

Anlage

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 78727.00.00

BB Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

BC 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Celitin 200 mg Filmtabletten

BD 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 200 mg Celiprololhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

BE 3. Darreichungsform

Filmtablette

Celitin 200 mg: weiße, runde, konvexe Filmtabletten mit einer einseitigen Bruchkerbe, 10 mm Durchmesser.

Die Filmtablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

BG 4. Klinische Angaben

BH 4.1 Anwendungsgebiete

- Hypertonie
Stabile Angina pectoris

BN 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Art der Anwendung: Orale Anwendung.

Celiprolol wird mindestens eine halbe Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit mit einem Glas Wasser eingenommen. Bei der Verabreichung von Celiprolol und Nahrungsmitteln, ist die Bioverfügbarkeit von Celiprolol reduziert.

Hypertonie

Die Anfangsdosis beträgt 200 mg einmal täglich. Bei nicht ausreichender Wirkung, kann die Dosis in Abständen von 2-4 Wochen bis zu 400 mg einmal täglich erhöht werden. Der Blutdruck kann sich schrittweise senken und der angestrebte Blutdruck kann in wenigen Wochen erreicht werden.

Stabile Angina pectoris

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 200 mg. Wenn erforderlich, kann die Dosis in Abständen von 2-4 Wochen bis zu 400 mg einmal täglich erhöht werden. Bei Patienten mit einer kardiovaskulären Krankheit wird empfohlen, dass die Behandlung über 1-2 Wochen ausschleichend beendet wird. Abruptes Einstellen der Behandlung kann kardiale Probleme hervorrufen, besonders bei Patienten mit einer ischämischen Herzkrankheit (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Daten stehen nur begrenzt zur Verfügung. Celiprolol sollte bei Älteren mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder

Die Anwendung von Celiprolol bei Kindern wird aufgrund der fehlenden Daten zur Unbedenklichkeit nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Üblicherweise ist eine Senkung der Dosis bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 15-40 ml/Min sollte Celiprolol mit Vorsicht angewendet werden und die Dosis sollte auf 100 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4). Celiprolol ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 15 ml/Min. kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

Daten über Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion stehen nur begrenzt zur Verfügung. Deshalb sollte Celiprolol bei Patienten mit leicht bis moderat eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden und eine reduzierte Dosis sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist Celiprolol kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

BI 4.3

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Kardiogener Schock
- Schwere Bradykardie (Pulsfrequenz unter 50/Min.)
- Unzulänglich behandelte Herzinsuffizienz
- Sick-Sinus Syndrom
- Atrioventrikulärer Block II. und III. Grades
- Phäochromozytom
- Metabolische Azidose
- Sinuatrialer Block
- Prinzmetal Angina
- Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 100 mmHg)
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 15 ml/Min)
- Chronische obstruktive Lungenerkrankung
- Akute Asthmaanfälle
- Bronchospasmus oder Bronchialasthma
- Spätstadien peripherer arterieller Durchblutungsstörungen und Raynaud's Syndrom
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion

- Gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern (außer MAO-B-Hemmer).

BK 4.4

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Daten über Älteren stehen nur begrenzt zur Verfügung. Deshalb muss Celiprolol bei Älteren mit Vorsicht angewendet werden. Diese Patienten müssen regelmäßig kontrolliert werden, wenn eine reduzierte Nieren- und Leberfunktion in dieser Altersgruppe beobachtet wurde.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion kann Celiprolol angewendet werden, da die Clearance von Celiprolol sowohl über den renalen wie auch nicht-renalen Ausscheidungsweg stattfindet. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance im Bereich zwischen 15 bis 40 ml/Min ist eine Dosisreduktion auf 100 mg einmal täglich angemessen. Celiprolol ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 15 ml/Min kontraindiziert.

Daten über Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion stehen begrenzt zur Verfügung. Patienten mit einer leicht bis moderat eingeschränkten Leberfunktion müssen nach Einleitung der Behandlung sorgfältig kontrolliert werden und eine Dosisreduktion sollte in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist Celiprolol kontraindiziert.

Bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung kann der plötzliche Abbruch einer Behandlung mit einem Beta-Adrenozeptor-Antagonisten das Auftreten von häufigeren oder schwereren Angina-Anfällen oder die Verschlechterung des kardialen Zustandes hervorrufen. Obwohl bei klinischen Untersuchungen keine Nebenwirkungen aufgrund einer abrupten Beendigung der Behandlung mit Celiprolol beobachtet wurden, sollte die Behandlung über 1-2 Wochen ausschleichend beendet werden, und wenn erforderlich, gleichzeitig eine Ersatzbehandlung zur Vorbeugung einer Verschlimmerung der Angina pectoris eingeleitet werden.

