

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Talliton 6,25 mg
Talliton 12,5 mg
Talliton 25 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta Talliton 6,25 mg obsahuje 6,25 mg karvedilolu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 47,5 mg laktózy (ako 50 mg monohydrátu laktózy) a 12,50 mg sacharózy.

Každá tableta Talliton 12,5 mg obsahuje 12,5 mg karvedilolu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 0,006 mg oranžovej žltej (E 110), 47,5 mg laktózy (ako 50 mg monohydrátu laktózy) a 12,50 mg sacharózy.

Každá tableta Talliton 25 mg obsahuje 25 mg karvedilolu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 47,5 mg laktózy (ako 50 mg monohydrátu laktózy) a 12,50 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Talliton 6,25 mg tableta

Svetložltá podlhovastá tableta, s deliacou ryhou na jednej strane, so štylizovaným E a znakom 341 na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Talliton 12,5 mg tableta

Svetlooranžová nepravidelne bodkovaná okrúhla plochá tableta, na okraji šikmo zrezaná, s deliacou ryhou na jednej strane, so štylizovaným E a znakom 342 na druhej strane. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Talliton 25 mg tableta

Biela okrúhla plochá tableta, na okraji šikmo zrezaná, s deliacou ryhou na jednej strane, so štylizovaným E a znakom 343 na druhej strane. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba chronického srdcového zlyhávania

Talliton je indikovaný na liečbu stabilného mierneho, stredne ťažkého a ťažkého chronického srdcového zlyhávania u euvolemických pacientov ako doplnok štandardnej liečby napr. diuretikami, digoxínom a ACE inhibítormi.

Hypertenzia

Talliton je indikovaný na liečbu hypertenzie.

Angína pectoris

Talliton je indikovaný na profylaktickú liečbu stabilnej angíny pectoris.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Symptomatické chronické srdcové zlyhávanie

Liečba Tallitonom sa začína v nemocnici pod dohľadom lekára až po dôkladnom zhodnotení stavu pacienta.

Kvôli stabilizácii klinického stavu je potrebné, aby pred každou úpravou dávky pacienta vyšetрил lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou srdcového zlyhávania. Dávka karvedilolu sa nesmie zvyšovať u pacientov so zhoršením srdcového zlyhávania od poslednej návštevy resp. u pacientov s prejavmi dekompenzovaného alebo nestabilného srdcového zlyhávania.

Dávka sa upravuje na základe individuálnych požiadaviek.

U pacientov dostávajúcich diuretiká a/alebo digoxín a/alebo ACE inhibítory je pred liečbou Tallitonom potrebné stabilizovať dávkovanie týchto liekov.

Dospelí

Odporúčaná úvodná dávka lieku je 3,125 mg dvakrát denne počas 2 týždňov. Dávku 3,125 mg je možné pripraviť prepolením 6,25 mg tablety na polovicu. V prípade tolerancie tejto dávky je možné dávkovanie následne zvyšovať na 6,25 mg dvakrát denne, 12,5 mg dvakrát denne a 25 mg dvakrát denne v intervaloch najmenej 2 týždne. Dávkovanie je potrebné zvýšiť až na maximálnu úroveň tolerovanú pacientom.

Odporúčaná maximálna denná dávka pre všetkých pacientov s ťažkým chronickým srdcovým zlyhávaním a pre pacientov s ľahkým a stredne ťažkým chronickým srdcovým zlyhávaním vážiach menej ako 85 kg je 25 mg dvakrát denne. Pre pacientov s miernym až stredne ťažkým chronickým srdcovým zlyhávaním vážiach viac ako 85 kg je odporúčaná maximálna dávka lieku 50 mg dvakrát denne.

Pri zvyšovaní dávky lieku u pacientov so systolickým tlakom krvi < 100 mmHg môže dôjsť k zhoršeniu funkcie obličiek alebo srdca. Z toho dôvodu je pri každej titracii dávky smerom nahor u týchto pacientov potrebné zhodnotiť funkciu obličiek a pátrať po príznakoch zhoršenia srdcového zlyhávania alebo vazodilatácie. Prechodné zhoršenie srdcového zlyhávania, vazodilatáciu alebo retenciu tekutín je možné zvládnuť úpravou dávkovania diuretík alebo ACE inhibítorov, prípadne úpravou dávkovania alebo prechodným vysadením liečby Tallitonom. Za týchto okolností nie je možné zvyšovať dávku Tallitonu až do stabilizácie príznakov prehlbeného srdcového zlyhávania alebo vazodilatácie.

U pacientov, ktorí prestali užívať Talliton počas obdobia dlhšieho ako 2 týždne, sa liečba obnovuje dávkou 3,125 mg dvakrát denne a postupne sa dávka zvyšuje v súlade s vyššie uvedenými odporúčaniami ohľadom dávkovania.

Starší pacienti

Dávkovanie je rovnaké ako u dospelých.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich do 18 rokov neboli stanovené.

Hypertenzia

Odporúčané dávkovanie je raz denne.

Dospelí

Odporúčaná úvodná dávka Tallitonu je 12,5 mg raz denne počas prvých dvoch dní. V nasledujúcom období je odporúčaná dávka 25 mg raz denne. Pre väčšinu pacientov je táto dávka dostačujúca, avšak v prípade potreby je možné dávku zvýšiť až na odporúčanú maximálnu dennú dávku 50 mg podávanú v jednej alebo viacerých dávkach.

Dávku je možné zvyšovať v intervaloch najmenej 2 týždne.

Starší pacienti

Odporúčaná úvodná denná dávka lieku je 12,5 mg. V niektorých prípadoch vedie táto dávka k uspokojivej kontrole tlaku krvi. V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu je možné zvýšiť dávku lieku až na odporúčanú maximálnu dennú dávku 50 mg podávanú v jednej alebo viacerých dávkach.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich do 18 rokov neboli stanovené.

Angína pectoris

Dospelí

Odporúčaná úvodná dávka Tallitonu je 12,5 mg dvakrát denne počas prvých dvoch dní. V nasledujúcom období je odporúčaná dávka 25 mg dvakrát denne.

Starší pacienti

Odporúčaná maximálna denná dávka je 50 mg podávaná vo viacerých dávkach.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich do 18 rokov neboli stanovené (pozri časť 5.1).

Starší pacienti

Nie sú dostupné žiadne údaje o úprave dávky (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Talliton je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). V prípade stredne ťažkej poruchy funkcie pečene môže byť potrebné zníženie dávky.

Porucha funkcie obličiek

Na základe farmakokinetických štúdií u pacientov s poruchou funkcie obličiek rôznej závažnosti, vrátane ťažkej poruchy funkcie obličiek, nie je u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek potrebná úprava dávky karvedilolu (tiež pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa zapíjajú primeraným množstvom tekutín, bez žuvania. U pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním sa tablety Talliton užívajú spolu s jedlom.

