

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Coryol 6,25
Coryol 12,5
Coryol 25
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta Coryolu 6,25 obsahuje 6,25 mg karvedilolu.
Každá tableta Coryolu 12,5 obsahuje 12,5 mg karvedilolu.
Každá tableta Coryolu 25 obsahuje 25 mg karvedilolu.

Pomocné látky so známym účinkom: monohydrát laktózy, sacharóza.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Coryol 6,25 sú oválne slabo bikonvexné biele tablety, na jednej strane s deliacou ryhou s označením S2 na opačnej strane.
Coryol 12,5 sú oválne slabo bikonvexné biele tablety, na jednej strane s deliacou ryhou s označením S3 na opačnej strane.
Coryol 25 sú okrúhle slabo bikonvexné biele tablety, na okrajoch zrezané, s deliacou ryhou na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba esenciálnej hypertenzie. Coryol sa môže užívať samostatne alebo v kombinácii s inými antihypertenzívami.
- Profylaktická liečba chronickej stabilnej angíny pectoris.
- Symptomatická liečba chronického zlyhávania srdca.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Coryol sa užíva po jedle, aby sa spomalila jeho absorpcia a zmiernil ortostatický účinok. Dávkovanie je individuálne. Liečba sa začne nízkymi dávkami, ktoré sa postupne zvyšujú každých 7 až 14 dní, pokiaľ sa nedosiahne optimálny klinický účinok.

Po prvej dávke a po každej zvýšenej dávke sa odporúča kontrolovať pacientov krvný tlak v stojí 1 hodinu po užití dávky, aby sa vylúčila možná hypotenzia. Liečba Coryolom sa ukončuje postupne, dlhšie ako 1 až 2 týždne. Ak sa liečba preruší na viac ako 2 týždne, musí sa začať s najnižšou dávkou.

Dávkovanie

Esenciálna hypertenzia

Odporúčané dávkovanie je raz denne.

Dospelí

Odporúčaná začiatková dávka Coryolu je 12,5 mg jedenkrát denne, ráno po raňajkách alebo 6,25 mg Coryolu dvakrát denne (ráno a večer). Po 2 dňoch sa dávka môže zvýšiť na 25 mg denne (1 tableta 25 mg ráno alebo 12,5 mg dvakrát denne). Po 14 dňoch liečby sa dávka môže opäť zvýšiť na 25 mg Coryolu 2-krát denne. Odporúčaná maximálna denná dávka Coryolu na liečbu hypertenzie je 25 mg 2-krát denne (t. j. 50 mg denne).

Dávku je možné zvyšovať v intervaloch najmenej 2 týždne.

Starší ľudia

Odporúčaná začiatková dávka lieku je 12,5 mg. V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu je možné zvýšiť dávku karvedilolu až na maximálnu dennú dávku 50 mg podávanú v jednej alebo viacerých dávkach.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť karvedilolu nebola u detí a dospievajúcich do 18 rokov stanovená.

Chronická stabilná angína pectoris

Dospelí

Začiatková odporúčaná dávka je 12,5 mg Coryolu dvakrát denne po jedle. Po 2 dňoch liečby sa dávka môže zvýšiť na 25 mg 2-krát denne (t. j. 50 mg). Ak dávka nie je dostačujúca po 14 dňoch liečby a pacient ju toleruje dobre, môže sa zvýšiť na 50 mg 2-krát denne (t. j. 100 mg). Celková denná dávka pri liečbe chronickej angíny pectoris nesmie prevýšiť 50 mg Coryolu dvakrát denne (t. j. 100 mg).

Starší ľudia

U starších pacientov dávka nesmie prekročiť 25 mg dvakrát denne (t. j. 50 mg).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť karvedilolu nebola u detí a dospievajúcich do 18 rokov stanovená.

Chronické zlyhávanie srdca

Liečba Coryolom sa začína v nemocnici pod dohľadom lekára až po dôkladnom zhodnotení stavu pacienta. Pacient má byť klinicky stabilizovaný, preto je potrebné, aby pred každou úpravou dávky pacienta vyšetril lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou zlyhávania srdca. Dávka karvedilolu sa nesmie zvyšovať u pacientov so zhoršujúcim sa zlyhávaním srdca od poslednej návštevy, resp. u pacientov s príznakmi dekompenzovaného alebo nestabilného zlyhávania srdca.

Dávkovanie je individualizované.

Coryol sa odporúča ako doplnok ku konvenčnej základnej liečbe diuretikami, ACE inhibítormi a/alebo digoxínom. Môže sa podávať pacientom, ktorí netolerujú ACE inhibítory. Pacientovi sa môže podať Coryol, až keď sú stabilizované dávky diuretík, ACE inhibítora a digoxínu (ak sa podáva). Pacient musí byť pod prísny lekársky dohľad počas prvých 2 až 3 hodín po začiatkovej dávke alebo po zvýšení dávky a musí sa sledovať tolerovanie lieku. Ak sa objaví bradykardia (pulz pod 55 tepov/minútu), dávka Coryolu sa musí znížiť.

