare kan förhindra stora förändringar i blodtrycket under intubation och kan snabbt antagoniseras med beta-sympatomimetika.

Insulin eller perorala antidiabetika

Celiprolol kan förstärka den blodsockersänkande effekten av insulin och perorala antidiabetika, och dosen av antidiabetika kan därför behöva justeras (se avsnitt 4.8).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, t.ex. ibuprofen eller indometacin, kan minska den blodtryckssänkande effekten av beta-adrenoceptorblockerande läkemedel.

Adrenalin

Sympatomimetika, såsom adrenalin, kan motverka effekterna av betablockerare.

Tricykliska antidepressiva, barbiturater eller fentiaziner

Samtidig användning av tricykliska antidepressiva, barbiturater eller fentiaziner kan förstärka den hypotoniska effekten av betablockerare.

Monoaminoxidas (MAO)-hämmare

MAO-hämmare (t.ex. fenelzin) orsakar allmänt hypotoni, och kan ha additiv blodtryckssänkande effekt med antihypertensiva läkemedel.

Fingolimod

Samtidig användning av fingolimod och betablockerare kan förstärka bradykardiska effekter. Samtidig användning rekommenderas inte. Om samtidig användning av fingolimod och betablockerare är nödvändig, ska patienten observeras ordentligt minst på natten i början av behandlingen.

Farmakokinetiska interaktioner:

Hydroklortiazid eller teofyllin

Samtidig användning av hydroklortiazid och teofyllin kan minska biotillgängligheten av celiprolol. Dosen bör justeras vid behov.

Läkemedel med smalt terapeutiskt index

Celiprolols potential att hämma eller inducera CYP450-isoenzym, andra metaboliserande enzymer eller transportproteiner har inte utvärderats. Därför kan interaktion inte förutsägas. Celiprolol bör därför inte

kombineras med läkemedel för vilka en ökad systemisk exponering kan få allvarliga konsekvenser, t.ex. ciklosporin, kinidin, alfentanil, astemizol, cisaprid, diergotamin, ergotamin, pimozid, sirolimus, takrolimus, terfenadin, digoxin, litium, HMG-CoA-reduktashämmare, flekainid, antiepileptika, teofyllin och warfarin.

Interaktioner med hämmare/inducerare av P-glykoprotein

Celiprolol är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp) efflux transportör.

Samtidig användning av läkemedel som hämmar P-gp (t.ex. verapamil, erytromycin, klaritromycin, ciklosporin, kinidin, ketokonazol och itraconazol) resulterar sannolikt i ökade plasmakoncentrationer av celiprolol. Samtidig administrering av celiprolol 100 mg och P-gp-hämmaren itraconazol 200 mg resulterade i en ökning på 80 % av celiprolols AUC. En dosreduktion av celiprolol kan övervägas vid samtidig användning av läkemedel som hämmar P-gp.

Samtidig användning av läkemedel som inducerar P-gp (t.ex. rifampicin och johannesört) kan resultera i sänkta plasmakoncentrationer av celiprolol. Samtidig administrering av celiprolol 200 mg och rifampicin 600 mg en gång dagligen 5 dagar i rad resulterade i en minskning på 40 % av celiprolols AUC. En mer uttalad effekt efter längre behandling med rifampicin kan inte uteslutas. En dosjustering av celiprolol kan vara nödvändig när behandling med ett P-gp-inducerande läkemedel påbörjas eller avbryts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga kliniska data finns tillgängliga för celiprolol angående exponering under graviditet. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, utveckling av embryo/foster, förlossning eller postnatal utveckling. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor.

Effekten på blodförsörjning till moderkakan är inte känd. Andra betablockerare minskar blodomloppet i moderkakan, vilket kan orsaka fosterdöd och för tidig födsel. Skadeverkningar (särskilt hypoglykemi och bradykardi) kan också förekomma hos foster och nyfödda. Detta ökar risken för hjärt- och lungkomplikationer hos nyfödda i den postnatala perioden.

Amning

De flesta betablockerare passerar över i bröstmjolk, om än i varierande grad. Användning under amning rekommenderas inte, eftersom information om celiprololsutsöndring i bröstmjolk är otillräcklig.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Celiprolol har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det bör tas i beaktande att yrsel och trötthet kan förekomma.

4.8 Biverkningar

Frekvensklassificering av biverkningar är följande:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$),
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- Mindre vanliga ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$),
- Sällsynta ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$),
- Mycket sällsynta ($< 1/10,000$),
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningar som rapporterats med celiprolol omfattar:

Blodet och lymfsystemet:

mindre vanliga: trombocytopeni eller purpura

Metabolism och nutrition:

mycket sällsynta: latent diabetes mellitus kan bli manifest eller redan befintlig diabetes förvärras
ingen känd frekvens: hypoglykemi, hyperglykemi

Hos patienter med hypertyreoidism kan kliniska tecken på tyreotoxikos (takykardi och tremor) döljas.