Liečba karvedilolom je dlhodobá.

Podobne ako pri iných betablokátoroch sa liečba nemá prerušiť náhle. Dávka sa má znižovať postupne, s týždenným znižovaním dávky. Toto je obzvlášť dôležité u pacientov s angínou pectoris.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Nestabilné/dekompenzované srdcové zlyhávanie vyžadujúce intravenóznú liečbu pozitívnymi inotropnými liečivami a/alebo diuretikami, pľúcna hypertenzia, cor pulmonale.
- Ťažká (klinicky manifestná) porucha funkcie pečene.

Rovnako ako iné betablokátory, ani karvedilol sa nemá používať v nasledujúcich prípadoch:

- AV blokáda 2. a 3. stupňa (ak nie je implantovaný trvalý kardiostimulátor).
- Ťažká bradykardia (< 50 úderov za minútu).
- Syndróm chorého sínusu (vrátane sinoatriálneho bloku).
- Ťažká hypotenzia (systolický krvný tlak < 85 mmHg).
- Kardiogénny šok.
- Bronchospazmus alebo astma v anamnéze (pozri časť 4.4).
- Pacienti s metabolickou acidózou.
- Feochromocytóm (v prípade nedostatočnej kontroly alfa sympatolytikami).
- Súbežná intravenózna liečba blokátormi vápnikového kanála typu verapamil alebo diltiazem.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Chronické kongestívne zlyhávanie srdca

U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca môže nastať zhoršenie srdcového zlyhávania alebo retencie tekutín počas zvyšovania dávok karvedilolu. Ak k tomu dôjde, má sa zvýšiť dávkovanie diuretik a dávkovanie karvedilolu sa nemá zvyšovať dovtedy, kým sa klinický stav nestabilizuje. V niektorých prípadoch môže byť nevyhnutné znížiť dávku karvedilolu alebo, zriedkakedy, jeho užívanie dočasne prerušiť. Takéto komplikácie však nevyklúčujú ďalšie úspešné titrovanie karvedilolu. Pri chronickom srdcovom zlyhávaní možno liečbu začať a pokračovať v nej len v adekvátne kompenzovanom stave.

Pri chronickom zlyhávaní srdca sa má karvedilol podávať opatrne v kombinácii s digitalisovými glykozidmi, diuretikami a/alebo ACE-inhibítormi, pretože digitalis aj karvedilol môžu spomaľovať AV (atrioventrikulárne) vedenie (pozri časť 4.5).

Dysfunkcia ľavej komory po akútnom infarkte myokardu

Pred začatím liečby karvedilolom je nutné, aby klinický stav pacienta bol 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.

Funkcia obličiek pri kongestívnom srdcovom zlyhávaní

Pozorovalo sa reverzibilné zhoršenie funkcie obličiek pri liečbe karvedilolom u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním s nízkym tlakom krvi (systolický TK < 100 mmHg), ischemickou chorobou srdca a difúznym cievny ochorením a/alebo u pacientov trpiacich primárnou nedostatočnosťou obličiek. U týchto pacientov sa má počas zvyšovania dávky karvedilolu sledovať funkcia obličiek. Ak sa funkcia obličiek zníži, karvedilol sa má vysadiť alebo sa má znížiť jeho dávka.

Chronická obštrukčná choroba pľúc

Karvedilol sa má opatrne používať u pacientov s chronickým obštrukčnou chorobou pľúc (COPD) s bronchospastickou zložkou, ktorí nie sú liečení perorálnymi alebo inhalačnými liekmi, a len v tom prípade, ak predpokladaný prínos prevažuje nad potenciálnym rizikom.

U pacientov so sklonom k bronchospazmu môžu nastať poruchy dýchania ako následok možného zvýšenia odporu v dýchacích cestách. Pacientov treba starostlivo sledovať na začiatku liečby a počas zvyšovania dávok karvedilolu a pri náznaku bronchospazmu počas liečby sa má dávka karvedilolu znížiť.

Diabetes

Opatrnosť je potrebná pri podávaní karvedilolu pacientom s diabetom mellitus vzhľadom na to, že prvé prejavy a príznaky akútnej hypoglykémie môžu byť maskované alebo oslabené. U pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním a diabetom môže byť použitie karvedilolu spojené so zhoršením regulácie glukózy v krvi.

Rovnako ako iné blokátory betaadrenergických receptorov aj karvedilol môže spôsobiť manifestáciu latentného diabetu a zhoršenie manifestného diabetu (pozri časti 4.5, 4.8 a 5.1).

Vo všeobecnosti môžu betablokátory zvyšovať inzulínovú rezistenciu a maskovať prejavy hypoglykémie. Napriek tomu niekoľko štúdií zistilo, že vazodilatačné betablokátory ako je karvedilol, majú priaznivejší účinok na glukózový a lipidový profil.

Ukázalo sa, že karvedilol má mierne senzibilizačné vlastnosti na inzulín a môže zmierniť niektoré prejavy metabolického syndrómu.

Ochorenie periférnych ciev a Raynaudov syndróm

Karvedilol treba používať opatrne u pacientov s ochorením periférnych ciev (napr. Raynaudov syndróm), pretože betablokátory môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy arteriálnej insuficiencie. Karvedilol má aj alfablokujúce vlastnosti, ktoré môžu tento účinok vyvážiť.

Tyreotoxikóza

Karvedilol môže maskovať príznaky tyreotoxikózy.

Anestézia a závažný chirurgický zákrok

Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí podstupujú závažný chirurgický zákrok, a to z dôvodu synergicky pôsobiaceho negatívne inotropného účinku karvedilolu a anestetík.

Bradykardia

Karvedilol môže spôsobiť bradykardiu. Ak sa zníži tepová frekvencia pod 55 úderov za minútu, treba dávkovanie karvedilolu znížiť.

Hypersenzitivita

Zvýšená pozornosť je potrebná pri podávaní karvedilolu pacientom, ktorí majú v anamnéze prejavy závažnej precitlivenosti, a pacientom, ktorí podstupujú desenzibilizačnú liečbu, lebo betablokátory môžu zvýšiť ako citlivosť voči alergénom, tak aj závažnosť anafylaktickej reakcie.

Riziko anafylaktickej reakcie

Počas užívania betablokátorov môžu pacienti s anamnézou závažnej anafylaktickej reakcie na rôzne alergény citlivejšie reagovať na opakovanú expozíciu, či už náhodnú, diagnostickú alebo terapeutickú. Takíto pacienti nemusia reagovať na adrenalín v obvykle používaných dávkach na liečbu alergickej reakcie.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Počas liečby karvedilolom boli hlásené veľmi zriedkavé prípady závažných kožných nežiaducich reakcií, ako sú toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) (pozri časť 4.8).

Karvedilol sa má u pacientov, u ktorých sa vyskytnú závažné kožné nežiaduce reakcie, ktoré možno pripísať karvedilolu, natrvalo vysadiť.