Pri zvyšovaní dávky lieku u pacientov so systolickým tlakom krvi < 100 mmHg môže dôjsť k zhoršeniu funkcie obličiek alebo srdca. Z tohto dôvodu je pri každom zvyšovaní dávky u pacientov potrebné vyhodnotiť funkciu obličiek a identifikovať príznaky zhoršenia zlyhávania srdca alebo vazodilatácie. Ak sa vyskytnú, prechodné zhoršenie zlyhávania srdca, nadmerná vazodilatácia alebo retencia tekutín sa lieči zvýšením dávky diuretika alebo ACE inhibítora, a ak tieto opatrenia nie sú účinné, odporúča sa zníženie dávky alebo dočasné prerušenie liečby Coryolom. Keď sa klinický stav stabilizuje, liečba Coryolom a/alebo zvyšovanie dávky môže pokračovať.

Dospelí

Začiatková odporúčaná dávka je 3,125 mg dvakrát denne. Ak je táto dávka dobre tolerovaná, môže sa postupne v 2-týždňových intervaloch zvyšovať na ďalšiu dávku 6,25 mg dvakrát denne a neskôr na 12,5 mg dvakrát denne až nakoniec 25 mg dvakrát denne, čo je zvyčajná dávka. Odporúča sa dávky zvyšovať až na maximálne dávkovanie tolerované pacientom.

Odporúčaná maximálna denná dávka je 25 mg dvakrát denne pre všetkých pacientov so závažným zlyháváním srdca a pre pacientov s miernym až stredne závažným chronickým zlyháváním srdca s hmotnosťou < 85 kg. Pacientom s miernym až stredne závažným zlyháváním srdca s hmotnosťou > 85 kg je odporúčaná maximálna denná dávka karvedilolu 50 mg dvakrát denne.

Ak sa liečba Corylom prerušila na viac ako jeden týždeň, liečba sa obnovuje nižšou dávkou dvakrát denne a zvyšuje sa postupne podľa vyššie uvedených odporúčaní pre dávkovanie. Ak bola liečba karvedilolom prerušená viac ako dva týždne, musí sa liečba opäť začať dávkou 3,125 mg dvakrát denne a postupne dávku zvyšovať podľa vyššie uvedených odporúčaní.

Starší pacienti

Dávkovanie je rovnaké ako u dospelých.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku nebola u detí a dospievajúcich do 18 rokov stanovená (pozri časť 5.1).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Coryol je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Farmakokinetické údaje a klinické štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek (vrátane zlyhania obličiek) naznačujú, že pri stredne závažnej až závažnej poruche funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Tablety sa majú prehltnúť a zapiť vodou. Nie je nutné užívať tablety s jedlom, avšak pacientom s chronickým zlyháváním srdca sa odporúča užívať tablety po jedle, aby sa spomalila absorpcia a znížilo sa riziko ortostatickej hypotenzie.

Vynechanie dávky

Vynechaná dávka sa má užiť čo najskôr, ako je to možné. Ak sa však blíži čas ďalšej dávky, pacient neužije vynechanú dávku, ale užije nasledujúcu dávku podľa zvyčajnej dávkovacej schémy.

4.3 Kontraindikácie

Coryol je kontraindikovaný pacientom v týchto prípadoch:

- precitlivosť na karvedilol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- výrazná retencia tekutín alebo objemové preťaženie vyžadujúce intravenóznú inotropnú liečbu,
- bronchiálna astma, chronické obštrukčné ochorenie pľúc, pľúcna hypertenzia, bronchospazmus v anamnéze, pľúcne srdcové preťaženie a kardiálny šok,
- nestabilné/dekompenzované zlyhávanie srdca,
- závažná bradykardia (menej ako 50 pulzov/min),
- syndróm ochorenia sínusového uzla (vrátane S-A bloku) alebo srdcový A-V blok 2. alebo 3. stupňa (ak nie je umiestnený permanentný kardiostimulátor),
- závažná hypotenzia (systolický tlak krvi < 85 mmHg),
- metabolická acidóza,
- feochromocytóm (v prípade nedostatočnej kontroly α -sympatolytikami),
- závažná porucha funkcie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Chronické kongestívne zlyhávanie srdca

Počas titrácie dávky karvedilolu nahor môže u pacientov s kongestívnym zlyháváním srdca dôjsť k jeho zhoršeniu, resp. k retencii tekutín. Ak sa objavia tieto príznaky, je potrebné zvýšiť dávky diuretika, pričom dávkovanie karvedilolu sa nesmie ďalej zvyšovať až do stabilizácie klinického stavu. Príležitostne môže byť potrebné znížiť dávku karvedilolu, alebo dočasne prerušiť jeho podávanie. Uvedené prípady nevylučujú následnú úspešnú titráciu dávkovania karvedilolu nahor. Je potrebná zvýšená opatrnosť pri použití karvedilolu v kombinácii s digoxínom, pretože obe liečivá spomaľujú A-V vedenie.

U pacientov s hypertenziou, ktorých chronické zlyhávanie srdca je liečené digoxínom, diuretikami alebo ACE inhibítorom, treba postupovať opatrne, pretože digoxín aj Coryol môžu spomaliť A-V vedenie.