Bei einer bevorstehenden Allgemeinnarkose, muss der Anästhesist über die Behandlung mit Celiprolol informiert werden. Wenn die Behandlung vor der Narkose beendet wird, muss dieses ausschleichend erfolgen und es muss gewährleistet sein, dass 48 Stunden zwischen der letzten Dosis und der Narkose verstreichen. Das Fortfahren der Betablocker-Behandlung verringert das Risiko des Entstehens von Herzrhythmusstörungen während der Induktion und der Intubation.

Bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (Claudicatio intermittens) und Angina pectoris, sollten Betablocker nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden, da sie diese Störungen verstärken können.

Obwohl Celiprolol die Herzfunktion in der Ruhephase nicht besonders schwächt, sollte die Substanz nur bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, die ausreichend behandelt wurden, angewendet werden. Sollte sich eine Dekompensation während der Celiprolol-Behandlung entwickeln, muss die Behandlung abgebrochen werden, bis eine ausreichende Kontrolle der Dekompensation erreicht ist.

Fällt die Ruhepuls-Frequenz bis unter 50-55 Schläge per Minute, und falls der Patient aufgrund der Bradykardie Symptome bekommt, muss die Dosis reduziert werden.

Aufgrund des negativen Einflusses auf die Überleitungszeit, sollte Celiprolol nur mit Vorsicht an Patienten mit AV-Block ersten Grades verabreicht werden.

Die Symptome einer Thyreotoxikose und einer Hypoglykämie können verschleiert werden. In Studien mit Celiprolol mit Diabetikern wurden keine negativen Wirkungen auf die Glykogenolyse und die Insulinsekretion beobachtet. Trotzdem sollten Diabetiker mit schwankenden Blutzuckerwerten Celiprolol mit Vorsicht anwenden.

Bei Patienten mit reversibler obstruktiver Lungenerkrankung, sollte Celiprolol mit Vorsicht verabreicht werden. Anscheinend hemmt Celiprolol nicht die Bronchodilatation durch adrenerge Stimulation und deshalb können Bronchodilatoren wie Salbutamol, ohne Beendigung der Behandlung mit Celiprolol, angewendet werden. Celiprolol darf während eines akuten Asthmaanfalls nicht verabreicht werden.

Es wurde berichtet, dass Betablocker eine Psoriasis verschlechtern können und dass Patienten mit einer Psoriasis in der Anamnese Celiprolol nur nach sorgfältiger Überlegung einnehmen sollten.

Bei Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen in der Anamnese können Betablocker die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere der Reaktionen erhöhen.

Wenn sich beim Patienten Augentrockenheit und Hautausschlag ohne irgendeinen ersichtlichen Grund entwickeln, sollte die Behandlung mit Celiprolol ausschleichend beendet werden.

Die Wirkung von Celiprolol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel wurde nicht untersucht. Deshalb sollte Celiprolol nicht mit Arzneimitteln mit einem engen therapeutischen Bereich angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

BM 4.5

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Interaktionen:

Bei Anwendung von Betablockern, einschließlich Celiprolol, in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen einen Sinusknotenstillstand auslösen, kann es zu einem Sinusknotenstillstand kommen (siehe Abschnitt 4.8).

Kalziumantagonisten

Gleichzeitige Behandlung mit Kalziumantagonisten (z. B. Verapamil und Diltiazem) wird nicht empfohlen, weil beide die Herzkontraktilität verringern und die Überleitungsgeschwindigkeit hemmen. Die Anwendung dieser Kombination bei Patienten mit kardialen Störungen ist kontraindiziert. Gleichzeitige Behandlung mit Dihydropyridin-Derivaten (z. B. Nifedipin) kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Betablockern und Diltiazem wurde ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Depressionen berichtet.

Klasse I-Antiarrhythmika

Bei gleichzeitiger Anwendung von Klasse I-Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid und Chinidin) und Amiodaron ist Vorsicht angezeigt, weil die atrioventrikuläre Überleitungszeit verlängert sein kann und ein negativer inotroper Effekt auftreten kann.