Psoriáza

Pacienti, ktorí majú v anamnéze psoriázu spojenú s liečbou betablokátormi, alebo ak sa psoriáza vyskytla v rodine, môžu užívať karvedilol iba po zvážení pomeru medzi rizikom a očakávaným prínosom liečby.

Feochromocytóm

U pacientov s feochromocytómom treba podať alfablokátor pred použitím betablokátoru. Napriek tomu, že karvedilol má alfa- aj betablokujúci farmakologický účinok, nie sú skúsenosti s jeho používaním za týchto podmienok. Preto treba dať pozor pri podávaní karvedilolu pacientom, u ktorých je podozrenie na feochromocytóm.

Prinzmetalova variantná angína

Lieky s neselektívnou betablokujúcou aktivitou môžu vyvolať bolesť na prsiach u pacientov s Prinzmetalovou variantnou angínou pectoris. Nie sú klinické skúsenosti s podávaním karvedilolu u týchto pacientov, avšak alfablokujúci účinok karvedilolu môže uvedeným symptómom zabrániť. V každom prípade treba dať pozor pri podávaní karvedilolu pacientom s podozrením na Prinzmetalovu variantnú angínu pectoris.

Kontaktné šošovky

Pacienti, ktorí používajú kontaktné šošovky, si musia byť vedomí možnosti zníženej tvorby slz.

Syndróm z vysadenia lieku

Liečba karvedilolom sa nesmie náhle prerušiť, zvlášť u pacientov trpiacich na ischemickú chorobu srdca. Vysadenie karvedilolu u týchto pacientov má byť postupné (v priebehu 2 týždňov).

Klonidín

V prípade prerušenia kombinovanej liečby s klonidínom, treba ako prvý najprv postupne vysadzovať karvedilol, niekoľko dní pred vysadením klonidínu.

Interakcie s inými liekmi

Existuje množstvo dôležitých farmakokinetických a farmakodynamických interakcií so súbežne podávanými liekmi (napr. digoxín, cyklosporín, rifampicín, anestetiká, antiarytmiká, pozri časť 4.5).

Starší pacienti

Štúdia zahŕňajúca starších pacientov s hypertenziou nezistila žiadny rozdiel v profile nežiaducich udalostí v porovnaní s mladšími pacientmi. Ďalšia štúdia, ktorá zahŕňala starších pacientov s ischemickou chorobou srdca, nepreukázala žiadny rozdiel v hlásených nežiaducich udalostiach v porovnaní s tými, ktoré hlásili mladší pacienti. U starších pacientov preto nie je potrebná žiadna úprava začiatkovej dávky (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Počas dlhodobej liečby karvedilolom je zachovaný renálny autoregulačný prietok krvi a rýchlosť glomerulárnej filtrácie zostáva nezmenená. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou renálnou insuficienciou nie je potrebné meniť odporúčané dávkovanie karvedilolu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Karvedilol je kontraindikovaný u pacientov s klinickými prejavmi poruchy funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Každá tableta Tallitonu obsahuje 47,5 mg laktózy (ako 50 mg monohydrátu laktózy)

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

Každá tableta Tallitonu obsahuje 12,5 mg sacharózy

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Tableta Tallitonu 12,5 mg obsahuje oranžovú žlt (E 110), ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

<i>Súbežne podávané liečivá</i>	<i>Možné interakcie</i>
Antiarytmiká, blokátory vápnikového kanála verapamilového a diltiazemového typu	Hypotenzia a/alebo bradykardia, AV-blokáda, asystólia (súbežné intravenózne podanie verapamilu alebo diltiazemu je kontraindikované)
Nitráty, iné antihypertenzíva (hlavne guanetidín, rezerpín, metyldopa, klonidín, guanfacín)	Hypotenzia a/alebo bradykardia (je potrebné pozorovať pacienta)
Digoxín	Zvýšený účinok digoxínu (kvôli zvýšeným hladinám digoxínu), AV-blokáda
Lieky s účinkom na centrálny nervový systém (hypnotiká, trankvilizéry, tricyklické a tetracyklické antidepresíva), alkohol	Vzájomné zvýšenie účinku lieku, v prípade barbiturátov sa účinok karvedilolu môže znížiť (kvôli indukcii enzýmov)
Narkotiká	Kardiodepresívny účinok
Klonidín	Vysadenie klonidínu môže viesť k hypertenznej kríze, niekoľko dní pred vysadením klonidínu sa má postupne vysadzovať karvedilol
Sympatomimetiká s alfa- a betamimetickou aktivitou	Hypertenzia, výrazná bradykardia, možné zastavenie srdca, v prípade anafylaktickej reakcie rezistencia na adrenalín (v týchto prípadoch môže byť život zachraňujúci glukagón)
Betamimetiká	Antagonizmus betablokujúcej aktivity
Ergotamín	Treba zobrať do úvahy vazokonstrikčný účinok ergotamínu
Nesteroidné antiflogistiká	Znížený antihypertenzívny účinok karvedilolu
Perorálne antidiabetiká, inzulín	Karvedilol môže maskovať skoré príznaky hypoglykémie a príležitostne môže zhoršiť kontrolu glykémie
Rifampicín, barbituráty	Znížený účinok karvedilolu (indukcia enzýmov)
Myorelaxanciá typu kurare	Zvýšená neuromuskulárna blokáda

Karvedilol je substrát a tiež aj inhibítor P-glykoproteínu. Preto biologická dostupnosť liekov transportovaných P-glykoproteínom môže byť zvýšená pri súbežnom užívaní karvedilolu. Biologická dostupnosť karvedilolu môže byť zmenená induktormi alebo inhibítormi P-glykoproteínu. Inhibítory ako aj induktory CYP2D6 a CYP2C9 môžu zmeniť systémový a/alebo presystémový metabolizmus karvedilolu stereoselektívne, čo vedie k zvýšeniu alebo zníženiu koncentrácií R- a S-karvedilolu v plazme. Niektoré príklady pozorované u pacientov alebo u zdravých dobrovoľníkov sú uvedené nižšie, ale tento zoznam nie je úplný.

Digoxín: Výsledky niektorých štúdií u zdravých dobrovoľníkov a pacientov so srdcovým zlyhávaním ukázali, že expozícia digoxínu sa zvyšuje o 20 %. Výrazne vyšší účinok sa pozoroval u pacientov mužského pohlavia v porovnaní so ženami.. Digoxín aj karvedilol spomaľujú AV vedenie. Odporúča sa preto pozorne sledovať hladinu digoxínu na začiatku liečby, pri upravovaní dávky alebo ukončení liečby karvedilolom (pozri časť 4.4). Karvedilol nemal žiadny účinok na intravenózne podaný digoxín.

