

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Coryol 3,125 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 3,125 mg karvedilolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

laktóza	71,61 mg
sacharóza	5 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Vzhľad: Okrúhla, mierne bikonvexná, biela tableta so skosenými hranami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Esenciálna hypertenzia.

Chronická stabilná angína pectoris.

Podporná liečba stredne závažného až závažného stabilného chronického srdcového zlyhávania.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Esenciálna hypertenzia:

Karvedilol možno použiť na liečbu hypertenzie samotný alebo v kombinácii s inými antihypertenzívami, najmä tiazidovými diuretikami. Odporúča sa dávkovanie raz denne, avšak odporúčaná maximálna jednotlivá dávka je 25 mg a odporúčaná maximálna denná dávka je 50 mg.

Dospelí

Odporúčaná začiatková dávka je 12,5 mg jedenkrát denne počas prvých dvoch dní. Liečba ďalej pokračuje dávkou 25 mg/deň. V prípade potreby možno dávku ďalej zvyšovať postupne v dvojtýždňových intervaloch alebo dlhších.

Starší pacienti

Odporúčaná začiatková dávka pri liečbe hypertenzie je 12,5 mg jedenkrát denne, čo môže postačovať aj pre pokračujúcu liečbu. Ak je však odpoveď na liečbu neadekvátna pri tejto dávke, môže sa dávkovanie zvyšovať postupne v dvojtýždňových intervaloch alebo dlhších.

Chronická stabilná angína pectoris:

Odporúča sa dávkovací režim dvakrát denne.

Dospelí

Začiatková dávka je 12,5 mg dvakrát denne počas prvých dvoch dní. Liečba ďalej pokračuje dávkou 25 mg dvakrát denne. V prípade potreby možno dávku ďalej zvyšovať postupne v dvojtýždňových intervaloch alebo dlhších až na maximálnu odporúčanú dávku 100 mg denne rozdelenú do dvoch dávok (dvakrát denne).

Starší pacienti

Odporúčaná začiatková dávka je 12,5 mg dvakrát denne počas dvoch dní.

Liečba ďalej pokračuje dávkou 25 mg dvakrát denne, čo je maximálna odporúčaná denná dávka.

Zlyhávanie srdca:

Karvedilol sa podáva pri stredne závažnom až závažnom zlyhávaní srdca ako doplnok ku konvenčnej základnej liečbe diuretikami, ACE inhibítormi, digitálisom a/alebo vazodilatanciami. Pacient má byť klinicky stabilizovaný (bez zmien v NYHA-triede, bez hospitalizácie z dôvodu zlyhávania srdca) a základná terapia musí byť stabilizovaná najmenej 4 týždne pred liečbou. Ďalej má pacient mať redukovanú ejekčnú frakciu ľavej komory a srdcová frekvencia má byť > 50 bpm a systolický krvný tlak > 85 mm Hg (pozri časť 4.3).

Začiatková dávka je 3,125 mg dvakrát denne počas dvoch týždňov. Ak je táto dávka tolerovaná, možno ju zvyšovať pomaly v intervaloch nie kratších ako dva týždne až na 6,25 mg dvakrát denne, potom až na 12,5 mg dvakrát denne a nakoniec na 25 mg dvakrát denne. Dávkovanie sa má zvyšovať až na najvyššiu tolerovateľnú úroveň.

Odporúčané maximálne dávkovanie je 25 mg dvakrát denne u pacientov s telesnou hmotnosťou menšou ako 85 kg a 50 mg dvakrát denne u pacientov s hmotnosťou nad 85 kg za predpokladu, že zlyhávanie srdca nie je závažné. Zvýšenie dávky na 50 mg dvakrát denne sa má vykonať opatrne pod prísny lekárskym dohľadom.

Na začiatku liečby alebo v dôsledku zvýšenia dávky sa môže vyskytnúť prechodné zhoršenie príznakov zlyhávania srdca, osobitne u pacientov so závažným zlyhávaním srdca a/alebo pri liečbe vysokou dávkou diuretika. Zvyčajne nie je potrebné prerušenie liečby, ale dávka sa nemá zvyšovať. Lekár/kardiológ má sledovať pacienta počas dvoch hodín od začatia liečby alebo od zvýšenia dávky. Pred každým zvyšovaním dávky sa má vykonať vyšetrenie možných príznakov zhoršovania srdcového zlyhávania alebo príznakov nadmernej vazodilatácie (napr. renálna funkcia, telesná hmotnosť, krvný tlak, srdcová frekvencia a rytmus). Zhoršenie srdcového zlyhávania alebo zadržiavanie tekutín v tele sa lieči zvýšením dávky diuretika a dávka karvedilolu sa nemá zvyšovať, kým pacient nie je stabilizovaný. Ak sa objaví bradykardia alebo v prípade predĺženia AV vedenia sa má najprv sledovať hladina digoxínu. Príležitostne môže byť nevyhnutné redukovať dávku karvedilolu alebo dočasne úplne prerušiť liečbu. Dokonca i v týchto prípadoch možno často úspešne pokračovať s titrovaním dávky karvedilolu.