Funkcia obličiek pri kongestívnom zlyhávaní srdca

Reverzibilné zhoršenie funkcie obličiek sa pozorovalo počas liečby karvedilolom u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca a nízkym tlakom krvi (systolický tlak krvi < 100 mmHg), ischemickou chorobou srdca a difúznym postihnutím ciev a/alebo základnou renálnou insuficienciou.

U pacientov s chronickým zlyhávaním srdca a uvedenými rizikovými faktormi je potrebné pri zvyšovaní dávky Coryolu sledovať funkciu obličiek. V prípade zhoršenia zlyhávania obličiek je nutné znížiť dávkovanie alebo ukončiť podávanie lieku.

Dysfunkcia ľavej komory po akútnom infarkte myokardu

Pred začatím liečby karvedilolom je nutné, aby bol klinický stav pacienta stabilizovaný; pacient má dostávať ACE inhibítor najmenej 48 hodín pred začatím liečby karvedilolom, pričom dávka ACE inhibítora má byť stabilná minimálne počas 24 predchádzajúcich hodín.

Chronická obštrukčná choroba pľúc

Nakoľko betablokátory môžu zhoršiť bronchiálnu obštrukciu, pacienti s chronickým obštrukčným ochorením pľúc by ich nemali vo všeobecnosti užívať.

Pacientom s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc so sklonom k bronchospazmu, ktorí sa neliečia perorálnymi alebo inhalačnými liekmi, sa má karvedilol podávať s opatnosťou a len vtedy, ak očakávaný prínos preváži potenciálne riziko. Pacientom s miernou formou ochorenia možno podávať Coryol výnimočne, ak liečba inými liekmi nebola úspešná. U pacientov so sklonom k bronchospazmu môžu nastať poruchy dýchania ako následok možného zvýšeného odporu v dýchacích cestách. Pacientov treba pozorne sledovať na začiatku liečby a počas zvyšovania dávok karvedilolu a pri akomkoľvek náznaku bronchospazmu počas liečby sa má dávka karvedilolu znížiť.

Diabetes mellitus

Opatnosť je potrebná pri podávaní karvedilolu pacientom s diabetom mellitus vzhľadom na to, že to môže byť spojené so zhoršením kontroly hladiny glukózy v krvi a prvé príznaky akútnej hypoglykémie môžu byť maskované alebo oslabené. U pacientov, ktorým sa podáva inzulín, sa zvyčajne 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 terapiu (pozri časť 4.5).

Ochorenie periférnych ciev a Raynaudov fenomén

Karvedilol má byť používaný s opatnosťou u pacientov s ochorením periférnych ciev (napr. Raynaudov fenomén), pretože betablokátory môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky arteriálnej insuficiencie. Avšak tieto účinky sú z väčšej miery kompenzované alfa-sympatolytickým účinkom Coryolu.

Tyreotoxikóza

Podobne ako iné betablokátory, Coryol môže maskovať príznaky tyreotoxikózy.

Bradykardia

Karvedilol môže spôsobiť bradykardiu. Ak je srdcová frekvencia nižšia ako 55 úderov/min, treba znížiť dávkovanie Coryolu.

Hypersenzitivita

Opatnosť je potrebná pri podávaní Coryolu pacientom so závažnými reakciami precitlivenosti v anamnéze a pacientom podstupujúcim desenzibilizačnú liečbu, pretože betablokátory môžu zvýšiť citlivosť na alergény a závažnosť hypersenzitívnych reakcií.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR)

Počas liečby karvedilolom boli hlásené veľmi zriedkavé prípady závažných 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 závažné kožné reakcie pravdepodobne spôsobené karvedilolom.

Psoriáza

Pacientom s psoriázou v anamnéze súvisiacou s liečbou betablokátormi je možné podať Coryol len v prípade, ak očakávaný prínos liečby prevažuje nad možným rizikom.

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.

Feochromocytóm

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

Prinzmetalova variantná angína

Liečivá s neselektívnym beta-sympatolytickým účinkom môžu u pacientov s Prinzmetalovou variantnou angínou vyvolať bolesti na hrudníku. Nie sú klinické skúsenosti s použitím karvedilolu u týchto pacientov, hoci jeho alfa-sympatolytický účinok môže predchádzať týmto príznakom. V každom prípade je potrebná opatrnosť pri podávaní karvedilolu 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. Ak sa liečba Coryolom (tak, ako inými betablokátormi) preruší náhle, môže sa objaviť potenie, tachykardia, dyspnoe, exacerbácia angíny pectoris. Najviac sú ohrození pacienti s angínou pectoris, u ktorých sa môže rozvinúť srdcový infarkt. Dávka sa má znižovať postupne v priebehu 2 týždňov.