Rifampicín: V štúdií s 12-timi zdravými osobami, znížilo podanie rifampicínu hladiny karvedilolu v plazme o približne 60 % a pozoroval sa znížený účinok karvedilolu na systolický krvný tlak počas cvičenia. Mechanizmus interakcie nie je známy, ale môže byť spôsobený indukciou intestinálneho P-glykoproteínu rifampicínom. U pacientov, ktorí dostávajú karvedilol súbežne s rifampicínom, je preto potrebné dôsledné sledovanie aktivity betablokády.

Cyklosporín a takrolimus: Dve štúdie s pacientmi po transplantácii obličky alebo srdca, ktorí dostávali perorálne cyklosporín ukázali zvýšenie koncentrácií cyklosporínu v plazme po začatí liečby karvedilolom. Zdá sa, že karvedilol zvyšuje expozíciu perorálneho cyklosporínu približne o 10 až 20 %. Približne u 30 % pacientov bolo nutné dávku cyklosporínu znížiť, aby sa zachovala jeho koncentrácia v terapeutickom rozmedzí, zatiaľ čo u ostatných pacientov nebolo potrebné dávkovanie

upravovať. V priemere sa dávka cyklosporínu u týchto pacientov znížila asi o 20 %. Mechanizmus interakcie nie je známy, ale môže sa na ňom podieľať inhibícia aktivity intestinálneho P glykoproteínu karvedilolom. Vzhľadom na širokú interindividuálnu variabilitu v potrebe úpravy dávkovania sa odporúča dôsledne sledovať koncentráciu cyklosporínu po začatí liečby karvedilolom a vhodne upraviť dávky cyklosporínu. V prípade intravenózneho podania cyklosporínu sa interakcia s karvedilolom neočakáva. Okrem toho existujú aj dôkazy o účasti CYP3A4 na metabolizme karvedilolu. Keďže takrolimus je substrátom P-glykoproteínu a CYP3A4, karvedilol môže ovplyvniť jeho farmakokinetiku aj prostredníctvom týchto interakčných mechanizmov.

Amiodarón: Štúdia *in vitro* s mikrozómami ľudskej pečene ukázala, že amiodarón a deetylamiodarón inhibovali oxidáciu R a S-karvedilolu. U pacientov so srdcovým zlyhávaním, ktorí dostávali karvedilol súbežne s amiodarónom bola minimálna koncentrácia R- a S-karvedilolu významne (2,2-násobne) zvýšená v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali karvedilol v monoterapii. Účinok na S-karvedilol sa pripisuje deetylamiodarónu, metabolitu amiodarónu, ktorý je silným inhibítorom CYP2C9. U pacientov liečených kombináciou karvedilolu a amiodarónu sa odporúča sledovanie aktivity betablokády.

Fluoxetín a paroxetín: V randomizovanej, cross-over štúdii s 10 pacientmi so srdcovým zlyhávaním viedlo súbežné podávanie fluoxetínu, silného inhibítora CYP2D6, k stereoselektívnej inhibícii metabolizmu karvedilolu so 77 % zvýšením priemernej hodnoty AUC R(+) enantioméru a so štatisticky nevýznamným 35 % zvýšením hodnoty AUC S(-) enantioméru v porovnaní so skupinou s placebom. Avšak medzi liečenými skupinami sa nepozorovali žiadne rozdiely v nežiaducich udalostiach, krvnom tlaku alebo frekvencii srdca. Účinok jednorazovej dávky paroxetínu, silného inhibítora CYP2D6, na farmakokinetiku karvedilolu sa skúmal u 12 zdravých osôb po jednorazovom perorálnom podaní karvedilolu. Napriek významnému zvýšeniu expozície R- a S-karvedilolu sa u týchto zdravých osôb nepozorovali žiadne klinické účinky.

Alkohol: Súbežná konzumácia alkoholu môže ovplyvniť antihypertenzívny účinok karvedilolu a spôsobiť rôzne nežiaduce reakcie. Ukázalo sa, že konzumácia alkoholu má akútne hypotenzívne účinky, ktoré pravdepodobne zosilňujú zníženie krvného tlaku spôsobené karvedilolom. Keďže karvedilol je len málo rozpustný vo vode, ale ľahko rozpustný v etanole, prítomnosť alkoholu môže ovplyvniť rýchlosť a/alebo rozsah intestinálnej absorpcie karvedilolu zvýšením jeho rozpustnosti. Okrem toho sa ukázalo, že karvedilol je čiastočne metabolizovaný prostredníctvom CYP2E1, enzýmu, o ktorom je známe, že je indukovaný a inhibovaný alkoholom.

Grapefruitová šťava: Konzumácia jednej 300 ml dávky grapefruitovej šťavy má za následok 1,2-násobné zvýšenie AUC karvedilolu v porovnaní s vodou. Keďže klinický význam nie je jasný, pacienti sa majú vyhýbať súbežnému príjmu grapefruitovej šťavy aspoň dovtedy, kým sa nestanoví stabilný vzťah medzi dávkou a odpoveďou.

Farmakodynamické interakcie

Inzulín alebo perorálne hypoglykemiká: Látky s betablokujúcimi vlastnosťami môžu posilňovať účinok inzulínu a perorálnych hypoglykemík na znižovanie hladiny cukru v krvi. Prejavy hypoglykémie môžu byť maskované alebo zoslabené (zvlášť tachykardia). Preto sa u pacientov dostávajúcich inzulín alebo perorálne hypoglykemiká odporúča pravidelne sledovať koncentráciu glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

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 prejavov hypotenzie a/alebo závažnej bradykardie.

Digoxín: Súbežné užívanie betablokátorov a digoxínu môže viesť k aditívnemu predĺženiu atrioventrikulárneho (AV) času vedenia vzruchu.

Nedihydropyridínové blokátory vápnikového kanála (verapamil, diltiazem), amiodarón alebo iné antiarytmiká: V kombinácii s karvedilolom sa môže zvýšiť riziko poruchy AV prenosu vzruchu.

Súbežné podávanie intravenózných blokátorov vápnikového kanála typu verapamil alebo diltiazem s karvedilolom je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pri súbežnom podávaní karvedilolu s diltiazemom sa pozorovali ojedinelé prípady porúch vedenia vzruchu (zriedkavo s poruchou hemodynamiky). Podobne ako pri iných liekoch s betablokujúcim účinkom, ak sa má karvedilol podávať perorálne s nedihydropyridínovými blokátormi vápnikového kanála typu verapamil alebo diltiazem, amiodarónom alebo s inými antiarytmikami, odporúča sa sledovať EKG a krvný tlak.

Klonidín: Súbežné podanie klonidínu s liekmi, ktoré majú betablokujúce vlastnosti, môže zosilniť vplyv na krvný tlak a na zníženie srdcového tepu. Ak sa má súbežná terapia liekmi s betablokujúcimi vlastnosťami a klonidínom ukončiť, musí byť betablokátor vysadený prvý. Liečba klonidínom sa potom môže ukončiť o niekoľko dní neskôr postupným znižovaním dávky (pozri časť 4.4).