Långvarig svår fasta eller svår fysisk stress kan leda till hypoglykemiska tillstånd. Varningssignalerna på hypoglykemi (särskilt takykardi och tremor) kan dämpas.

Lipidsättningen kan störas. Hos de flesta med normal total kolesterol observerades en minskning av HDL-kolesterol och en ökning av triglycerider i plasma.

Centrala och perifera nervsystemet:

vanliga: särskilt i början av behandlingen kan läkemedlet orsaka trötthet, yrsel, dåsigheit, huvudvärk, förvirring, nervositet, svettning, sömnlöshet, depression, mardrömmar, psykos eller hallucinationer. Parestesi och kyla i extremiteterna.
mindre vanliga: myastenia gravis-liknande sjukdom med muskelsvaghet. Muskelspasmer (kramper).
mycket sällsynta: försämring av befintlig myastenia gravis
ingen känd frekvens: skakning, värmevallningar

Ögon:

mindre vanliga: ögontorrhet (detta är viktigt när man använder kontaktlinser), konjunktivit
mycket sällsynta: synrubbningar och keratokonjunktivit
ingen känd frekvens: xeroftalmi

Öron och balansorgan:

mycket sällsynta: hörselnedsättning, tinnitus

Hjärtat:

vanliga: ökad hypotoni, bradykardi, synkopé, hjärtklappning, AV-ledningsstörningar eller förstärkning av hjärtsvikt
mycket sällsynta: hos patienter med angina pectoris kan en förstärkning av attacker inte uteslutas. Även ökade besvär hos patienter med perifera cirkulationsrubbningar (inklusive intermittent hälsa, Raynauds syndrom) observerades.
ingen känd frekvens: hjärtsvikt, hjärtarytmier, sinusstopp hos mottagliga patienter (t.ex. hos äldre patienter eller patienter med tidigare diagnostiserad bradykardi, dysfunktion i sinus eller AV-block).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Hos patienter med tendens till bronkoreaktioner (i synnerhet obstruktiv lungsjukdom) kan en eventuell ökning av luftvägsmotstånd orsaka andnöd.

sällsynta: bronkospasm, dyspné, astma, interstitiell pneumonit

Magtarmkanalen:

vanliga: gastrointestinala besvär kan uppstå tillfälligt (illamående, kräkningar, förstoppning, diarré)
mindre vanliga: torr mun
ingen känd frekvens: gastralgi

Hud och subkutan vävnad:

vanliga: allergiska hudreaktioner (rodnad, klåda, utslag) och håravfall
mycket sällsynta: betablockerare kan förvärra symtomen av psoriasis eller leda till psoriasisliknande utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

mycket sällsynta: långvariga kroniska artropatier (mono- och polyartrit) observerades
ingen känd frekvens: lupussyndrom (reversibelt)

Njurar och urinvägar:

mycket sällsynta: vid allvarligt nedsatt njurfunktion har en försämring av njurfunktionen rapporterats. Därför bör njurfunktionen följas upp under behandling med celiprolol.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

mycket sällsynta: störningar av libido och potens
ingen känd frekvens: impotens

Undersökningar:

mycket sällsynta: ökning av serumtransaminaser (ALAT, ASAT)
ingen känd frekvens: antinukleära antikroppar

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
FI-00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Symtomen vid överdosering är bradykardi, hypotoni, bronkospasmer, akut hjärtinsufficiens och sinusstopp. I fall av överdosering och överkänslighetsreaktioner måste patienten uppföljas på en intensivvårdsavdelning. Administrering av aktivt kol kan förhindra absorption. Artificiell ventilation kan bli nödvändig. Vid behov bör behandling omfatta glukagon, atropin och dobutamid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Betareceptorblockerande medel, selektiva.
ATC-kod: C07 AB 08.

Celiprolol är en beta₁-selektiv agent som blockerar adrenerga receptorer med partiell beta₂-agonist-effekt. Den kardioselektiva effekten av betablockad (beta₁-receptorer jämfört med beta₂-receptorer) är jämförbar med metoprolol och atenolol.

Celiprolol har också en vasodilaterande effekt.

Beta₂-agonist-effekten kan vara viktig för vasodilatation. Brist på bronkokonstriktion (om terapeutiska doser används) kan vara till nytta för patienter med asymtomatiska luftvägssjukdomar.

Celiprolol sänker blodtrycket under vila och fysisk ansträngning hos hypertoniker. Hjärtfrekvens och flödesvolym beror på föregående sympatiska ton. Celiprolol dämpar kronotropa och inotropa effekter orsakade av sympatisk stimulering under fysisk ansträngning. Minimal minskning av hjärtfrekvens och kontraktilitet har observerats under vila.

Celiprololterapi har inte visat sig ha en skadlig inverkan på plasmalipidprofiler.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den maximala plasmakoncentrationen av celiprolol uppnås inom 2-4 timmar efter peroral administrering. Celiprolol genomgår minimal första passage-metabolism.