V prípade NIDDM (noninzulín-dependentného diabetes mellitus) alebo IDDM (inzulín-dependentného diabetes mellitus) sa má počas titrácie dávky pravidelne sledovať renálna funkcia, trombocyty a glukóza. Po skončení titrovania dávky sa frekvencia sledovania môže znížiť.

Ak sa liečba karvedilolom prerušila na viac ako dva týždne, liečba má znova začať s dávkou 3,125 mg dvakrát denne a zvyšovať postupne podľa vyššie uvedených odporúčaní.

Pacienti s renálnou insuficienciou

Dávkovanie sa musí stanoviť pre každého pacienta individuálne, ale podľa farmakokinetických ukazovateľov nie je dôvod na potrebu upraviť dávky karvedilolu pacientom s renálnou insuficienciou.

Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene

Môže byť potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť karvedilolu u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. Nie sú dostatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti karvedilolu.

Starší pacienti

Starší pacienti môžu byť citlivejší na účinky karvedilolu a majú sa pozornejšie sledovať.

Ako pri iných betablokátoroch, a najmä u pacientov s koronárnym ochorením, sa ukončenie liečby karvedilolom má vykonávať postupne (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Tablety sa majú užívať s dostatočným množstvom tekutiny. Tablety sa nemusia užívať s jedlom. U pacientov so zlyhávaním srdca sa však odporúča užívať karvedilol s jedlom, aby sa umožnila pomalšia absorpcia a znížilo sa riziko ortostatickej hypotenzie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na karvedilol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Nestabilné/dekompenzované zlyhávanie srdca.
- Zlyhávanie srdca patriace do NYHA triedy IV podľa klasifikácie zlyhávania srdca vyžadujúce si intravenóznú inotropnú liečbu.
- Obštrukčná choroba dýchacích ciest.
- Bronchospazmus alebo astma v anamnéze.
- Klinicky manifestovaná dysfunkcia pečene.
- 2. a 3. stupeň srdcovej atrioventrikulárnej (AV) blokády (pokiaľ nie je implantovaný trvalý kardiostimulátor).
- Závažná bradykardia (< 50 bpm).
- Syndróm chorého sínusu (vrátane sino-atriálneho bloku).
- Kardiogénny šok.
- Ťažká hypotenzia (systolický krvný tlak < 85 mmHg).
- Prinzmetalova angína.
- Neliečený feochromocytóm.
- Metabolická acidóza.
- Ťažké cirkulačné poruchy periférnych artérií.
- Súbežná intravenózna liečba verapamilom alebo diltiazemom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Chronické zlyhávanie srdca:

U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca môže počas zvyšovania dávok Coryolu 3,125 mg nastať zhoršenie zlyhávania srdca alebo retencia tekutín. Ak sa objavia tieto príznaky, má sa zvýšiť dávkovanie diuretík a dávkovanie Coryolu 3,125 mg sa nemá ďalej zvyšovať, až kým sa klinický stav nestabilizuje. V niektorých prípadoch môže byť nevyhnutné znížiť dávku Coryolu 3,125 mg alebo, v zriedkavých prípadoch, jeho užívanie dočasne prerušiť. Takéto komplikácie však nevylučujú ďalšie úspešné titrovanie Coryolu 3,125 mg.

Coryol 3,125 mg sa má podávať opatrne v kombinácii s digoxínom, pretože obe liečivá spomaľujú AV vedenie (pozri časť 4.5).

Funkcia obličiek pri kongestívnom zlyhávaní srdca:

U pacientov s chronickým zlyhávaním srdca s nízkym tlakom krvi (systolický TK < 100 mm Hg), s ischemickou chorobou srdca a difúznym cievnyim ochorením a/alebo u pacientov s primárnou insuficienciou obličiek sa pri liečbe karvedilolom pozorovalo reverzibilné zhoršenie funkcie obličiek. U pacientov s chronickým zlyhávaním srdca s týmito rizikovými faktormi sa majú monitorovať počas titrácie dávky Coryolu 3,125 mg renálne funkcie a podávanie lieku sa má prerušiť alebo znížiť dávka, ak sa zhorší zlyhávanie obličiek.

Dysfunkcia ľavej komory po akútnom infarkte myokardu:

Pred začatím liečby karvedilolom je nutné, aby klinický stav pacientov s dysfunkciou ľavej komory po akútnom infarkte myokardu bol hemodynamicky stabilizovaný; pacienti majú dostávať ACE inhibítora najmenej 48 hodín pred začatím liečby karvedilolom, pričom dávka ACE inhibítora má byť stabilná minimálne počas 24 predchádzajúcich hodín.

Chronická obštrukčná choroba pľúc:

Pacientom s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) so sklonom ku bronchospazmom, ktorí sa neliečia perorálnymi alebo inhalačnými liekmi sa má karvedilol podávať s opatrnosťou a len vtedy, ak očakávaný prínos preváži potenciálne riziko. U pacientov so sklonom k bronchospazmu môžu nastať poruchy dýchania ako následok možného zvýšenia odporu v dýchacích cestách. Pacientov treba pozorne sledovať na začiatku liečby aj počas zvyšovania dávok karvedilolu a pri náznaku bronchospazmu počas liečby sa má dávka karvedilolu znížiť.