Antihypertenzíva: Tak ako iné lieky s betablokujúcou aktivitou, karvedilol môže zvyšovať účinok iných súbežne podávaných liekov, ktoré pôsobia antihypertenzívne (napr. antagonisty alfa-1 receptorov), alebo pri ktorých hypotenzia patrí do profilu ich nežiaducich účinkov.

Anestetiká: Pri anestézii sa odporúča starostlivé monitorovanie životných funkcií kvôli synergii negatívne inotropného a hypotenzného účinku karvedilolu a anestetík (pozri časť 4.4).

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID): Súbežné užívanie nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) a betaadrenergických blokátorov môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku a znížiť kontrolu krvného tlaku.

Betaagonistické bronchodilatanciá: Neselektívne betablokátory pôsobia proti bronchodilatačnému účinku betaagonistických bronchodilatancií. Odporúča sa starostlivé monitorovanie pacientov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití karvedilolu u gravidných žien. Karvedilol sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevyšuje nad potenciálnym rizikom.

Betablokátory znižujú perfúziu placenty, čo môže zapríčiniť intrauterinnú smrť plodu, nedonosenie alebo predčasný pôrod. Okrem toho môže dôjsť k rôznym nežiaducim účinkom na plod a novorodenca (predovšetkým hypoglykémia a bradykardia). Existuje vyššie riziko srdcových a pľúcnych komplikácií v novorodeneckom a popôrodnom období.

Dojčenie

V štúdiách na zvieratách sa potvrdilo, že karvedilol a/alebo jeho metabolity sa vylučujú do mlieka. Nie je známe, či sa karvedilol vylučuje do ľudského mlieka. Väčšina betablokátorov, najmä lipofilných zlúčenín, však do ľudského materského mlieka prechádza, hoci v rôznom rozsahu. Preto sa počas liečby karvedilolom dojčenie neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa nijaké štúdie zamerané na účinky karvedilolu so zreteľom na spôsobilosť pacientov viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Vzhľadom na interindividuálnu rôznosť reakcií (napr. závraty, únava) môže byť narušená schopnosť viesť vozidlá, obsluhovať stroje alebo pracovať bez pevnej opory. Vzhľadom na jeho antihypertenzívny účinok nemajú pacienti užíajúci Talliton viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, ak pociťujú závraty alebo podobné príznaky. Tieto príznaky sa prejavujú najmä na začiatku liečby, po úprave dávky, pri zmene liečby a pri kombinácii s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Riziko väčšiny nežiaducich reakcií spájaných s užívaním karvedilolu je zoradené podľa MedDRA tried orgánových systémov a frekvencií.

Kategórie frekvencie sú takéto:

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	z dostupných údajov

Tabuľka 1 nižšie sumarizuje nežiaduce účinky, ktoré boli hlásené v súvislosti s užívaním karvedilolu v pivotných klinických skúšaníach v nasledujúcich indikáciách: chronické srdcové zlyhávanie, dysfunkcia ľavej komory po akútnom infarkte myokardu, hypertenzia a dlhodobá liečba ischemickej choroby srdca:

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie z klinických štúdií

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	bronchitída	časté
	pneumónia	časté
	infekcia horných dýchacích ciest	časté
	infekcia močových ciest	časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia	časté
	trombocytopenia	zriedkavé
	leukopénia	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	precitlivosť (alergická reakcia)	veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	zvýšenie telesnej hmotnosti	časté
	hypercholesterolémia	časté
	porucha regulácie cukru v krvi	časté
	hyperglykémia, hypoglykémia u pacientov s už existujúcim diabetom	časté
Psychické poruchy	depresia, sklúčenosť	časté
	poruchy spánku	menej časté
Poruchy nervového systému	mierne závraty	veľmi časté
	bolesti hlavy	veľmi časté
	synkopa (vrátane presynkopy)	časté
	parestézia	menej časté
Poruchy oka	poruchy zraku	časté
	znížená tvorba slz (suché oko)	časté
	podráždenie oka	časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	zlyhávanie srdca	veľmi časté
	bradykardia	časté
	hypervolémia (objemové preťaženie)	časté
	AV blokáda	menej časté
	angína pectoris	menej časté
Poruchy ciev	hypotenzia	časté
	ortostatická hypotenzia	časté
	zhoršenie periférnej cirkulácie (studené končatiny, ochorenie periférnych ciev, zhoršenie intermitentného krívania a Raynaudovho syndrómu)	časté
	hypertenzia	časté

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	časté
	pľúcny edém	časté
	bronchiálna astma (pozri časť 4.4)	časté
	upchaný nos	zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	časté
	vracanie	časté
	hnačka	časté
	dyspepsia	časté
	bolesti brucha	časté
	zápcha	menej časté
	sucho v ústach	zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšenie sérových hladín alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a gamaglutamyltransferázy (GGT)	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	kožné reakcie (napr. alergický exantém, dermatitída, žihľavka, svrbenie, kožné lézie pripomínajúce psoriázu a plochý lišaj, nekrolýza)	menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť končatín	časté
Poruchy obličiek a močových ciest	akútne zlyhanie obličiek a abnormality funkcie obličiek u pacientov s difúznym cievny ochorením a/alebo poruchou funkcie obličiek	časté
	poruchy mikcie	zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektálna dysfunkcia	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia (vrátane únavy)	veľmi časté
	edém	časté
	bolesť	časté

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Frekvencia nežiaducich reakcií nezávisí od dávky, s výnimkou závratov, porúch zraku a bradykardie. Závraty, synkopa, bolesť hlavy a asténia bývajú zvyčajne mierne a s väčšou pravdepodobnosťou sa vyskytujú na začiatku liečby.

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

Často hlásenou nežiaducou udalosťou u pacientov liečených placebom aj karvedilolom je srdcové zlyhávanie (14,5 % a 15,4 % v uvedenom poradí, u pacientov s dysfunkciou ľavej komory po akútnom infarkte myokardu).

U pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním a nízkym krvným tlakom, s ischemickou chorobou srdca, difúznym cievny ochorením, prípadne s primárnou obličkovou nedostatočnosťou sa pozorovalo pri liečbe karvedilolom reverzibilné zhoršenie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Vedľajšie účinky po uvedení lieku na trh

Nasledujúce nežiaduce udalosti boli zistené po uvedení karvedilolu na trh. Keďže tieto udalosti boli 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 betaadrenergických receptorov ako trieda liečiv môžu vyvolať stav, že latentný diabetes sa stane manifestným, manifestný diabetes sa zhorší a protiregulácia glukózy v krvi bude potlačená.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Alopécia.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).

Hyperhidróza.

Poruchy obličiek a močových ciest

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

Psychické poruchy

Halucinácie.