Nízky tlak krvi

Liek sa neodporúča podávať pacientom s nízkym krvným tlakom. Obzvlášť pri začatí liečby Coryolom a pri zvyšovaní dávky, sa môže objaviť ortostatická hypotenzia sprevádzaná závratom a slabosťou. Viac ohrození sú pacienti so zlyhávaním srdca, starší a pacienti užívajúcí súbežne iné antihypertenzíva alebo diuretiká. Týmto účinkom možno predchádzať nízkymi začiatocnými dávkami Coryolu, opatrnou titráciou na udržiavaciu dávku a užívaním lieku po jedle. Pacienti musia byť oboznámení, ako predchádzať ortostatickým ťažkostiam (pri závrate si pacient sadne alebo ľahne).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Coryolu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov nebola stanovená, preto sa jeho užívanie v tejto populácii neodporúča.

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-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu 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 môže byť zvýšená biologická dostupnosť liekov transportovaných P-glykoproteínom pri súbežnej liečbe karvedilolom. Navyše môže byť ovplyvnená biologická dostupnosť karvedilolu induktormi alebo inhibítormi P-glykoproteínu.

Digoxín

V niektorých štúdiách so zdravými osobami a 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 úprave dávky alebo ukončení liečby karvedilolom (pozri časť 4.4). Karvedilol nemá vplyv na digoxín podávaný intravenózne.

Cyklosporín a takrolimus

Dve štúdie u pacientov po transplantácii obličky alebo srdca užívajúcich cyklosporín perorálne preukázali vzostup plazmatickej koncentrácie cyklosporínu po začatí liečby karvedilolom. Zdá sa, že karvedilol zvyšuje expozíciu cyklosporínu podávanému perorálne približne o 10 – 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. Okrem toho je preukázané, že CYP3A4 sa podieľa na metabolizme karvedilolu. Keďže takrolimus je substrátom P-glykoproteínu a CYP3A4, jeho farmakokinetika môže byť ovplyvnená aj karvedilolom prostredníctvom týchto interakčných mechanizmov.

Účinky iných liekov na farmakokinetiku karvedilolu

Inhibítory, ako aj induktory CYP2D6 a CYP2C9, môžu stereoselektívne ovplyvniť systémový a/alebo presystémový metabolizmus karvedilolu, a tým zvýšiť alebo znížiť koncentráciu R- a S-karvedilolu v plazme. Nižšie sú uvedené niektoré príklady pozorované u pacientov alebo u zdravých dobrovoľníkov, avšak zoznam nie je úplný.

Rifampicín

V štúdií s 12 zdravými osobami sa expozícia karvedilolu znížila približne o 60 % počas súbežného podávania s rifampicínom a bol pozorovaný pokles účinku 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 štúdia na mikrozómoch ľudskej pečene preukázala, že amiodarón a desetylamiodarón inhibovali oxidáciu R- a S-karvedilolu. Reziduálna koncentrácia R- a S-karvedilolu (C_{trough}) sa signifikantne 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 silným inhibítorom CYP2C9. Odporúča sa monitorovanie miery betablokády u pacientov liečených 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 signifikantnému zvýšeniu expozície R- a S-karvedilolu, u zdravých osôb neboli pozorované klinické účinky.

Alkohol

Ukázalo sa, že požitie alkoholu má akútne hypotenzné účinky, čo môže zosilniť pokles krvného tlaku spôsobený karvedilolom. Keďže karvedilol je rozpustný v etanole, prítomnosť alkoholu môže ovplyvniť rýchlosť a/alebo rozsah črevnej absorpcie karvedilolu. Karvedilol je tiež čiastočne metabolizovaný CYP2E1, o ktorom je známe, že je indukovaný a inhibovaný alkoholom. Neodporúča sa požívať alkohol počas liečby, pretože môže zosilniť účinok Coryolu na zníženie tlaku krvi.

Grapefruitová šťava

Konzumácia jednej dávky 300 ml grapefruitovej šťavy vedie k 1,2-násobnému nárastu AUC karvedilolu v porovnaní s vodou. Zatiaľ čo klinický význam nie je jasný, pacienti sa majú vyhýbať súbežnému pitiu grapefruitovej šťavy aspoň dovtedy, kým sa stabilizuje odpoveď liečby na dávkovanie.

Farmakodynamické interakcie

Zriedkavo môžu niektoré narkotiká, lieky na liečbu angíny pectoris, iné beta-blokátory (napr. vo forme očných kvapiek) a kardioglykozidy potencovať účinok Coryolu. Preto je potrebná opatrnosť pri určovaní dávky týchto liekov pri súbežnom užívaní s Coryolom.

Inzulín alebo perorálne hypoglykemiká

Liečivá s betablokujúcimi účinkami môžu zosilňovať účinok inzulínu a perorálnych hypoglykemík na zníženie 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 užívajúci liečivá s betablokujúcimi účinkami a liek, ktorý môže znižovať hladinu katecholamínov (napr. rezepín a inhibítory monoaminoxidázy), majú byť pozorne sledovaní pre možnú hypotenziu a/alebo závažnú bradykardiu.