Diabetes:

Pri podávaní Coryolu 3,125 mg pacientom s diabetom mellitus je potrebná opatrnosť vzhľadom na to, že to môže byť spojené so zhoršením kontroly glukózy v krvi, alebo že prvé príznaky akútnej hypoglykémie môžu byť maskované alebo oslabené. U pacientov závislých od inzulínu sa všeobecne uprednostňujú alternatívy betablokátorov. Preto je u diabetických pacientov pri začatí liečby karvedilolom alebo zvyšovaní jeho dávky potrebné pravidelne monitorovať hladinu glukózy v krvi a podľa toho upraviť hypoglykemickú liečbu (pozri časť 4.5). Hladiny glukózy v krvi sa majú dôkladne sledovať po dlhšom čase bez jedla.

Ochorenie periférnych ciev a Raynaudov fenomén:

Coryol 3,125 mg sa má používať s opatrnosťou u pacientov s ochorením periférnych ciev (napr. Raynaudov fenomén), pretože betablokátory môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky arteriálnej insuficiencie.

Tyreotoxikóza:

Coryol 3,125 mg môže maskovať príznaky tyreotoxikózy.

Bradycardia:

Coryol 3,125 mg môže spôsobiť bradycardiu. Ak sa pacientovi zníži srdcová frekvencia pod 55 úderov/min, treba znížiť dávkovanie Coryolu 3,125 mg.

Prvostupňový srdcový blok:

Pre negatívne dromotropný účinok sa karvedilol má s opatrnosťou podávať pacientom s prvostupňovým srdcovým blokom.

Hypersenzitivita:

Opatrnosť je potrebná pri podávaní Coryolu 3,125 mg pacientom so závažnými reakciami precitlivenosti v anamnéze a pacientom podstupujúcim desenzibilizačnú liečbu, pretože betablokátory môžu zvyšovať citlivosť na alergény a závažnosť hypersenzitívnych reakcií.

Ťažké kožné nežiaduce reakcie (SCAR):

Počas liečby karvedilolom boli hlásené veľmi zriedkavé prípady ťažkých kožných nežiaducich reakcií, ako toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) (pozri časť 4.8). Užívanie karvedilolu sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyskytnú ťažké kožné reakcie pravdepodobne spôsobené karvedilolom.

Psoriáza:

Pacienti so psoriázou v anamnéze spojenou s liečbou betablokátorami majú užívať Coryol 3,125 mg len po posúdení pomeru rizika a prínosu.

Interakcie s inými liekmi:

Existujú početné nezanedbateľné farmakokinetické a farmakodynamické liekové interakcie s inými liekmi (napr. digoxín, cyklosporín, rifampicín, anestetiká, antiarytmiká. Pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie debrizokvínu:

Pacienti, u ktorých sa zistilo, že sú slabí metabolizéri debrizokvínu, sa majú na začiatku liečby pozorne sledovať.

Feochromocytóm:

U pacientov s feochromocytómom sa liečba alfablokátorom má začať pred použitím akéhokoľvek betablokátora. Napriek tomu, že karvedilol má alfa- aj beta-blokujúci farmakologický účinok, nie sú skúsenosti s jeho použitím pri tomto ochorení. Preto je potrebná opatrnosť pri podávaní Coryolu 3,125 mg pacientom so suspektným alebo diagnostikovaným feochromocytómom.

Prinzmetalova variantná angína:

Liečivá s neselektívnou betablokujúcou aktivitou môžu u pacientov s Prinzmetalovou variantnou angínou pectoris vyvolať bolesti na hrudníku. Nie sú klinické skúsenosti s podávaním karvedilolu u týchto pacientov, hoci alfablokujúci účinok Coryolu 3,125 mg môže uvedeným príznakom predchádzať. Opatrnosť je potrebná pri podávaní Coryolu 3,125 mg pacientom s podozrením na Prinzmetalovu variantnú angínu pectoris.

Kontaktné šošovky:

Používateľov kontaktných šošoviek je nutné poučiť o možnosti zníženej tvorby slz.

Syndróm z prerušenia liečby:

Liečba karvedilolom sa nesmie náhle prerušiť, najmä u pacientov s ischemickou chorobou srdca. Ukončenie/prerušenie liečby karvedilolom má byť vykonané postupné (v priebehu 2 týždňov).

Laktóza:

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sacharóza:

Tento liek obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovou malabsorpciou alebo deficitom sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Účinky karvedilolu na farmakokinetiku iných liekov

Karvedilol je substrátom a zároveň inhibítorom P-glykoproteínu. Preto biologická dostupnosť liekov transportovaných P-glykoproteínom pri súbežnej liečbe s karvedilolom môže byť zvýšená. Navyše biologická dostupnosť karvedilolu môže byť zmenená induktormi alebo inhibítormi P-glykoproteínu.

Inhibítory ako aj induktory CYP2D6 a CYP2C9 môžu stereoselektívne ovplyvniť systémový a/alebo presystémový metabolizmus karvedilolu, čo vedie k zvýšeniu alebo zníženiu plazmatických koncentrácií R- a S-karvedilolu. Nižšie sú uvedené niektoré príklady pozorované u pacientov alebo u zdravých osôb, ale ich zoznam nie je úplný.