Absolut biotillgänglighet beror på den dos som används. Biotillgängligheten vid oral tillförelse av celiprolol 100 mg är ca 30 %. Biotillgängligheten vid oral administrering av celiprolol 400 mg är upp till 74 %. Celiprolol är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp) efflux transportör, vilket begränsar biotillgänglighet av celiprolol vid lägre doser. Det har också visat sig att biotillgängligheten av celiprolol är nedsatt när det ges tillsammans med föda.

Distribution

20-30 % av celiprolol binds till plasmaproteiner.

Eliminering

Eliminering av celiprolol har inte undersökts fullständigt. Både renal och biliär utsöndring bidrar till eliminering av celiprolol. Data tyder på att P-gp är ansvarigt för eliminering av celiprolol. Efter oral administrering utsöndras merparten av celiprolol i avföring på grund av ofullständig absorption. Ungefär 10 % av celiprolol utsöndras oförändrat i urin och cirka 84 % i avföring efter en 100 mg oral dos. Fullständig utsöndring uppnås inom 48 timmar, vilket tyder på att det inte finns någon systemisk ackumulering.

Halveringstiden i plasma är cirka 5-6 timmar och den farmakodynamiska effekten varar cirka 24 timmar efter en enkel dos.

Nedsatt njurfunktion

AUC-värden för celiprolol var omkring 50 % högre hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-40 ml/min) än hos friska frivilliga efter enstaka och multipla orala doser på 400 mg (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Endast begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion. Det kan inte uteslutas att biliär sekretion av celiprolol är reducerad hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Celiprolol har inte visat sig vara cancerframkallande, mutagent eller teratogent. Högsta orala doser i djurförsök var 2000 mg/kg/dag hos möss och 400 mg/kg/dag hos råttor. Hos råttor påverkades inte fertilitet eller graviditetens gång av 320 mg/kg/dag. I en 3-månaders exponering hos råttor medförde 20 mg/kg/dag inte några förändringar i råttornas beteende eller blod- och urinvärden. Förändringar i blodbilden var kliniskt obetydliga upp till 150 mg/kg/dag. Dosen på 400 mg/kg/dag gav ökad aptit, diures och vattenförbrukning och orsakade benödem och sederig hos råttor. Halten av blodkalium och oorganisk fosfor ökade. Förändringarna avtog inom en månad efter utsättning av exponeringen. I en 12-månaders exponering hos råttor orsakade 200 mg/kg/dag ovannämnda reversibla förändringar i beteende och blodvärden samt minskad vikt, men ökade inte dödligheten. LD₅₀ av en enstaka oral dos är cirka 2000 mg/kg hos möss, 3800 mg/kg hos råttor och 1500 mg/kg hos hundar. I en 12-månaders exponering hos hundar orsakade 200 mg/kg/dag celiprolol minskad hjärtfrekvens, minskad flyttbarhet och ökad salivering, kongestion i bukspottskörteln och

ökade kaliumhalter i serum. Inga organpatologiska eller hematologiska förändringar upptäcktes. Förändringarna avtog snabbt efter utsättande av exponeringen. En helt giftfri dos vid långtids (livslång) exponering är 20 mg/kg/dag hos råttor och 10 mg/kg/dag hos hund. Om dosen av Celiprolol Vitabalans är 400 mg, är exponeringen hos en medelstor vuxen 5,5 mg/kg/dag celiprolol.

Celiprolol, då det används vid farmakologiska doser, dilaterar medelstora och små artärer och bronkioler. I studier på hundar har det också konstaterats öka perfusionen i kransartärer och njurar och slappna av stora vener genom att stimulera beta₂-adrenerga receptorer. Det hämmar kronotropa och inotropa effekter av beta-adrenoceptoragonister i både arteriella och ventrikulära muskler. Celiprolol vid farmakologiska doser har ingen membranstabiliserande effekt. I flera experimentella modeller har det konstaterats förhindra takykardi, ventrikelflimmer och plötslig asystoli hos råttor och hamstrar. Hos hundar har dock resultaten varit motstridiga.

I kemiska arytmimodeller har celiprolol haft en antiarytmisk och flimmerhämmande effekt. Vid elektrisk stimulering ökade 1 mg/kg i.v. tröskeln för kammarflimmer, men vid ett annat experiment hindrade inte 3 mg/kg i.v. ventrikeltakykardi eller hjärtdöd på ett statistiskt signifikant sätt. I ett hjärtstenosexperiment på hundar normaliserade celiprolol den ökade pH-halten samt minskade ischemi, men det återställde även den minskade kontraktionskapaciteten hos den ischemiska hjärtmuskeln.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin

Mannitol (E421)

Kroskarmellosnatrium

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Polydextros

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 4000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30, 60, 100 filmdragerade tabletter i burk (burk HD-PE-plast och förslutning LD-PE-plast) i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vitalbans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
FINLAND
Tel: +358 3 615 600
Fax: +358 3 618 3130

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Celiprolol Vitalbans 200 mg: 27555

Celiprolol Vitalbans 400 mg: 27556

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

15.06.2010 / 24.08.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.03.2021