Poruchy srdca

Sínusová zástava u predisponovaných pacientov (napr. starší pacienti alebo pacienti s už existujúcou bradykardiou, dysfunkciou sínusového uzla alebo atrioventrikulárnou bloádou).

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

Symptómy a prejavy

V prípade predávkovania môže vzniknúť ťažká hypotenzia, bradykardia, srdcové zlyhávanie, kardiogénny šok, sínusová zástava a zastavenie srdca. Môžu nastať ťažkosti s dýchaním, bronchospazmus, vracanie, poruchy vedomia a generalizované záchvaty.

Liečba

V priebehu niekoľkých hodín po požití lieku môže pomôcť výplach žalúdka alebo indukované vracanie.

U pacientov sa majú sledovať vyššie uvedené prejavy a symptómy a majú sa liečiť podľa najlepšieho uváženia ošetrojúcich lekárov a podľa štandardných postupov pre pacientov predávkovaných betablokátormi (napr. atropín, transvenózna stimulácia, glukagón, inhibítor fosfodiesterázy, ako je amrinón alebo milrinón, betasympatomimetiká), ak je to potrebné, na jednotkách intenzívnej starostlivosti.

Dôležitá poznámka

V prípade ťažkej intoxikácie so symptómami šoku sa má podporná terapia podávať dostatočne dlhý čas, t. j. kým nie je pacientov stav stabilizovaný, pretože možno očakávať predĺženie polčasu vylučovania a redistribúciu karvedilolu z hlbších kompartmentov.

Trvanie podpornej liečby závisí od závažnosti predávkovania, preto má pokračovať, kým sa stav pacienta nestabilizuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Karvedilol, racemická zmes dvoch enantiomérov (R- a S-karvedilol), je blokátor alfa- a betaadrenergických receptorov s viacerými účinkami. Blokáda betaadrenergických receptorov je spojená s S-enantiomérom a je neselektívna pre beta-1- a beta-2-adrenoceptory, pričom oba enantioméry majú rovnaké blokovacie vlastnosti špecifické pre alfa1-adrenergické receptory. Vo vyšších koncentráciách

má karvedilol aj slabú až stredne silnú aktivitu blokovania vápnikových kanálov. Karvedilol nemá vnútornú sympatomimetickú aktivitu a tak ako propranolol má membránu stabilizujúce vlastnosti.

Farmakodynamické účinky

Karvedilol znižuje periférnu vaskulárnu rezistenciu selektívnou blokádou alfa-1-adrenoreceptorov. Aktivita karvedilolu na blokovanie vápnikových kanálov môže zvýšiť prietok krvi v špecifických cievnych riečiskách, ako je kožný obeh. Na základe jeho beta-blokujúcej aktivity, karvedilol inhibuje renín-angiotenzín-aldosterónový systém, následkom čoho je znížené uvoľňovanie renínu, takže retencia tekutín sa vyvinie zriedkavejšie počas jeho užívania. Karvedilol zmierňuje zvýšenie krvného tlaku spôsobené agonistom alfa1-receptora fenylefrínom, ale nie ak je spôsobené angiotenzínom II. Karvedilol má účinky na ochranu orgánov, ktoré pravdepodobne vyplývajú aspoň čiastočne z ďalších vlastností nad rámec jeho blokovania adrenergických receptorov. Má silné antioxidantné vlastnosti spojené s oboma enantiomérmi a je lapačom reaktívnych kyslíkových radikálov.

V klinických štúdiách sa dokázalo na meraní rozličných markerov, že oxidačný stres je nižší u pacientov dlhodobo liečených karvedilolom.

Karvedilol inhibuje proliferáciu buniek hladkého svalstva cievnej steny.

Karvedilol nemá vplyv na lipidový profil. Nemení pomer HDL/LDL.

Klinické štúdie s karvedilolom ukázali nasledujúce výsledky

Hypertenzia

Ak sa podáva pri hypertenzii, karvedilol znižuje tlak krvi prostredníctvom kombinácie blokady betareceptorov a vazodilatácie následkom blokady alfa₁-receptorov. Antihypertenzívny účinok nie je spojený s nárastom celkového periférneho vaskulárneho odporu, ako je to v prípade čistých betablokátorov. Srdcová frekvencia sa mierne zníži počas jeho užívania. Renálna perfúzia a renálna funkcia sú nezmenené u pacientov, ktorí majú hypertenziu. Karvedilol nemá vplyv na tepový objem a znižuje celkovú periférnu vaskulárnu rezistenciu. Nezhoršuje perfúziu jednotlivých orgánov a cirkuláciu v artériách zásobujúcich orgány, vrátane artérií obličiek, kostrových svalov, predlaktí, nôh, kože a mozgu a tiež arteria carotis. Incidencia chladných končatín a včasnej únavy pri fyzickej záťaž, bežných pri liečbe betablokátorami bez vazodilatačných účinkov, je znížená. Dlhodobý účinok karvedilolu na hypertenziu bol potvrdený v mnohých dvojito zaslepených, kontrolovaných klinických štúdiách uskutočnených s originálnym liekom. Anihypertenzívny účinok má rýchly nástup, plne sa rozvinie v priebehu 2 – 3 hodín a trvá 24 hodín. Pri dlhodobej liečbe možno maximálny efekt očakávať v priebehu 3 až 4 týždňov.

Hypertenzívni pacienti s poruchou funkcie obličiek

Niekoľko otvorených klinických štúdií s originálnym liekom preukázalo, že karvedilol možno účinne použiť pri renálnej hypertenzii, ako aj pri chronickom zlyhávaní obličiek a u pacientov na hemodialýze alebo u pacientov po transplantácii obličky. Karvedilol postupne znižoval krvný tlak v dňoch dialýzy aj v dňoch bez dialýzy a jeho antihypertenzná účinnosť je podobná ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

Na základe výsledkov komparatívnych štúdií u pacientov na hemodialýze sa dospelo k záveru, že karvedilol je účinnejší a má lepšiu znášanlivosť ako blokátory vápnikových kanálov.

Ischemická choroba srdca

U pacientov s ischemickou chorobou srdca preukázal karvedilol antiischemické a antianginózne účinky, ktoré sa dokázali počas dlhodobej liečby. V akútnych hemodynamických štúdiách, karvedilol signifikantne znižuje potrebu kyslíka pre myokard a sympatikovú hyperaktivitu. Karvedilol znižuje komorový preload (tlak v a. pulmonalis, tlak v pľúcnych kapilárach v zaklivení) ako aj afterload (celkový periférny odpor).

Chronické srdcové zlyhávanie

V klinických štúdiách vykonaných s karvedilolom, u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním, karvedilol signifikantne znížil mortalitu z rôznych príčin a frekvenciu hospitalizácií z dôvodu kardiovaskulárnych chorôb. V štúdií COPENICUS, sa karvedilol ukázal byť účinný a dobre tolerovaný aj u pacientov s ťažkým chronickým srdcovým zlyhávaním. Karvedilol zlepšuje ejekčnú frakciu a zmierňuje symptómy chronického srdcového zlyhávania ischemického a neischemického pôvodu. Účinok karvedilolu sa ukázal byť závislý od dávky. V štúdií COMET, užívanie karvedilolu

ako súčasti štandardnej liečby viedlo k signifikantne vyššej redukcii mortality v porovnaní s metoprololom.