Clonidin

Betablocker können die Rebound-Hypertonie, die nach dem Absetzen von Clonidin auftreten kann, verstärken. Sollten diese zwei Arzneimittel zusammen verabreicht werden, müssen die Betablocker mehrere Tage vor Beendigung der Clonidinbehandlung abgesetzt werden.

Herzglykoside

Gleichzeitige Anwendung von kardialen Glykosiden (z. B. Digoxin) kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit verlängern.

Anästhetika

Vor einer Allgemeinnarkose muss der Anästhesist über die Behandlung mit Celiprolol informiert werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Wechselwirkung mit Anästhetika kann die Kapazität des Herzmuskels reduzieren. Gleichzeitige Anwendung ist nicht kontraindiziert, weil Betablocker während der Intubation große Schwankungen im Blutdruck verhindern können und weil sie schnell mit Beta-Sympathomimetika antagonisiert werden können.

Insulin oder Antidiabetika zur oralen Anwendung

Celiprolol kann die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin und Antidiabetika zur oralen Anwendung verstärken und deshalb kann eine Dosisanpassung der Antidiabetika erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.8).

Nichtsteroidale Antiphlogistika

Nichtsteroidale Antiphlogistika wie Ibuprofen oder Indomethacin können die hypotensive Wirkung von Beta-Adrenozeptor-Antagonisten reduzieren.

Adrenalin

Sympathomimetika wie Adrenalin, können der Wirkung von Betablockern entgegenwirken.

Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate oder Phenothiazine

Gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten oder Phenothiazinen kann die hypotensive Wirkung von Betablockern verstärken.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

MAO-Hemmer (z. B. Phenelzin) führen üblicherweise zu Hypotonie, und können bei Antihypertensiva zusätzlich hypotonisch wirken.

Fingolimod

Gleichzeitige Anwendung von Fingolimod mit Betablockern kann bradykarde Effekte verstärken und wird nicht empfohlen. Wenn eine solche Kombination als notwendig erachtet wird, wird eine angemessene Überwachung zu Behandlungsbeginn, d.h. mindestens über Nacht, empfohlen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen:

Hydrochlorothiazid oder Theophyllin

Die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid und Theophyllin kann die Bioverfügbarkeit von Celiprolol senken. Bei Bedarf sollte die Dosis angepasst werden.

Arzneimittel mit einem engen therapeutischen Bereich

Die Möglichkeit dass Celiprolol CYP450 Isoenzyme, andere metabolisierende Enzyme oder den Proteintransport hemmt oder induziert ist nicht untersucht worden. Daher kann die Möglichkeit einer Wechselwirkung nicht prognostiziert werden. Deshalb sollte Celiprolol nicht mit Arzneimitteln kombiniert werden, für die eine Steigerung der systemischen Exponierung schwere Konsequenzen haben kann wie z. B. Ciclosporin, Chinidin, Alfentanil, Astemizol, Cisaprid, Diergotamin, Ergotamin, Pimozid, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Digoxin, Lithium, HMG-CoA-Reduktase Hemmer, Flecainid, Antiepileptika, Theophyllin und Warfarin.

Wechselwirkungen mit Inhibitoren/Induktoren von P-Glucoprotein

Celiprolol ist ein Substrat des Efflux-Transporters P-Glucoprotein (PGP).

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln die das PGP hemmen (Verapamil, Erythromycin, Clarithromycin, Ciclosporin, Chinidin, Ketoconazol und Itraconazol) führen sehr wahrscheinlich zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Celiprolol. Gleichzeitige Verabreichung von 100 mg Celiprolol und 200 mg des PGP-Hemmer Itraconazol führten zu einer 80%-igen Erhöhung der AUC von Celiprolol. Eine Reduktion der Celiprololdosis kann bei gleichzeitiger Anwendung mit PGP-Hemmern in Betracht gezogen werden.

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln die das PGP induzieren (z. B. Rifampicin und Johanniskraut) kann zu einer Senkung der Plasmakonzentration von Celiprolol führen. Gleichzeitige Verabreichung von 200 mg Celiprolol und 600 mg Rifampicin einmal täglich für 5 aufeinander folgende Tage führten zu einer 40%-igen Senkung der AUC von Celiprolol. Eine mehr ausgeprägte Wirkung nach einer Langzeitbehandlung mit Rifampicin kann nicht ausgeschlossen werden. Eine Dosisanpassung von Celiprolol kann erforderlich werden, wenn eine Behandlung mit Arzneimitteln, die das PGP induzieren, eingeleitet oder abgebrochen wird.

