

## **Příloha č. 3 k rozhodnutí o prodloužení registrace sp.zn. sukls84665/2010**

### **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

#### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

**TENOLOC 200**

**potahované tablety**

#### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna potahovaná tableta obsahuje celiprololi hydrochloridum 200 mg.

Pomocné látky: hlinitý lak ponceau 4R.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

#### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: světle žluté, potahované tablety s půlicí rýhou typu karate na jedné straně. Tablety lze dělit na dvě stejné poloviny.

#### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

##### **4.1 Terapeutické indikace**

Hypertenze všech stupňů v monoterapii i v kombinaci s jinými antihypertenzivy. Ischemická choroba srdeční k profylaxi záchvatů anginy pectoris.

Přípravek je určen k léčbě dospělých pacientů.

##### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Obvyklá dávka u dospělých a mladistvých starších 15 let je 200mg denně (1 tableta) v 1 denní dávce. Tuto dávku lze zvýšit po několika týdnech na 400 mg nebo postupně na maximálně 600 mg v závislosti na terapeutické odpovědi.

U nemocných se snížením funkce ledvin se dávka snižuje až na 100 mg (1/2 tablety) denně. Léčba je dlouhodobá.

Přípravek je vhodné užívat ráno nalačno nejméně 30 minut před jídlem nebo alespoň 2 hodiny po jídle. Tablety se polykají celé a zapijí se vodou nebo jiným nealkoholickým nápojem.

##### **4.3 Kontraindikace**

AV blokáda II. a III. stupně, SA blok, „sick-sinus“ syndrom, bradykardie pod 50/min. před zahájením terapie, akutní srdeční selhání, kardiogenní šok, těžká hypotenze, nedostatečně kompenzované chronické srdeční selhání, pokročilá stadia ischemické choroby dolních končetin s klidovými bolestmi nebo trofickými defekty, metabolická acidóza, astma bronchiale i v anamnéze, neléčený feochromocytom, přecitlivělost na celiprolol nebo pomocné látky obsažené v přípravku.

##### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Protože není dostatek zkušeností s podáváním celiprololu u dětí, nedoporučuje se podávat přípravek pacientům této věkové skupiny.

U feochromocytomu je možno podávat beta-blokátory až po provedené alfa-blokádě. U renální insuficience je třeba zvýšené opatrnosti a případné úpravy dávkování.

U nemocných s koronární insuficiencí se nesmí léčba okamžitě přerušit. Náhlé vysazení beta-blokátorů u nemocných s ischemickou chorobou srdeční může vést k vyvolání anginózních záchvatů nebo zvýšení jejich frekvence či tíže nebo vést ke zhoršení kardiální kompenzace. Dávku je třeba postupně snižovat po dobu 1-2 týdnů. V případě nutnosti je třeba ve stejnou dobu zahájit náhradní terapii k zabránění exacerbace anginózních obtíží.

Beta-blokátory mohou vést u pacientů s Prinzmetalovou anginou ke zvýšení počtu a trvání anginózních záchvatů. U těchto pacientů je možno podávat celiprolol jen se zvýšenou opatrností.

U nemocných s dobře kompenzovaným srdečním selháním vyžaduje terapie celiprololem přísný lékařský dohled. Příznaky srdeční dekompenzace je třeba považovat za signál k přerušení terapie.

Celiprolol je možno s opatrností podávat pacientům s AV blokádou I. stupně.

Celiprolol může být vzhledem k vazodilatačnímu působení podáván pacientům s onemocněním periferních cév (Raynaudova choroba nebo syndrom, intermitentní klaudikace). Přesto je však vhodné tyto pacienty důkladně sledovat.

Opatrnosti je třeba u pacientů s hypertyreózou, myastenia gravis nebo s depresivním onemocněním.

V průběhu léčby může dojít k exacerbaci onemocnění u pacientů s psoriázou.