Digoxín:

V niektorých štúdiách so zdravými osobami a s pacientmi so zlyhávaním srdca sa ukázala zvýšená expozícia digoxínu až o 20%. Výrazne vyšší účinok sa pozoroval u mužov v porovnaní so ženami. Odporúča sa preto pozorne sledovať hladinu digoxínu na začiatku liečby, pri upravovaní dávky alebo ukončení liečby karvedilolom (pozri časť 4.4). Karvedilol nemal vplyv na digoxín podávaný intravenózne.

Cimetidín:

zvýšil AUC asi o 30 %, ale nespôsobil žiadnu zmenu C_{max} . Môže byť potrebná obozretnosť u tých pacientov, ktorí dostávajú inhibítory oxidáz so zmiešanou funkciou, napr. cimetidín, pretože hladina karvedilolu v sére sa môže zvýšiť. Avšak, vychádzajúc z relatívne malého účinku cimetidínu na hladiny karvedilolu, je minimálna pravdepodobnosť vzniku klinicky významnej interakcie.

Cyklosporín:

Dve štúdie u pacientov po transplantácii obličky alebo srdca, ktorí dostávali perorálne cyklosporín, preukázali vzostup plazmatickej koncentrácie cyklosporínu po začatí liečby karvedilolom. Zdá sa, že karvedilol zvyšuje expozíciu cyklosporínu podávaného perorálne približne o 10 až 20 %. Za účelom zachovania terapeutických hladín cyklosporínu bolo potrebné zníženie dávky cyklosporínu v priemere o 10-20%. Mechanizmus interakcie nie je známy, ale môže zahŕňať inhibíciu intestinálneho P glykoproteínu karvedilolom. Vzhľadom na širokú interindividuálnu variabilitu v potrebe úpravy dávkovania sa odporúča dôsledne sledovať koncentrácie cyklosporínu po začatí liečby karvedilolom a vhodne upraviť dávky cyklosporínu. V prípade i.v. podania cyklosporínu sa interakcia s karvedilolom neočakáva.

Účinky iných liekov na farmaokinetiku karvedilolu

Rifampicín:

V štúdií s 12 zdravými osobami sa expozícia karvedilolu znížila približne o 60% počas súbežného podávania s rifampicínom a bol pozorovaný znížený účinok karvedilolu na systolický krvný tlak. Mechanizmus interakcie nie je známy, ale môže byť spôsobený indukciou intestinálneho P glykoproteínu rifampicínom. Odporúča sa pozorné monitorovanie miery β -blokády u pacientov užívajúcich súbežne karvedilol s rifampicínom.

Amiodarón:

In vitro štúdiá s mikrozómami ľudskej pečene preukázala, že amiodarón a desetylamiodarón inhibovali oxidáciu R- a S-karvedilolu. Minimálna koncentrácia R- a S-karvedilolu sa významne zvýšila 2,2-krát u pacientov so zlyhávaním srdca užívajúcich karvedilol súbežne s amiodarónom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi karvedilol v monoterapii. Účinok na S-karvedilol bol pripísaný desetylamiodarónu, metabolitu amiodarónu, ktorý je silný inhibítor CYP2C9. Odporúča sa monitorovanie miery β -blokády u pacientov liečených s kombináciou karvedilolu a amiodarónu.

Fluoxetín a paroxetín:

V randomizovanej skríženej štúdií u 10 pacientov so zlyhávaním srdca viedlo súbežné podávanie fluoxetínu, silného inhibítora CYP2D6, k stereoselektívnej inhibícii metabolizmu karvedilolu so zvýšením AUC R(+) enantioméru v priemere o 77 % a štatisticky nevýznamnému 35% zvýšeniu AUC S (-) enantioméru v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo. Avšak, nebol zaznamenaný žiadny rozdiel v nežiaducich účinkoch, krvnom tlaku a srdcovej frekvencii medzi oboma liečenými skupinami. Účinok jednej dávky paroxetínu, silného inhibítora CYP2D6, na farmakokinetiku karvedilolu bol skúmaný u 12 zdravých osôb po jednorazovom perorálnom podaní. Napriek významnému zvýšeniu expozície R- a S-karvedilolu, u zdravých osôb neboli pozorované žiadne klinické účinky.

Farmakodynamické interakcie

Inzulín alebo perorálne hypoglykemiká:

Liečivá s betablokujúcimi vlastnosťami môžu zosilňovať účinok inzulínu a perorálnych hypoglykemík na znižovanie hladiny cukru v krvi. Príznaky hypoglykémie môžu byť maskované alebo oslabené (najmä tachykardia). Preto sa u pacientov dostávajúcich inzulín alebo perorálne hypoglykemiká odporúča pravidelne sledovať koncentráciu glukózy v krvi.

Lieky znižujúce hladinu katecholamínov:

Pacienti, ktorí užívajú liečivá s betablokujúcimi vlastnosťami a liek, ktorý môže znižovať hladinu katecholamínov (napr. rezerpín a inhibítory monoaminoxidázy), sa majú pozorne sledovať z hľadiska príznakov hypotenzie a/alebo závažnej bradykardie.