Digoxín

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

Nedihydropyridínové blokátory vápnikových kanálov, amiodarón 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 poruchou hemodynamiky) pri súbežnom užívaní s diltiazemom. Tak ako pri iných liečivách s betablokujúcim účinkom, ak sa karvedilol perorálne podáva spolu s nedihydropyridínovými blokátormi vápnikových kanálov typu verapamil a diltiazem, amiodarónom alebo inými antiarytmikami, odporúča sa sledovať EKG a krvný tlak.

Klonidín

Súbežné podanie klonidínu a liečiv s betablokujúcim účinkom môže zosilniť účinky na pokles krvného tlaku a srdcového tepu. Ak sa má súbežná terapia liečivami s betablokujúcim účinkom 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 betablokujúcim účinkom, aj karvedilol môže zvyšovať účinok iných súbežne podávaných liekov, ktoré pôsobia antihypertenzne (napr. antagonisty alfa₁-receptorov), alebo pri ktorých hypotenzia patrí do profilu ich nežiaducich účinkov.

Anestetiká

Počas celkovej anestézie je potrebné pozorne sledovať vitálne funkcie kvôli možným synergickým negatívnym inotropným a hypotenzným účinkom karvedilolu a anestetík (pozri časť 4.4).

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)

Súbežné užívanie NSAID a betablokátorov môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku a oslabenej kontrole krvného tlaku.

Beta-mimetické bronchodilatanciá

Účinok nekardioselektívnych betablokátorov bráni bronchodilatačnému účinku beta-mimetických 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 preukázali účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývin, pôrod, reprodukčnú toxicitu a postnatálny vývin (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Karvedilol sa nesmie užívať počas gravidity s výnimkou urgentných stavov, kedy očakávaný prínos pre matku prevýši možné riziko pre plod.

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 alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka potkanov. Vylučovanie karvedilolu do ľudského materského mlieka nebolo stanovené. Avšak, väčšina betablokátorov, najmä lipofilných zlúčenín, prechádza do ľudského materského mlieka vo variabilnom rozsahu. Preto sa počas liečby karvedilolom dojčenie neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie 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. závrat, 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. Preto je potrebné pacientov varovať pred vedením vozidiel a obsluhou strojov pri pociťovaní únavy.

4.8 Nežiaduce účinky

a) Súhrn bezpečnostného profilu

Frekvencia nežiaducich reakcií nie je závislá od dávky s výnimkou závratu, porúch videnia a bradykardie.

b) Zoznam nežiaducich reakcií

Riziko najčastejších nežiaducich reakcií spájaných s užívaním karvedilolu je podobné pre všetky indikácie. Výnimky sú opísané v časti c).

Nežiaduce účinky, ktoré boli hlásené (napr. z klinických skúšaní, zo štúdií bezpečnosti po uvedení lieku na trh alebo zo spontánnych hlásení), ktoré sa vyskytli počas liečby karvedilolom, sú klasifikované do nižšie uvedených skupín podľa frekvencie výskytu:

- 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 $< 1/10\,000$

Infekcie a nákazy

Časté: bronchitída, pneumónia, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: anémia

Zriedkavé: trombocytopenia

Veľmi zriedkavé: leukopénia

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: precitlivenosť (alergická reakcia)

Poruchy metabolizmu a výživy

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

Psychické poruchy

Časté: depresia, sklúčenosť

Menej časté: poruchy spánku

Zriedkavé: zmeny nálady

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: závrat, bolesť hlavy

Časté: presynkopa, synkopa

Menej časté: parestézia, podráždenosť

Poruchy oka

Časté: poruchy videnia, znížená tvorba slz (suché oči), podráždené oči

Poruchy ucha a labyrintu

Zriedkavé: zvonenie v ušiach

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Veľmi časté: zlyhávanie srdca

Časté: bradykardia, poruchy vedenia vzruchu, palpitácie, opuch (vrátane generalizovaného, periférneho, závislého a genitálneho opuchu, opuch nôh), hypervolémia, objemové preťaženie

Menej časté: átrioventrikulárny 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: upchatý nos, príznaky podobné chrípke

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea, hnačka, vracanie, dyspepsia, bolesť 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), psoriáza, alopecia, návaly horúčavy a exfoliatívna dermatitída

Veľmi zriedkavé: závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) (napr. multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza) (pozri časť 4.4)

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: erektilná dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: asténia (únava)

Časté: edém, bolesť

c) 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 dôjsť k zhoršeniu zlyhávania srdca a retencii tekutín počas zvyšovania dávky karvedilolu (pozri časť 4.4).

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

Reverzibilné zhoršenie funkcie obličiek pri liečbe karvedilolom sa pozorovalo u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca a nízkym krvným tlakom, s ischemickou chorobou srdca, difúznym cievny ochorením a/alebo primárnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

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:

Poruchy metabolizmu a výživy

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

Psychické poruchy

Karvedilol môže spôsobiť halucinácie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Sínusové zastavenie sa môže vyskytnúť u pacientov s predispozíciou (napr. starší ľudia alebo pacienti s existujúcou bradykardiou, dysfunkciou sínusového uzla alebo AV blokom).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Hyperhidróza.