BL 4.6

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen für die Anwendung von Celiprolol während Schwangerschaften keine Daten vor. Tierversuche deuten auf keinen direkt oder indirekt schädlichen Einfluss bezüglich Schwangerschaft, embryonaler/fötaler Entwicklung, Entbindung oder postnataler Entwicklung hin. Bei der Verschreibung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

Die Wirkung auf die plazentare Blutversorgung ist nicht bekannt. Andere Betablocker verringern die plazentare Durchblutung, was zu fötalem Tod und frühzeitiger Geburt führen kann. Nebenwirkungen (besonders Hypoglykämie und Bradykardie) kann auch bei Föten und Neugeborenen beobachtet werden. Dieses erhöht das Risiko von kardialen und pulmonalen Komplikationen bei Neugeborenen in der postnatalen Phase.

Stillzeit

Die meisten Betablocker gehen in die Muttermilch über, obwohl die Ausmaße variieren. Die Anwendung in der Stillzeit wird nicht empfohlen, weil das Wissen über die Ausscheidung von Celiprolol in die Muttermilch unzureichend ist.

BQ 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Celiprolol hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Das Auftreten von Schwindel und Müdigkeit sollte in Betracht gezogen werden.

BJ 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Über folgende Nebenwirkungen durch Celiprolol wurde einschließlich berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie oder Purpura.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Ein latenter Diabetes mellitus kann manifest werden, ein bereits bestehender kann sich verschlechtern.

Nicht bekannt: Hypoglykämie, Hyperglykämie

Bei Patienten mit Hyperthyreose können die klinischen Zeichen einer Thyreotoxikose (Tachykardie und Tremor) maskiert sein.

Nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können abgeschwächt werden.

Es kann zu Störungen im Fettstoffwechsel kommen. Bei meist normalem Gesamtcholesterin wurden eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyceride im Plasma beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es zu Müdigkeit, Schwindelgefühl, Benommenheit, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Nervosität, Schwitzen, Schlaflosigkeit, Depression, Alpträume, Psychosen oder Halluzinationen kommen. Parästhesien und Kältegefühl in den Extremitäten.

Gelegentlich: Myasthenia gravis-ähnliches Krankheitsbild mit Muskelschwäche., Muskelspasmen (Krämpfe).

Sehr selten: Verstärkung einer bestehenden Myasthenia gravis

Nicht bekannt: Schütteln, Hitzewallungen

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Augentrockenheit (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Konjunktivitis

Sehr selten: Sehstörungen und Keratokonjunktivitis

Nicht bekannt: Xerophthalmia

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Hörverlust, Tinnitus

Herzerkrankungen

Häufig: Ausgeprägte Hypotonie, Bradykardie, Synkopen, Palpitationen, atrioventrikuläre Überleitungsstörungen oder Verstärkung eines Herzversagens.

Sehr selten: Bei Patienten mit Angina pectoris ist eine Verstärkung der Anfälle nicht auszuschließen.

Auch eine Verstärkung der Beschwerden von Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (einschließlich Claudicatio

intermittens, Raynaud-Syndrom) wurde beobachtet.

Nicht bekannt: Herzversagen, Herzrhythmusstörungen, Sinusknotenstillstand bei prädisponierten Patienten (z. B. ältere Patienten oder Patienten mit vorbestehender Bradykardie, Funktionsstörung des Sinusknotens oder atrioventrikulärem Block).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Bei Patienten mit Neigung zu bronchialen Symptomen (besonders bei obstruktiven Atemwegserkrankungen) besteht das Risiko einer erhöhten Atemwegverengung, die eine Atemnot hervorrufen kann.

Selten: Bronchospasmus, Dyspnö, Asthma, interstitieller

Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Vorübergehend Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe)

Gelegentlich: Mundtrockenheit

Nicht bekannt: Magenschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Allergische Hautreaktionen (Rötung, Juckreiz, Exantheme) und Haarausfall

Sehr selten: Betablocker können die Symptome einer Psoriasis verschlechtern oder zu psoriasiformen Hautausschlägen führen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Sehr selten: Langzeit chronische Arthropathie (Mono- und Polyarthrit) wurde beobachtet

Nicht bekannt: Lupus Syndrom (reversibel)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Sehr selten: Bei schweren Nierenfunktionsstörungen wurde über eine Verschlechterung der Nierenfunktion berichtet. Deshalb sollte

während der Therapie mit Celiprolol die Nierenfunktion entsprechend überwacht werden.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Sehr selten:	Libido- und Potenzstörungen
Nicht bekannt:	Impotenz