Terapii celiprololem je třeba před celkovou anestézií hlásit anesteziologovi. V případě rozhodnutí o vysazení celiprololu před operací je třeba ponechat nejméně 48 hodinový interval mezi poslední dávkou a anestézií.

V případě pokračujícího podávání celiprololu je třeba zvláštní pozornosti při užití celkových anestetik, neboť by mohlo dojít k prohloubení jejich negativně inotropního účinku.

Ačkoli celiprolol většinou neinterferuje s metabolismem glycidů, může podobně jako ostatní beta-blokátory maskovat příznaky hypoglykémie.

Celiprolol může zvyšovat citlivost vůči alergenům či zvýšit závažnost anafylaktické reakce. U pacientů s těžkými projevy přecitlivělosti v anamnéze je třeba použití celiprololu pečlivě zvážit, neboť je zde nebezpečí závažné alergické reakce.

Celiprolol může vést k pozitivě skriningových lékových testů a je třeba o tom pacienta informovat.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při kombinaci s blokátory kalciového kanálu je třeba sledovat hodnoty krevního tlaku a dalších oběhových parametrů. Při současném podávání nifedipinu se může projevit negativně inotropní působení a manifestovat nebo zhoršit srdeční slabost se vznikem vážné hypotenze. Při podávání verapamilu, diltiazemu, bepridilu, antiarytmik třídy I (disopyramid, chinidin) nebo amiodaronu je nutné trvalé sledování nemocného pro možnost zhoršení poruch rytmu, hypotenze a bradykardie. Při terapii celiprololem by tyto látky neměly být podávány intravenózně.

Nedoporučuje se současné podávání inhibitorů MAO (nebezpečí zesílení hypotenzivních účinků, ale též riziko hypertenzní krize až do 14 dnů po vysazení inhibitorů MAO).

Současné podávání klonidinu s beta-blokátory se též nedoporučuje. Pokud k němu přesto dojde, je třeba nejprve postupně vysadit beta-blokátor, a teprve po týdnu pozvolna ukončit terapii klonidinem.

Před operačním výkonem u nemocného léčeného celiprololem je třeba informovat anesteziologa o této léčbě, aby bylo možno předejít negativně inotropnímu účinku v kombinaci s některými anestetiky.

K výraznému poklesu srdeční frekvence může rovněž vést současné podávání metyldopy, reserpinu, digoxinu, guanfacinu nebo meflochinu.

Kombinace celiprololu s dalšími beta-blokátory má aditivní účinek.

Zvýšené opatrnosti je třeba při kombinaci celiprololu s inzulinem a perorálními antidiabetiky. Betaadrenergní blokáda může maskovat přítomnost známek hypoglykémie, např. tachykardie. U diabetiků léčených deriváty sulfonylurey může dojít ke zvýšení účinnosti a nutnosti úpravy léčby.

Při současném užívání sympatomimetik může dojít k vzájemnému snížení účinnosti. Při současném užívání inhibitorů prostaglandinsyntetázy se mohou oslabovat hypotenzivní účinky beta-blokátorů.

#### 4.6 Těhotenství a kojení

Bezpečnost podávání přípravku v těhotenství a při kojení není dostatečně prokázána. Z tohoto důvodu lze přípravek v těhotenství podávat pouze tehdy, jestliže předpokládaný terapeutický přínos přesahuje potenciální riziko pro plod. Během léčby se nedoporučuje kojení.