Digoxín:

Kombinované použitie betablokátorov a digoxínu môže viesť k dodatočnému predĺženiu atrioventrikulárneho (AV) času vedenia vzruchu.

Nedihydropyridínové blokátory vápnikových kanálov alebo iné antiarytmiká:

V kombinácii s karvedilolom sa môže zvýšiť riziko porúch AV prenosu vzruchu (pozri časť 4.4). Boli pozorované ojedinelé prípady poruchy vedenia (zriedkavo s porušenou hemodynamikou) pri súbežnom užívaní s diltiazemom. Tak ako pri iných liečivách s betablokujúcim účinkom, ak sa karvedilol podáva perorálne s nedihydropyridínovými blokátormi vápnikových kanálov typu verapamil a diltiazem, amiodarónom alebo inými antiarytmikami, odporúča sa sledovať EKG a krvný tlak.

Krátko po začatí liečby betablokátormi bola u pacientov užívajúcich amiodarón zaznamenaná bradykardia, zastavenie srdca a ventrikulárna fibrilácia. Pri súbežnej intravenózne liečbe s antiarytmikami triedy Ia alebo Ic je riziko srdcového zlyhania.

Klonidín:

Súbežné podanie klonidínu a liečiv s betablokujúcou aktivitou môže zosilniť účinky na zníženie krvného tlaku a srdcového tepu. Ak sa má súbežná terapia liečivami s betablokujúcou aktivitou a klonidínom ukončiť, musí sa najprv prerušiť podávanie betablokátoru. Liečba klonidínom sa potom môže ukončiť o niekoľko dní neskôr postupným znižovaním dávky.

Antihypertenzíva:

Tak ako iné lieky s betablokujúcou aktivitou, aj karvedilol môže zvyšovať účinok iných súbežne podávaných liekov, ktoré pôsobia antihypertenzívne (napr. antagonisty alfa₁-receptorov), alebo pri ktorých hypotenzia patrí do profilu ich nežiaducich účinkov.

Anestetiká:

Pri anestézii sa musí venovať pozornosť synergii negatívne inotropných a hypotenzných účinkov karvedilolu a anestetík (pozri časť 4.4).

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID), estrogény a kortikosteroidy:

Antihypertenzný účinok karvedilolu je znížený následkom zadržiavania vody a sodíka. Súbežné užívanie nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) a betablokátorov môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku a zhoršenej kontrole krvného tlaku.

Nitráty:

Zosilnený hypotenzný účinok.

Ergotamín:

Zvýšená vazokonstrikcia.

Beta-agonistické bronchodilatanciá:

Nekardioselektívne betablokátory pôsobia proti bronchodilatačnému účinku beta-agonistických bronchodilatancií. Odporúča sa starostlivé sledovanie pacientov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú dostatočné klinické skúsenosti s použitím karvedilolu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nie sú dostatočné z hľadiska ovplyvnenia gravidity, embryonálneho/fetálneho vývinu, pôrodu a postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Karvedilol sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevažuje nad potenciálnym rizikom.

Betablokátory redukujú placentovú perfúziu, čo môže mať za následok vnútromaternicové úmrtie plodu a nedokončený vývin a predčasné pôrody. Okrem toho sa u plodu a novorodenca môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (najmä hypoglykémia a bradykardia). U novorodenca v postnatálnom období môže byť zvýšené riziko srdcových a pľúcnych komplikácií. Štúdie na zvieratách nepriniesli skutočný dôkaz teratogenity karvedilolu (pozri tiež časť 5.3).

Dojčenie

V štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že sa karvedilol a/alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka potkanov. Vylučovanie karvedilolu do ľudského materského mlieka nebolo stanovené. Avšak, väčšina β -blokátorov, najmä lipofilných zlúčenín, prechádza do ľudského materského mlieka, i keď vo variabilnom rozsahu. Preto sa počas liečby karvedilolom dojčenie neodporúča.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na účinky karvedilolu na schopnosť pacientov viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Vzhľadom na individuálnu variabilitu reakcií (napr. závraty, únava) môže byť narušená schopnosť viesť vozidlá, obsluhovať stroje alebo pracovať bez pevnej opory. Platí to najmä na začiatku liečby, po zvýšení dávky, pri zmene liekov a pri kombinácii s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Kategórie frekvencie sú nasledovné:

- Veľmi časté $\geq 1/10$
- Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$
- Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
- Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
- Veľmi zriedkavé $< 1/10\ 000$
- Neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

Infekcie a nákazy

- Časté: Bronchitída, pneumónia, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest.

Poruchy krvi a lymfatického systému

- Časté: Anémia.
- Zriedkavé: Trombocytopénia.
- Veľmi zriedkavé: Leukopénia.

Poruchy imunitného systému

- Veľmi zriedkavé: Precitlivosť (alergická reakcia).

Poruchy metabolizmu a výživy

- Časté: Prírastok telesnej hmotnosti, hypercholesterolémia, porucha regulácie cukru v krvi (hyperglykémia, hypoglykémia) u pacientov s už existujúcim diabetom.