Poruchy obličiek a močových ciest

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

Predávkovanie môže spôsobiť vážnu hypotenziu a bradykardiu, ktoré môžu prejsť do zlyhania srdca, kardiogénneho šoku, sínusového bloku a zastavenia srdca. Predávkovanie môže spôsobiť aj dýchacie ťažkosti, bronchospazmus, vracanie, poruchu 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 betablokátormi (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 ťažkého predávkovania spojeného s príznakmi šoku je potrebné pokračovať vo vyššie opísanej podpornej liečbe dostatočne dlho, t. j. až do stabilizácie stavu pacienta, pretože možno očakávať dlhší polčas eliminácie a redistribúciu karvedilolu z hlbších kompartmentov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: betablokátory, alfablokátory a betablokátory, ATC kód: C07AG02.

Karvedilol účinkuje dvomi spôsobmi. Liečivo karvedilol je racemická zmes dvoch stereoizomérov. Enantioméry majú rôzny účinok a metabolizmus.

S(–) enantiomér blokuje α - a β -adrenergne receptory, R(+) enantiomér blokuje len α -adrenergne receptory. Kardioselektívnou blokádou β -adrenergnych receptorov znižuje arteriálny krvný tlak, srdcovú frekvenciu a minútový objem srdca. Coryol znižuje krvný tlak v pľúcnej artérii a tlak v pravej srdcovej predsieni.

Blokádou α_1 -adrenergnych receptorov vyvoláva periférnu vazodilatáciu a znižuje systémovú vaskulárnu rezistenciu. Tieto účinky uľahčujú prácu srdcovému svalu a predchádzajú vzniku angíny pectoris.

U pacientov so zlyhávaním srdca karvedilol zvyšuje ejekčnú frakciu ľavej komory.

Coryol nemá vnútornú sympatomimetickú aktivitu.

Účinok na krvný tlak a srdcový tep je najvýraznejší 1 až 2 hodiny po užití.

Farmakodynamické účinky

Karvedilol je vazodilatačný betablokátor, nie je kardioselektívny. Znižuje periférnu cievnu rezistenciu selektívnou blokádou α_1 -adrenoreceptorov. Neselektívnou blokádou beta-receptorov potláča aktivitu systému renín-angiotenzín. Aktivita plazmatického renínu je znížená, preto je retencia tekutín zriedkavá. Tlmí vzostup krvného tlaku vyvolaný fenylefrínom, agonistom α_1 -adrenoreceptorov, ale nie vzostup vyvolaný angiotenzínom II. Účinok karvedilolu blokujúci vápnikové kanály môže zvýšiť prietok krvi v špecifických cievnych riečiskách, ako je kožná cirkulácia.

Karvedilol má ochranné účinky na orgány, ktoré pravdepodobne vyplývajú z ďalších vlastností liečiva okrem blokády adrenergnych receptorov. Má silné antioxidačné vlastnosti spojené s oboma enantiomérmi, je vychytávač reaktívnych kyslíkových radikálov a má antiproliferatívne účinky na ľudské bunky hladkej svaloviny ciev.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické štúdie ukázali, že rovnováha medzi vazodilatáciou a betablokádou vyvolanou karvedilolom vedie k nasledujúcim účinkom:

Hypertenzia

Karvedilol znižuje krvný tlak u hypertenzných pacientov prostredníctvom betablokády a vazodilatáciou prostredníctvom α_1 -blokády bez zvýšenia periférnej rezistencie, ako sa pozorovalo pri čistých

betablokátoroch. Srdcová frekvencia je mierne znížená. Prietok krvi obličkami a renálne funkcie sú zachované.

Ukázalo sa, že karvedilol zachováva vývrhový objem a znižuje celkovú periférnu rezistenciu bez obmedzenia prísunu krvi do jednotlivých orgánov a cievnych riečísk, ako sú obličky, kostrové svaly, ruky, nohy, koža, mozog alebo karotídy. Znižuje sa výskyt studených končatín a rannej únavy pri fyzickej námahe.

Hypertenzní pacienti s poruchou 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 na hemodialýze alebo po transplantácii obličiek. Karvedilol znižuje krvný tlak postupne, počas dní na dialýze aj bez dialýzy a účinky na zníženie krvného tlaku sú porovnateľné s účinkami pozorovanými u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

Stabilná angína pectoris

U pacientov so stabilnou angínou karvedilol preukázal antiischemické a antianginózne účinky (zlepšený celkový čas fyzickej záťaže, čas do 1 mm depresie ST segmentu a čas do nástupu angíny), ktoré boli zachované aj počas dlhodobej liečby. Štúdie akútnej hemodynamiky preukázali, že karvedilol významne znižuje spotrebu kyslíka myokardom a nadmernú aktivitu sympatiku a znižuje *preload* srdca (tlak v pľúcnej artérii a tlak v zaklínení pľúcnych kapilár) a *afterload* (celkovú periférnu rezistenciu) s následným zlepšením systolickej a diastolickej funkcie ľavej komory bez podstatnej zmeny srdcového výdaja.