Untersuchungen

Sehr selten:	Erhöhung der Transaminasen (GOT, GPT) im Serum
Nicht bekannt:	Antinukleäre Antikörper

BO 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Die Symptome einer Überdosierung sind Bradykardie, Hypotonie, Brochospasmus, akute kardiale Insuffizienz und Sinusknotenstillstand. Im Falle einer Überdosierung und Überempfindlichkeitsreaktionen, muss der Patient auf einer Intensivstation kontrolliert werden. Verabreichung von aktiver Kohle kann die Absorption verhindern. Künstliche Beatmung kann notwendig werden. Falls erforderlich sollte die Behandlung Glucagon, Atropin und Dobutamin umfassen.

BF 5. Pharmakologische Eigenschaften

B1 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Betablocker, ATC-Code: C07AB08.

Celiprolol ist ein selektiver adrenerger β_1 -Rezeptorenblocker, teilweise mit β_2 -stimulierender Wirkung. Die kardi selektive Wirkung der Betablockade (β_1 -Rezeptoren verglichen mit β_2 -Rezeptoren) ist zu vergleichen mit Metoprolol und Atenolol.

Celiprolol hat auch eine vasodilatierende Wirkung.

Die β_2 -stimulierende Wirkung kann für die Vasodilatation wichtig sein. Das Aufheben der bronchialen Verengung (bei Anwendung therapeutischer Dosen) kann für Patienten mit asymptomatischen Atemwegserkrankungen vorteilhaft sein.

Celiprolol senkt den Blutdruck in der Ruhephase und bei physischer Anstrengung bei hypertensiven Patienten. Herzfrequenz und Durchflussvolumen hängt von dem vorangehenden sympathischen Tonus ab. Celiprolol mildert chronotrope und inotrope Wirkungen hervorgerufen durch die sympathische Stimulation während physischer Anstrengung. Während der Ruhephase wurde eine minimale Senkung der Herzfrequenz und der Kontraktilität beobachtet.

Die Celiprolol-Behandlung zeigte keinen negativen Einfluss auf die Profile der Blutfette.

Absorption

Die maximale Plasmakonzentration von Celiprolol wird 2-4 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht. Celiprolol unterliegt einer minimalen First-Pass-Metabolisierung.

Die absolute Bioverfügbarkeit ist abhängig von der angewendeten Dosis. Bei oraler Verabreichung von 100 mg Celiprolol ist die Bioverfügbarkeit cirka 30%. Bei oraler Verabreichung von 400 mg Celiprolol ist die Bioverfügbarkeit bis zu 74%. Celiprolol ist ein Substrat des Efflux-Transporters P-Glycoprotein (PGP), welches die Bioverfügbarkeit bei niedrigeren Celiprolol-Dosen begrenzt. Es hat sich auch gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit von Celiprolol bei Verabreichung mit Nahrung reduziert ist.

Verteilung

20-30% des Celiprolols sind proteingebunden.

Elimination

Die Elimination von Celiprolol wurde noch nicht vollständig untersucht. Sowohl die Ausscheidung über die Nieren und der Galle trägt zur Elimination von Celiprolol bei. Daten weisen darauf hin, dass PGP für die Elimination von Celiprolol verantwortlich ist. Nach oraler Einnahme wird der Hauptteil von Celiprolol aufgrund der unvollständigen Absorption über die Fäzes ausgeschieden. Nach einer oralen Einzeldosis von 100 mg wird ca. 10% des Celiprolols unverändert über den Urin und cirka 84% über die Fäzes ausgeschieden. Die vollständige Ausscheidung ist innerhalb von 48 Stunden erreicht was darauf hindeutend dass es keine systemische Akkumulation gibt.

Die Plasmahalbwertszeit ist ungefähr 5-6 Stunden und nach einer Einzeldosis dauert die pharmakodynamische Wirkung cirka 24 Stunden.

Eingeschränkter Nierenfunktion

Die AUC-Werte für Celiprolol sind ungefähr 50% höher bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von 15-40 ml/Min) als bei gesunden freiwilligen Versuchspersonen nach Einzel- und Mehrfachdosen von 400 mg (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkter Leberfunktion

Über Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion stehen nur begrenzt pharmakokinetische Daten zur Verfügung. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ausscheidung über die Galle bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion begrenzt ist (siehe Abschnitt 4.2).