Pro zvýšené riziko bradykardie u kojence je třeba případnou léčbu celiprololem u těhotné přerušit asi 2-3 dny před vypočítaným termínem porodu. Není-li to možné, je třeba novorozence pečlivě sledovat po dobu asi 72 hodin po porodu na jednotce intenzivní péče.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pokles krevního tlaku na počátku léčby může výjimečně způsobit zvýšenou únavu nebo závratě a tím může vést k ovlivnění činností vyžadujících zvýšenou pozornost, motorickou koordinaci a rychlé rozhodování (např. řízení motorových vozidel, obsluha strojů, práce ve výškách apod.).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Klasifikace četnosti nežádoucích účinků je následující:

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky s uvedením četnosti výskytu – velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

#### Nežádoucí účinky hlášené u celiprololu zahrnují:

##### Poruchy krve a lymfatického systému:

Méně časté: trombocytopenie nebo purpura

##### Poruchy metabolismu a výživy:

Velmi vzácné: latentní diabetes mellitus se může stát manifestním nebo se stávající diabetes může zhoršit

Není známo: hypoglykémie, hyperglykémie

U pacientů s hyperthyroidismem mohou být maskovány klinické projevy thyreotoxikózy (tachykardie a tremor).

Dlouhodobé hladovění nebo těžká tělesná námaha mohou vést k hypoglykemickým stavům. Varovné příznaky hypoglykémie (zejména tachykardie a tremor) mohou být oslabeny.

Může být narušen metabolismus lipidů. Ve většině případů s normálním celkovým cholesterolem bylo pozorováno snížení HDL-cholesterolu a zvýšení triglyceridů v plasmě.

##### Poruchy nervového systému:

Časté: zvláště na začátku léčby může způsobovat únavu, točení hlavy, malátnost, bolesti hlavy, zmatenost, nervozitu, pocení, nespavost, depresi, noční můry, psychózu nebo halucinace. Parestázie v končetinách a chladné končetiny.

Méně časté: nemoc podobná myasthenii gravis se svalovou slabostí. Svalové spasmy (křeče).

Velmi vzácné: zhoršení stávající myasthenie gravis

Není známo: tremor, návaly horka

##### Poruchy oka:

Méně časté: suché oči (to je důležité při používání kontaktních čoček), konjunktivitida

Velmi vzácné: poruchy vidění a keratokonjunktivitida

Není známo: xerofthalmie

Poruchy ucha a labyrintu:

Velmi vzácné: ztráta sluchu, tinnitus

Srdeční poruchy:

Časté: zesílená hypotenze, bradykardie, synkopa, palpitace, abnormality atrioventrikulárního vedení nebo zesílení srdečního selhávání

Velmi vzácné: u pacientů s anginou pectoris nelze vyloučit zesílení záchvatů. Bylo pozorováno i zesílení potíží u pacientů s periferními oběhovými poruchami (včetně intermitentní klaudikace, Raynaudova syndromu).

Není známo: srdeční selhání, srdeční arytmie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

U pacientů se sklonem k bronchiálním reakcím (zvláště obstrukční plicní nemocí) může případné zesílení odporu dýchacích cest způsobit dušnost.

Vzácné: bronchospasmus, dušnost, astma, intersticiální pneumonitida

Gastrointestinální poruchy:

Časté: dočasně se mohou vyskytnout gastrointestinální obtíže (nauzea, zvracení, zácpa, průjem)

Méně časté: sucho v ústech

Není známo: gastralgie

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: alergické kožní reakce (zarudnutí, svědění, vyrážka) a vypadávání vlasů

Velmi vzácné: betablokátory mohou zhoršovat symptomy psoriázy nebo vést k psoriasiformním vyrážkám

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Velmi vzácné: byla pozorována dlouhodobá chronická artropatie (mono- a polyartritida)

Není známo: lupus syndrom (reverzibilní)

Poruchy ledvin a močových cest:

Velmi vzácné: při těžké poruše funkce ledvin bylo hlášeno zhoršení funkce ledvin.

Proto musí být během léčby celiprololem renální funkce řádně sledovány.

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Velmi vzácné: poruchy libida a potence

Není známo: impotence

### Vyšetření:

Velmi vzácné: zvýšení transamináz (ALT, AST) v séru

Není známo: protilátky proti buněčným jádrům

### 4.9 Předávkování

Nejčastějšími příznaky předávkování celiprololem jsou: AV blok, bradykardie, městnavé srdeční selhání spojené s dušností, periferní edémy, Raynaudův syndrom – bolestivé nebo chladné končetiny.