Psychické poruchy

- Časté: Depresia, skl'účenosť.
- Menej časté: Poruchy spánku.

Poruchy nervového systému

- Veľmi časté: Závraty, bolesti hlavy.
- Menej časté: Presynkopa, synkopa, parestézia.

Poruchy oka

- Časté: Poruchy videnia, znížená tvorba sl'z (suché oči), podráždené oči.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

- Veľmi časté: Zlyhávanie srdca.
- Časté: Bradykardia, opuch (vrátane generalizovaného, periférneho, závislého a genitálneho opuchu, opuch nôh), hypervolémia, objemové preťaženie.
- Menej časté: Atrioventrikulárny blok, angína pectoris.

Poruchy ciev

- Veľmi časté: Hypotenzia.
- Časté: Ortostatická hypotenzia, poruchy periférnej cirkulácie krvi (studené končatiny, ochorenie periférnych ciev, zhoršenie príznakov u pacientov s intermitentným krívaním a Raynaudovým fenoménom), hypertenzia.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

- Časté: Dyspnoe, pľúcny edém, astma u predisponovaných pacientov.
- Zriedkavé: Upchaný nos, príznaky podobné chrípke.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

- Časté: Nauzea, hnačka, vracanie, dyspepsia, bolesti brucha.
- Menej časté: Zápcha.
- Zriedkavé: Sucho v ústach.

Poruchy pečene a žlčových ciest

- Veľmi zriedkavé: Zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a gama-glutamyltransferázy (GGT).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

- Menej časté: Kožné reakcie (napr. alergický exantém, dermatitída, žihľavka, svrbenie, kožné lézie pripomínajúce psoriázu a plochý lišaj), alopecia.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

- Časté: Bolesť končatín.

Poruchy obličiek a močových ciest

- Časté: Zlyhávanie obličiek a porucha funkcie obličiek u pacientov s difúznym ochorením ciev a/alebo primárnou obličkovou nedostatočnosťou.
- Zriedkavé: Poruchy močenia.
- Veľmi zriedkavé: Inkontinencia moču u žien.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

- Menej časté: Erektálna dysfunkcia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

- Veľmi časté: Asténia (únava).
- Časté: Edém, bolesť.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Frekvencia nežiaducich účinkov nie je závislá od dávky, s výnimkou závratu, abnormálneho videnia a bradykardie. Závrat, synkopa, bolesť hlavy a asténia bývajú zvyčajne mierne a s väčšou pravdepodobnosťou sa vyskytujú na začiatku liečby.

U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca môže počas zvyšovania dávky karvedilolu dôjsť k zhoršeniu zlyhávania srdca a retencii tekutín (pozri časť 4.4).

Veľmi často hlásenou nežiaducou reakciou pri podávaní či už placebo (14,5%) alebo karvedilolu (15,4%) je zlyhávanie srdca u pacientov s dysfunkciou ľavej komory po akútnom infarkte myokardu.

Počas užívania karvedilolu po uvedení lieku na trh boli zistené nasledujúce nežiaduce udalosti. Keďže sú tieto udalosti hlásené z populácie neurčitej veľkosti, nie je vždy možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu a/alebo stanoviť príčinnú súvislosť s expozíciou lieku:

Blokátory beta-adrenergických receptorov, ako trieda liečiv, môžu spôsobiť manifestáciu latentného diabetu, zhoršenie už zjavného diabetu a inhibíciu kontra-regulácie hladiny glukózy v krvi.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, pozri časť 4.4).

Karvedilol môže spôsobiť inkontinenciu moču u žien, ktorá ustúpi po ukončení užívania lieku.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

V prípade predávkovania môže vzniknúť ťažká hypotenzia, bradykardia, zlyhávanie srdca, kardiogénny šok a zastavenie srdca. Môžu sa vyskytnúť problémy s dýchaním, bronchospazmus, vracanie, poruchy vedomia a generalizované kŕče.

Liečba

U pacientov sa majú monitorovať vyššie uvedené prejavy a príznaky a majú sa liečiť podľa najlepšieho uváženia ošetrojúcich lekárov a podľa štandardného postupu u pacientov s predávkovaním β -blokátormi (podávaním napr. atropínu, glukagónu, intravenóznym podaním tekutín, inhibítorov fosfodiesterázy ako sú amrinón alebo milrinón, β -sympatomimetík).

Počas prvých niekoľkých hodín od požitia môže byť užitočná gastrická laváž alebo vyvolanie vracania.

V prípade ťažkej intoxikácie s príznakmi šoku sa má v podpornej terapii pokračovať dostatočne dlhý čas, t. j. kým nie je pacientov stav stabilizovaný, pretože možno očakávať predĺženie polčasu vylučovania a redistribúciu karvedilolu z hlbších kompartmentov. Trvanie liečby antidotom závisí od závažnosti predávkovania; podporná liečba musí pokračovať, až kým je pacient stabilizovaný.