Pacienti s chronickým srdcovým zlyhávaním s poruchou funkcie obličiek

Karvedilol znižuje morbiditu a mortalitu u dialyzovaných pacientov s dilatačnou kardiomyopatiou. Okrem toho post-hoc metaanalýza súhrnných individuálnych údajov od 4 217 pacientov vrátane 2 566 pacientov s chronickým ochorením obličiek z dvoch medzinárodných dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných, randomizovaných skúšaní (CAPRICORN a COPENICUS) ukázala, že u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým ochorením obličiek spolu s ľahkou až stredne ťažkou dysfunkciou ľavej komory so srdcovým zlyhávaním alebo bez neho karvedilol znižuje riziko mortality zo všetkých príčin, kardiovaskulárnej mortality a mortality na srdcové zlyhávanie a riziko prvej hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 45 ml/min/1,73 m²) nebol medzi skupinami s karvedilolom a placebom žiadny významný rozdiel v týchto koncových ukazovateľoch.

Dysfunkcia ľavej komory po akútnom infarkte myokardu

Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia bola vykonaná u 1 959 pacientov po infarkte myokardu s $\leq 40\%$ ejekčnej frakcie ľavej komory alebo indexom skóre pohybu steny $\leq 1,3$ (s príznakmi srdcového zlyhávania alebo bez nich). V tejto štúdii karvedilol nepreukázal štatisticky významné zníženie jedného z primárnych cieľových ukazovateľov, celkovej mortality alebo hospitalizácie spôsobenej kardiovaskulárnymi ťažkosťami (8 % pokles v porovnaní s placebom, $p = 0,297$), ale významne znížil celkovú mortalitu o 23 % ($p = 0,031$), celkovú mortalitu alebo nefatálny výsledok infarktu myokardu o 29 % ($p = 0,002$), mortalitu spôsobenú kardiovaskulárnymi ťažkosťami o 25 % ($p = 0,024$) a hospitalizáciu spôsobenú nefatálnym infarktomyokardu o 41 % ($p = 0,014$). Podľa doplnkovej analýzy karvedilol významne znížil počet úmrtí alebo hospitalizácií spôsobených vážnymi kardiovaskulárnymi ťažkosťami o 17 % ($p = 0,019$).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť karvedilolu u detí a dospievajúcich neboli stanovené kvôli obmedzenému počtu a veľkosti štúdií. Dostupné štúdie sa zameriavajú na liečbu detského srdcového zlyhávania, ktoré sa líši od ochorenia u dospelých, pokiaľ ide o charakteristiky a etiológiu. Množstvo predbežných a pozorovacích štúdií srdcového zlyhávania, vrátane srdcového zlyhávania v dôsledku svalovej dystrofie, uvádza možné priaznivé účinky karvedilolu, ale dôkazy o účinnosti z randomizovaných kontrolovaných skúšaní sú rozporuplné a nepresvedčivé.

Údaje o bezpečnosti z týchto skúšaní ukazujú, že nežiaduce účinky boli vo všeobecnosti medzi skupinami liečenými karvedilolom a kontrolnými skupinami podobné. Ale vzhľadom na menší počet pacientov v porovnaní s tými, ktorí boli zaradení do štúdií s dospelými, a že chýba všeobecný optimálny dávkovací režim pre deti a dospievajúcich, dostupné údaje nie sú dostatočné na stanovenie pediatrického bezpečnostného profilu karvedilolu. Používanie karvedilolu u detí a dospievajúcich preto predstavuje bezpečnostné riziko a neodporúča sa, pretože chýbajú dôležité informácie o profile prínosu a rizika.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Karvedilol, účinná látka lieku, sa rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálna sérová koncentrácia sa dosiahne približne 1 hodinu po podaní. Karvedilol je substrát intestinálneho efluxného transportéra P-glykoproteínu, ktorý hrá hlavnú úlohu v biologickej dostupnosti určitých liečiv. Po perorálnom podaní 25 mg kapsuly zdravým osobám sa karvedilol rýchlo absorbuje s maximálnou plazmatickou koncentráciou c_{max} 21 mikrog/l dosiahnutou približne po 1,5 hodine (t_{max}). Liečivo podlieha intenzívnemu *first-pass* metabolizmu, preto je jeho perorálna biologická dostupnosť asi 25 %. Farmakokinetika karvedilolu je lineárna, t. j. medzi plazmatickou hladinou a podanou dávkou je priamoúmerný vzťah. Karvedilol je racemát a zdá sa, že S-enantiomér sa metabolizuje rýchlejšie ako R-enantiomér, pričom absolútna perorálna biologická dostupnosť je 15 % v porovnaní s 31 % pre R-enantiomér. Maximálna plazmatická koncentrácia R-karvedilolu je približne 2-krát vyššia ako koncentrácia S-karvedilolu. Súbežný príjem potravy neovplyvňuje biologickú dostupnosť

a maximálnu plazmatickú koncentráciu, avšak čas dosiahnutia maxima koncentrácie v plazme sa môže predĺžiť.

Štúdie *in vitro* ukázali, že karvedilol je substrátom efluxného transportéra P-glykoproteínu. Úloha P-glykoproteínu v dostupnosti karvedilolu bola potvrdená aj *in vivo* u zdravých ľudí.

Distribúcia

Karvedilol je vysoko lipofilné liečivo a 95 % sa viaže na proteíny plazmy. Zdanlivý distribučný objem je približne 1,5 – 2 l/kg.

Biotransformácia, metabolizmus

U ľudí sa karvedilol transformuje na mnoho metabolitov; primárna cesta vylučovania metabolitov je žlč. Enterohepatálna cirkulácia karvedilolu sa pozorovala v štúdiách na zvieratách.

Demetyláciou a hydroxyláciou fenolového jadra vznikajú tri aktívne metabolity s inhibičnými vlastnosťami na betareceptory. Podľa výsledkov z predklinických štúdií má metabolit 4'-hydroxyfenol 13-krát väčší betablokačný účinok ako karvedilol. Aktívne metabolity majú zároveň slabšiu vazodilatačnú aktivitu ako karvedilol. Plazmatické koncentrácie troch aktívnych metabolitov sú jednou desatinou karvedilolu. Dva hydroxykarbazolové metabolity sú 30- až 80-krát účinnejšie antioxidanty než pôvodná látka.

Farmakokinetické štúdie u ľudí ukázali, že oxidačný metabolizmus karvedilolu je stereoselektívny.