Neexistuje žádná specifická léčba (antidotum) při předávkování celiprololu. Při vzniku výše uvedených příznaků je třeba pacienta hospitalizovat a při současném monitorování dosáhnout stabilizace vitálních funkcí. V rámci obecných terapeutických opatření může být použita i hemodialýza.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina:

Antihypertenzivum, sympatolytikum, kardiakum.

ATC kód : C07A B08

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Celiprolol je vysoce selektivní beta1-blokátor s částečným beta2-sympatomimetickým účinkem. Jeho vazodilatační a pozitivně inotropní působení se vysvětluje právě mírným beta2-mimetickým účinkem. Ve studiích na zvířatech prokázal celiprolol asi 30% snížení denzity beta2-receptorů v lymfocytech, což je vlastností beta2-agonistů. Jeho vazodilatační účinek se ale vysvětluje též slabou alfa2-blokující aktivitou, podobně jako bronchodilatace. Vliv přípravku na srdeční frekvenci i ejekční frakci závisí na výchozím tonu sympatiku: v klidu se téměř neprojevuje, při zátěži a stresu snižuje chronotropní reakce.

Celiprolol nemá membrány stabilizující aktivitu a má nízkou lipofilitu. Celiprolol prakticky nevyvolává bronchospasmus a nemá negativně inotropní efekt. Celiprolol může příznivě ovlivňovat spektrum sérových lipoproteinů.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce celiprololu z gastrointestinálního traktu je závislá na dávce a stoupá s velikostí podané dávky. Pro dávku 100 mg se udává biologická dostupnost 30%, pro dávku 400 mg již 70%. Při jednorázovém podání snižuje potrava biologickou dostupnost celiprololu. Při chronickém podávání je však biologická dostupnost dlouhodobě identická při podání přípravku 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Maximální koncentrace se dosahují asi 2-3 hodiny po podání léku. Při chronickém podávání se dosahuje ustáleného stavu po 2-3 dnech.

Celiprolol je pouze minimálně metabolizován v játrech (z 1-2%), přičemž metabolity jsou aktivní a kardioselektivní. Tím se celiprolol liší od lipofilních látek, které podléhají rozsáhlé metabolizaci při prvním průchodu játry. Celiprolol se vylučuje močí a stolicí, během 72 hodin po perorálním podání bylo prokázáno 11% nezměněného celiprololu v moči a 84% ve stolici. Studie u osob starších 65 let neprokázaly rozdíly ve farmakokinetických parametrech ve srovnání s mladšími.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity celiprololu na zvířatech udávají pro perorální podání LD<sub>50</sub> u potkanů přibližně 2000 mg/kg, u myši 1300 mg/kg a u psů 500 mg/kg. Pro subkutánní podání platí hodnoty přibližně 700 mg/kg u potkanů a 300 mg/kg u myši.

Relevantní data o kancerogenitě, mutagenitě a teratogenitě celiprololu nejsou známa.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát.

Potah tablety:

Hypromelosa 2910/5, oxid titaničitý, makrogol 6 000, mastek, simetikonová emulze SE 4, potahová soustava OPASPRAY M-1-22801 žlutá (obsahuje oxid titaničitý, hypromelosu 2910/5, hlinitý lak chinolinové žluti, hlinitý lak ponceau 4R).

#### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

#### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

#### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistr : Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

#### 6.5 Druh obalu a velikost balení

Druh obalu:

Balení 30 potahovaných tablet: Al/PVC blistr, krabička

#### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

### 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

NYCOMED GmbH, Konstanz, Německo

### 8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

77/510/00-C

### 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

4.10.2000 / 2.11. 2011

### 10. DATUM REVIZE TEXTU

2.11. 2011