Karvedilol sa vo vysokej miere viaže na proteíny. Preto ho nemožno odstrániť dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Alfablokátory a betablokátory, ATC kód: C07AG02

Mechanizmus účinku

Karvedilol je vazodilatačný neselektívny betablokátor, ktorý redukuje periférnu vaskulárnu rezistenciu pomocou selektívnej alfa₁-receptorovej blokády a inhibuje systém renín-angiotenzín prostredníctvom neselektívnej betablokády. Aktivita plazmatického renínu je znížená a zadržiavanie tekutín je zriedkavé. Zdá sa, že niektoré z obmedzení tradičných β -blokátorov nie sú spoločné pre niektoré vazodilatačné β -blokátory, ako je karvedilol.

Karvedilol nemá žiadnu vnútornú sympatomimetickú aktivitu (ISA). Podobne ako propranolol má membránu stabilizujúce vlastnosti.

Karvedilol je racemát dvoch stereoisomérov. U oboch enantiomérov sa na zvieracích modeloch zistila alfa-adrenergna blokujúca aktivita. Neselektívna beta₁- a beta₂-adrenoreceptorová blokáda sa prisudzuje najmä S(-) enantioméru.

Antioxidačné vlastnosti karvedilolu a jeho metabolitov sa dokázali v *in vitro* a *in vivo* štúdiách na zvieratách a *in vitro* na rade typov ľudských buniek.

Farmakodynamické účinky

Zníženie krvného tlaku u hypertenzných pacientov nie je spojené so súčasným zvýšením periférnej rezistencie, ako sa to pozorovalo pri čistých betablokátoroch. Srdcová frekvencia je mierne znížená. Systolický objem zostáva nezmenený. Prietok krvi obličkami a ich funkcia zostáva v norme, ako aj periférny krvný prietok, a preto sa studené končatiny, často pozorované pri betablokátoroch, vyskytujú zriedkavo. Karvedilol u hypertenzných pacientov zvyšuje plazmatické koncentrácie noradrenalínu.

Pri predĺženej liečbe pacientov s angínou pectoris sa u karvedilolu pozorovali antiischemické účinky a zmiernenie bolesti. Hemodynamické štúdie ukázali, že karvedilol znižuje komorový preload a afterload (zaťaženie pred a za srdcom). U pacientov s dysfunkciou ľavej komory alebo kongestívnym zlyhávaním srdca má karvedilol priaznivý účinok na hemodynamiku a ľavokomorovú ejekčnú frakciu a rozmery ľavej komory.

Karvedilol nemá negatívny účinok na profil sérových lipidov alebo elektrolytov. Pomer HDL (lipoproteíny s vysokou hustotou) a LDL (lipoproteíny s nízkou hustotou) zostáva normálny.

Klinická účinnosť

Porucha funkcie obličiek

Niekoľko otvorených štúdií ukázalo, že karvedilol je účinným liečivom u pacientov s renálnou hypertenziou. To isté platí aj u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek alebo u pacientov na hemodialýze alebo po transplantácii obličiek. Karvedilol spôsobuje postupné znižovanie krvného tlaku počas dní na dialýze aj bez dialýzy a účinky na znižovanie krvného tlaku sú porovnateľné s účinkami, ktoré sa pozorujú u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

Na základe výsledkov získaných v porovnávacích štúdiách s hemodialyzovanými pacientmi sa dospelo k záveru, že karvedilol bol účinnejší ako blokátory vápnikových kanálov a bol lepšie znášaný.

Karvedilol znižuje morbiditu a mortalitu u dialyzovaných pacientov s dilatačnou kardiomyopatiou. Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní zahŕňajúcich veľký počet pacientov (> 4 000) s miernym až stredne ťažkým chronickým ochorením obličiek podporuje liečbu karvedilolom u pacientov s dysfunkciou ľavej komory, so symptomatickým zlyhávaním srdca alebo bez neho, za účelom zníženia miery mortality zo všetkých príčin ako aj udalostí spojených so zlyhávaním srdca.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní 25 mg kapsuly zdravým osobám sa karvedilol rýchlo absorbuje s maximálnou plazmatickou koncentráciou C_{max} 21 mg/l dosiahnutou po približne 1,5 hodine (t_{max}). Hodnoty C_{max} sú lineárne závislé od dávky. Po perorálnom podaní karvedilol prechádza rozsiahlym metabolizmom prvého prechodu, čo vedie k absolútnej biologickej dostupnosti približne 25% u zdravých mužov. Karvedilol je racemát a zdá sa, že S(-) enantiomér sa metabolizuje rýchlejšie ako R(+) enantiomér, vykazujúci absolútnu perorálnu biologickú dostupnosť 15% v porovnaní s 31% pre R(+) enantiomér. Maximálna plazmatická koncentrácia R-karvedilolu je približne 2-krát vyššia ako koncentrácia S-karvedilolu.

Štúdie *in vitro* ukázali, že karvedilol je substrátom P-glykoproteínového efluxného transportéra. Úloha P-glykoproteínu v dispoziícii karvedilolu bola tiež potvrdená *in vivo* u zdravých osôb.

U pacientov s pomalou hydroxyláciou debrizokvínu sa plazmatické koncentrácie karvedilolu zvýšili 2–3-krát v porovnaní s rýchlymi metabolizátormi debrizokvínu.