Karvedilol nemá žiadne nežiaduce účinky na metabolické rizikové faktory koronárnej choroby srdca. Nezhoršuje normálny profil sérových lipidov a u hypertonikov s dyslipidémiou boli po šiestich mesiacoch perorálnej liečby hlásené priaznivé účinky na sérové lipidy.

V dvoch štúdiách sa karvedilol 25 mg dvakrát denne porovnával s ďalšími antianginóznymi liekmi s preukázaným účinkom u pacientov s chronickou stabilnou námahovou angínou. Zvolené dávkovacie režimy boli také, ktoré sa bežne používajú v klinickej praxi. Obe skúšania boli dvojito zaslepené s paralelnými skupinami. Primárnym cieľom bol celkový čas fyzickej záťaže (TET, *total exercise time*).

Správa zo štúdie č.:	Kontrola (dávka)	Počet pacientov karvedilol/ komparátor (liečivo)	Dĺžka liečby
060	verapamil (120 mg 3-krát denne)	126/122	12 týždňov
061	ISDN SR (40 mg 2-krát denne)	93/94	12 týždňov

Výsledky oboch skúšaní jednoznačne ukázali, že pre TET v čase minimálnej koncentrácie liečiva v krvi po 12 týždňoch liečby nebol štatisticky významný rozdiel medzi liečenými skupinami. Avšak, pomery rizika získané z Coxovho modelu proporcionálnych rizík ukázali trend v prospech karvedilolu, čo naznačuje, že karvedilol mal v priemere 114 % účinnosť v porovnaní s verapamilom (90 % CI: 85 – 152 %) a 134 % účinnosť v porovnaní s ISDN (90 % CI: 96 – 185 %). To platilo aj pre čas do nástupu angíny pectoris (TTA) a depresiu ST segmentu (TST) v dobe minima. Nárast TET bol približne 50 sekúnd vo všetkých skupinách; zlepšenia pre TTA a TST boli približne 30 sekúnd, čo je klinicky relevantné.

V štúdií č. 060, 48-hodinové monitorovanie Holterom preukázalo zníženie počtu a trvania depresií ST segmentu (tichá ischemia myokardu) v oboch liečebných skupinách. Karvedilol tiež redukoval vznik predčasných predsieňových a komorových kontrakcií (PAC, PVC), dupletov a okruhov.

Chronické zlyhávanie srdca

Karvedilol signifikantne znižuje mortalitu a hospitalizácie a zlepšuje príznaky a funkciu ľavej komory u pacientov s ischemickým alebo neischemickým chronickým zlyhávaním srdca. Účinok karvedilolu závisí od dávky.

Chronické zlyhávanie srdca u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Karvedilol redukuje morbiditu a mortalitu u dialyzovaných pacientov s dilatálnou kardiomyopatiou, ako aj úmrtnosť zo všetkých príčin, kardiovaskulárnu mortalitu a úmrtnosť pre zlyhanie srdca alebo prvú hospitalizáciu u pacientov so zlyhávaním srdca s miernym až stredne závažným chronickým ochorením obličiek nezávislým na dialýze. Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní zahŕňajúcich

veľký počet pacientov (> 4 000) s miernym až stredne závažným chronickým ochorením obličiek podporuje liečbu karvedilolom u pacientov s dysfunkciou ľavej komory so symptomatickým zlyhávaním srdca alebo bez neho s cieľom znížiť mieru mortality zo všetkých príčin ako aj udalostí spojených so zlyhávaním srdca.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť karvedilolu u detí a dospievajúcich nebola stanovená pre obmedzený počet a veľkosť štúdií. Dostupné štúdie sú zamerané na liečbu zlyhávania srdca v detskej populácii, ktoré sa líši od ochorenia u dospelých, čo sa týka charakteristiky a etiológie. Vzhľadom na malý počet účastníkov v porovnaní so štúdiami u dospelých a všeobecnú absenciu optimálnej dávkovacej schémy pre deti a dospievajúcich, dostupné údaje nie sú dostatočné na stanovenie pediatrického bezpečnostného profilu karvedilolu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní 25 mg kapsuly zdravým osobám sa karvedilol rýchlo absorbuje s maximálnou plazmatickou koncentráciou $C_{\max}$ 21 µg/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, vykazujúc 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 disponovaní karvedilolu bola tiež potvrdená *in vivo* u zdravých osôb.

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.

Biotransformácia

U ľudí sa karvedilol extenzívne metabolizuje v pečeni prostredníctvom oxidácie a konjugácie na rôzne metabolity, ktoré sa prevažne eliminujú žľou. U zvierat bol preukázaný enterohepatálny obeh materskej molekuly.

Demetyláciou a hydroxyláciou na fenolovom kruhu vznikajú tri metabolity s inhibičným účinkom na beta-adrenergické receptory. Na základe predklinických štúdií je 4-hydroxy-fenolový metabolit približne 13-krát silnejší v beta-blokujúcom účinku ako karvedilol. Tieto tri aktívne metabolity oproti karvedilolu vykazujú slabú vazodilatačnú aktivitu. Koncentrácie troch aktívnych metabolitov sú u ľudí asi 10-krát nižšie ako koncentrácie materskej molekuly. Dva z hydroxykarbazolových metabolitov karvedilolu sú mimoriadne silné antioxidanty vykazujúce 30- až 80-krát väčšiu účinnosť ako karvedilol.