Celiprolol hat sich als nicht mutagen, carcinogen oder teratogen erwiesen. In Tierstudien waren die Höchstdosen bei Mäusen 2000 mg/Kg/Tag und bei Ratten 400 mg/Kg/Tag. Bei Ratten hatte 320 mg/Kg/Tag keinen Einfluss auf die Fertilität oder den Verlauf der Trächtigkeit. Nach einer 3-monatigen Exposition bei Ratten, bewirkte 20 mg/Kg/Tag keine Veränderungen im Verhalten der Ratten oder Änderungen der Blut- und Urinwerte. Bis zu 150 mg/Kg/Tag waren

Änderungen der Blutbilder klinisch nicht signifikant. Die Dosis von 400 mg/Kg/Tag steigerte den Appetit, die Diurese und den Wasser/Flüssigkeitsverbrauch und rief Ödeme der Beine und Müdigkeit bei Ratten hervor. Die Kaliumkonzentration im Blut und anorganisches Phosphat wurden erhöht. Die Veränderungen nahmen innerhalb eines Monats nach Abbruch der Behandlung ab. In einer 12-monatigen Behandlung von Ratten rief 200 mg/Kg/Tag oben genannte reversible Veränderungen im Verhalten und den Blutwerten sowie auch Gewichtsverlust hervor, aber die Dosis steigerte nicht die Mortalität. Die LD50 einer oralen Einzeldosis ist ungefähr 2000 mg/Kg bei Mäusen, 3800 mg/Kg bei Ratten und 1500 mg/Kg bei Hunden. In einer 12-monatigen Behandlung von Hunden, senkte 200 mg/Kg/Tag die Herzfrequenz, reduzierte die Beweglichkeit und steigerte die Speichelbildung, die pankreatische Kongestion und das Serumkalium. Es wurden keine organopathologischen oder hämatologischen Veränderungen festgestellt. Kurz nach Abbruch der Behandlung klangen die Veränderungen ab. Eine vollkommen nicht-toxische Dosis in Langzeitsbehandlung (lebenslang) ist 20 mg/Kg/Tag bei Ratten und 10 mg/Kg/Tag bei Hunden. Bei einer Celitindosis von 400 mg ist die Exposition bei einem durchschnittlich großen Erwachsenen 5,5 mg/Kg/Tag Celiprolol.

Bei der Anwendung pharmakologischer Dosen erweitert Celiprolol mittelgroße und kleine Arterien und Bronchiolen. Die Erweiterung der koronaren und renalen Perfusion und die Entspannung der großen Venen durch Stimulierung der beta₂-Adrenozeptoren zeigten sich auch in Studien mit Hunden. Celiprolol hemmt die chronotropen und inotropen Wirkungen der Beta-Adrenozeptor-Antagonisten sowohl im atrialen wie auch ventrikulären Muskel. Pharmakologische Celiprololdosen haben keine membranstabilisierende Wirkung. Bei pharmakologischen Dosen hat Celiprolol keine Membranstabilisierende Wirkung. In diversen Versuchsmodellen mit Ratten und Hamstern konnte es das Entstehen von Tachykardie, ventrikulärer Fibrillation und plötzlicher Asystolie vermeiden. Bei Hunden waren die Ergebnisse jedoch widersprüchlich.

In chemischen Arrhythmie-Modellen hatte Celiprolol eine antiarrhythmische und antifibrillatorische Wirkung. Bei der Elektrostimulans steigerte 1 mg/Kg i. v. die Krampfschwelle der ventrikulären Fibrillation, aber in einem anderen Versuch zeigten 3 mg/Kg i.v. keine statistisch bedeutende Vermeidung von ventrikulärer Tachykardie oder kardialen Tod. In einem Versuch mit Hunden in Bezug auf die Koronarstenose normalisierte Celiprolol den erhöhten pH-Wert, reduzierte die Ischämie, aber erneuerte auch die Kontraktionskapazität des ischämischen Myokardiums.

BR 6. Pharmazeutische Angaben

B7 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenfilm:
Polydextrose
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000

BS 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

BT 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

BX 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

BY 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30, 60, 100 Filmtabletten im Tablettenbehälter (Behälter aus HDPE-Plastik und Verschluss aus LDPE-Plastik) in einer Packung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

B4 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

BZ 7. Inhaber der Zulassung

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

B5 8. Zulassungsnummer

78727.00.00

B6 9. Datum der Erteilung der Zulassung
[siehe Unterschrift]

B10 10. Stand der Information
2020 12 01