Jedlo nemá vplyv na biologickú dostupnosť, čas zotrvania alebo maximálnu koncentráciu v sére, hoci čas potrebný na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie sa predlžuje.

Distribúcia

Karvedilol je vysoko lipofilný, vykazujúci väzbu na proteíny plazmy približne 95%. Distribučný objem sa pohybuje medzi 1,5 a 2 l/kg a zvyšuje sa u pacientov s cirhózou pečene.

Metabolizmus

U ľudí sa karvedilol extenzívne metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou na rôzne metabolity, ktoré sa prevažne eliminujú žlčou. Farmakokinetické štúdie u ľudí ukázali, že oxidatívny metabolizmus karvedilolu je stereoselektívny. Výsledky štúdie *in vitro* naznačujú, že rôzne izoenzýmy cytochrómu P450 môžu byť zapojené do oxidačných a hydroxylačných procesov vrátane CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 a tiež CYP1A2.

Štúdie u zdravých dobrovoľníkov a u pacientov ukázali, že R-enantióm je prednostne metabolizovaný cez CYP2D6. S-enantióm sa prevažne metabolizuje pomocou CYP2D6 a CYP2C9.

Genetický polymorfizmus

Výsledky klinických farmakokinetických štúdií u ľudí ukázali, že CYP2D6 má kľúčový význam v metabolizme R- a S-karvedilolu. V dôsledku toho sa zvyšujú plazmatické koncentrácie R- a S-karvedilolu u pomalých CYP2D6 metabolizátorov. Význam genotypu CYP2D6 vo farmakokinetike R- a S-karvedilolu bol potvrdený v populačných farmakokinetických štúdiách, zatiaľ čo iné štúdie toto pozorovanie nepotvrdili. Dospelo sa k záveru, že genetický polymorfizmus CYP2D6 môže mať limitovaný klinický význam.

Eliminácia

Po jednorazovom perorálnom podaní 50 mg karvedilolu sa približne 60% vylučuje do žlče a eliminuje sa stolicou vo forme metabolitov počas 11 dní. Po jednorazovej perorálnej dávke sa iba asi 16% vylučuje do moču vo forme karvedilolu alebo jeho metabolitov. Vylučovanie nezmeneného lieku močom predstavuje menej ako 2%. Po intravenóznei infúzii 12,5 mg zdravým dobrovoľníkom sa dosahuje plazmatický klírens karvedilolu približne 600 ml/min a eliminačný polčas približne 2,5 hod. Eliminačný polčas 50 mg kapsuly pozorovaný u tých istých osôb bol 6,5 hodiny, čo v skutočnosti zodpovedá polčasu absorpcie z kapsuly. Po perorálnom podaní je celkový telesný klírens S-karvedilolu približne 2-krát vyšší ako u R-karvedilolu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Farmakokinetika karvedilolu je ovplyvnená vekom; plazmatické hladiny karvedilolu sú u starších ľudí asi o 50 % vyššie v porovnaní s mladšími.

Deti

Vyšetovanie v pediatrii ukázalo, že klírens prispôbený hmotnosti je v pediatrii výrazne väčší v porovnaní s dospelými.

Porucha funkcie pečene

V štúdií u pacientov s cirhózou pečene sa ukázalo, že biologická dostupnosť karvedilolu je 4-krát vyššia a maximálna plazmatická koncentrácia je 5-krát vyššia a distribučný objem 3-krát väčší ako u zdravých osôb.

Porucha funkcie obličiek

Keďže karvedilol sa primárne vylučuje stolicou, významná akumulácia u pacientov s poruchou funkcie obličiek je nepravdepodobná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie na potkanoch a myšiach ukázali, že karvedilol nemá karcinogénny potenciál pri dávkach 75 mg/kg a 200 mg/kg (38 – 100-násobok maximálnej dennej dávky u ľudí).

Karvedilol neukázal mutagénny potenciál v štúdiách vykonaných na cicavcoch alebo iných zvieratách *in vitro* alebo *in vivo*.

Keď sa brezivým samiciam potkanov podali vysoké dávky karvedilolu (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 -násobok maximálnej dennej dávky u ľudí), pozorovali sa nežiaduce účinky na graviditu a fertilitu. Pri dávkach ≥ 60 mg/kg (≥ 30 -násobok maximálnej dennej dávky u ľudí) sa spomalil fyzický rast a vývin plodu. Objavila sa embryotoxicita (zvýšená mortalita po implantácii embrya), no neboli deformácie u potkanov pri dávkach 200 mg/kg, resp. u králikov 75 mg/kg (38 – 100-násobok maximálnej dennej dávky u ľudí).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
monohdrát laktózy
povidón K25
koloidný oxid kremičitý bezvodý
krospovidón
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

HDPE obal a PP uzávery: Uchovávajúte v pôvodnom obale.

Blister (OPA/Alu/PVC fólia-hliníková fólia): Uchovávajúte v pôvodnom blistri.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (laminovaná OPA/Alu/PVC fólia—hliníková fólia) s obsahom 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 a 98 tabliet.

HDPE obal (PP uzáver a vysušacia vložka z PE naplnená silikagélom) s obsahom 100 a 250 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

77/0015/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. januára 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. novembra 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2021