Farmakokinetické štúdie u ľudí ukázali, že oxidatívny metabolizmus karvedilolu je stereoselektívny. Výsledky štúdie *in vitro* naznačujú, že rôzne izoenzyémy 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-enantiomér je prednostne metabolizovaný cez CYP2D6. S-enantiomér 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. Záverom je, 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 intravenózne infúzii 12,5 mg zdravým dobrovoľníkom plazmatický klírens karvedilolu je približne 600 ml/min a polčas eliminácie asi 2,5 hodiny. Polčas eliminácie 50 mg kapsuly pozorovaný u tých istých osôb bol 6,5 hodiny, čo zodpovedá skutočnému polčasu absorpcie z kapsuly. Po perorálnom podaní je celkový telesný klírens S-karvedilolu približne 2-krát väčší ako R-karvedilolu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Vek nemá štatisticky významný vplyv na farmakokinetiku karvedilolu u hypertenzných pacientov.

Pediatrická populácia

Výšetrenia v pediatrickej populácii ukázali, že klírens upravený hmotnosťou je v pediatrii výrazne väčší v porovnaní s dospelými.

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

U pacientov s hypertenziou a renálnou insuficienciou sa plocha pod krivkou plazmatickej hladiny v závislosti od času (AUC), polčas eliminácie a maximálna plazmatická koncentrácia významne nemení. Renálna exkrécia nezmeneného liečiva klesá u pacientov s renálnou insuficienciou; zmeny farmakokinetických parametrov sú však mierne.

Počas dialýzy nedochádza k eliminácii karvedilolu, pretože neprechádza dialyzačnou membránou, pravdepodobne v dôsledku jeho vysokej väzby na plazmatické bielkoviny.

Zlyhávajúce srdce

V štúdiu s 24 japonskými pacientmi so zlyhávaním srdca bol klírens R- a S-karvedilolu signifikantne nižší, ako predtým odhadovaný u zdravých osôb. Tieto výsledky naznačujú, že farmakokinetika R- a S-karvedilolu je signifikantne ovplyvnená zlyhávaním srdca u japonských pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe konvenčných štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie akútnej toxicity u laboratórnych zvierat preukázali nízku toxicitu karvedilolu.

Perorálne LD₅₀ boli u myši 2,9 g/kg, u potkanov > 5 g/kg a u psov > 1 g/kg.

Po intraperitoneálnom podaní boli LD₅₀ u myši 1,61 – 1,81 g/kg a u potkanov 0,77 – 1,35 g/kg.

Po intravenóznom podaní boli LD₅₀ u myši 27 mg/kg a u potkanov 25 mg/kg.

Po perorálnom podávaní 30 mg/kg karvedilolu denne počas 13 týždňov u potkanov (približne 100-násobok terapeutického dávkou u ľudí) alebo u psov v dávke 10 mg/kg, neboli pozorované toxické zmeny.

Poškodenie fertility

Podávanie karvedilolu dospelým samiciam potkanov v toxických dávkach (≥ 200 mg/kg, t.j. ≥ 100 -násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky u ľudí (maximum recommended human dose, MRHD)) malo za následok poruchu fertility (pokles párenia, menší počet žltých teliesok a menej nidácií).

Teratogenita

Štúdie na zvieratách neposkytli žiadny dôkaz teratogénnych účinkov karvedilolu.

Embryotoxická

Retardácia fyzického rastu/vývoja bola pozorovaná po dávkach nad 60 mg/kg (≥ 30 -násobok MRHD). Embryotoxická (nárast mortality po nidácii embrya) sa vyskytla u potkanov, ale bez akýchkoľvek malformácií pri dávkach 200 mg/kg, resp. u králikov pri dávkach 75 mg/kg (38 – 100-násobok MRHD). Význam týchto zistení pre ľudí je nejasný.

Okrem toho štúdie na zvieratách ukázali, že karvedilol prechádza placentárnou bariérou, a preto je potrebné u ľudí zohľadniť možné následky alfa- a beta-blokády u plodu a novorodenca (pozri časť 4.6).

Karcinogenita a mutagenita

U potkanov dostávajúcich karvedilol v dávkach do 75 mg/kg/deň 2 roky karvedilol nemal karcinogénny účinok. Karvedilol nemal mutagénny účinok pri posudzovaní genotoxicity v mikronukleotidoch *in vitro* u škrečkov alebo *in vivo* v ľudských lymfocytoch.

V súhrne možno povedať, že v predklinických štúdiách boli pozorované účinky len pri expozíciách značne vyšších ako je maximálna expozícia u ľudí, čo naznačuje malý význam pre klinické použitie (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
monohydrát 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

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu fólia).

Obsah balenia: 28, 30 alebo 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Coryol 6,25: 77/0173/03-S
Coryol 12,5: 77/0174/03-S
Coryol 25: 77/0175/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. mája 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. júna 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

December 2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).