Výsledky štúdie *in vitro* naznačujú, že na procesoch oxidácie a hydroxylácie sa môžu podieľať rôzne izoenzy my cytochrómu P450 vrátane CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, ako aj CYP1A2.

Štúdie so zdravými dobrovoľníkmi a pacientmi ukázali, že R-enantiomér je metabolizovaný prevažne CYP2D6. S-enantiomér sa metabolizuje prevažne prostredníctvom CYP2D6 a CYP2C9.

Genetický polymorfizmus

Výsledky klinických farmakokinetických štúdií u ľudí ukázali, že hlavnú úlohu v metabolizme R- a S-karvedilolu hrá CYP2D6. Plazmatické koncentrácie R- a S-karvedilolu sú preto zvýšené u pomalých metabolizérov CYP2D6. Dôležitosť genotypu CYP2D6 vo farmakokinetike R- a S-karvedilolu bola potvrdená populačnými farmakokinetickými štúdiami, zatiaľ čo iné štúdie toto pozorovanie nepotvrdili. Dospelo sa k záveru, že genetický polymorfizmus CYP2D6 môže mať obmedzený klinický význam. Toto hodnotenie podporujú aj pozorovania, že rozdiely vo farmakokinetických charakteristikách v dôsledku polymorfizmov CYP2D6 nemali významný vplyv na farmakodynamickú odpoveď u zdravých dobrovoľníkov a že neexistovala žiadna súvislosť medzi genotypom alebo fenotypom CYP2D6 a dávkou karvedilolu alebo mierou nežiaducich účinkov u pacientov so srdcovým zlyhávaním.

Eliminácia

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Väzba karvedilolu na adrenergné receptory bola študovaná pomocou rádioreceptorovej metódy. Zistilo sa, že kinetika enantiomérov je úmerná dávke. Zistil sa lineárny vzťah medzi terapeutickou odpoveďou meranou pomocou ergometrickej srdcovej frekvencie a log-transformovanou dávkou a koncentraciami S-enantioméru a s väzbami na beta-1-adrenergné receptory. Podobne ako u iných betablokátorov existuje časové oneskorenie medzi expozíciou lieku a farmakodynamickým účinkom, pretože maximálny účinok na srdcovú frekvenciu a krvný tlak nastáva neskôr ako maximálna plazmatická koncentrácia. Zistilo sa, že metabolické rozdiely špecifické pre rôzne genotypy CYP2D6 vedú k významným farmakokinetickým zmenám, ale nemajú žiadny vplyv na srdcovú frekvenciu, krvný tlak alebo nežiaduce účinky, pravdepodobne v dôsledku kompenzácie aktívnymi metabolitmi

a celkovej plochej krivky závislosti odpovede od koncentrácie. Celkovo sú vzťahy medzi dávkou a odpoveďou a kineticko-dynamické vzťahy karvedilolu určené komplexnými interakciami medzi enantiošpecifickou kinetikou a dynamikou, väzbami na proteíny a zapojením aktívnych metabolitov, ako je uvedené vyššie v tejto časti.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Porucha funkcie obličiek

Počas dlhodobej liečby karvedilolom sa renálna perfúzia ani glomerulárna filtrácia nezmenili.

U pacientov s hypertenziou a s renálnym zlyhávaním sa AUC plazmatických hladín, polčas eliminácie a hodnoty C_{max} signifikantne nezmenili. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa znížila eliminácia karvedilolu obličkami, ale farmakokinetické parametre vykázali iba malé zmeny.

Karvedilol sa nedá odstrániť z obehu hemodialýzou, pravdepodobne pre jeho silnú väzbu na plazmatické proteíny nemôže prechádzať dialyzačnou membránou.

Porucha funkcie pečene

V prípade ťažkej poruchy funkcie pečene je biologická dostupnosť karvedilolu do veľkej miery zvýšená (až do 80 %) kvôli zníženému *first-pass* efektu. Preto je užívanie karvedilolu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene kontraindikované (pozri časť 4.3). Farmakokinetická štúdia u pacientov s cirhózou pečene ukázala, že expozícia (AUC) karvedilolu sa v porovnaní so zdravými osobami zvýšila 6,8-násobne.

Zlyhávanie srdca

V štúdií s 24 japonskými pacientmi so srdcovým zlyhávaním bol klírens R- a S-karvedilolu významne nižší, ako sa predtým odhadovalo u zdravých dobrovoľníkov. Tieto výsledky naznačujú, že farmakokinetika R- a S-karvedilolu je významne zmenená srdcovým zlyhávaním.

Starší ľudia

U pacientov s hypertenziou nebola farmakokinetika karvedilolu štatisticky významne ovplyvnená vekom pacienta. Jedna klinická štúdia s karvedilolom vykonaná u starších pacientov s hypertenziou neukázala žiadne rozdiely týkajúce sa profilu nežiaducich účinkov. Podobne sa nepozoroval žiadny rozdiel v nežiaducich účinkoch v inej klinickej štúdií u starších pacientov s ischemickou chorobou srdca.

Pediatrická populácia

Štúdie v pediatrickej populácii ukázali, že klírens upravený podľa hmotnosti je v pediatrickej populácii výrazne väčší ako u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

V štúdiách karcinogenity na potkanoch a myšiach, ktorým sa podávali 38 – 100-krát vyššie dávky, než je maximálna odporúčaná dávka pre človeka, sa nezistila žiadna karcinogenita.

Mutagenita

Pokusy *in vivo* a *in vitro* na zvieratách cicavcoch a necicavcoch nepreukázali, že karvedilol má mutagénne vlastnosti.

Poruchy fertility a teratogenita

Karvedilol, podávaný gravidným potkanom v dávke, ktorá bola toxická pre samice (t. j. 100-krát vyššie dávky ako odporúčané pre človeka), spôsobil poruchu reprodukcie. Dávky zodpovedajúce 30-násobku dávky odporúčanej pre človeka viedli k pomalšiemu vývoju potomstva. Embryotoxická sa pozorovala u potkanov a králikov pri dávke 38 – 100-krát vyššej ako je odporúčaná dávka pre človeka, ale malformácie sa nepozorovali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Talliton 6,25 mg:

chinolínová žltá (E 104)
stearát horečnatý
povidón
koloidný oxid kremičitý bezvodý
sacharóza
krospovidón
monohydrát laktózy

Talliton 12,5 mg:

oranžová žltá (E 110)
stearát horečnatý
povidón
koloidný oxid kremičitý bezvodý
sacharóza
krospovidón
monohydrát laktózy

Talliton 25 mg:

stearát horečnatý
povidón
koloidný oxid kremičitý bezvodý
sacharóza
krospovidón
monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 alebo 60 tabliet v OPA/Al/PVC/Al blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Talliton 6,25 mg: 77/0209/03-S
Talliton 12,5 mg: 77/0210/03-S
Talliton 25 mg: 77/0211/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28.júla 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. júna 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025