

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Coryol 3,125 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 3,125 mg karvedilolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

laktóza	71,61 mg
sacharóza	5 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Esenciálna hypertenzia.

Chronická stabilná angína pectoris.

Podporná liečba stredne závažného až závažného stabilného chronického zlyhávania srdca.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Esenciálna hypertenzia

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

Dospelí

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

Starší pacienti

Odporúčaná začiatková dávka pri liečbe hypertenzie je 12,5 mg jedenkrát denne, ktorá môže postačovať aj pre udržiavaciu liečbu. Ak je však odpoveď na liečbu pri tejto dávke nedostatočná, dávka sa môže postupne zvyšovať v 2-týždňových intervaloch alebo dlhších až na odporúčanú maximálnu dennú dávku 50 mg podanú jedenkrát denne alebo v rozdelených dávkach.

Chronická stabilná angína pectoris

Odporúča sa dávkovací režim dvakrát denne.

Dospelí

Začiatková dávka je 12,5 mg dvakrát denne počas prvých dvoch dní. Liečba ďalej pokračuje dávkou 25 mg dvakrát denne. V prípade potreby možno dávku ďalej zvyšovať postupne v 2-týždňových intervaloch alebo dlhších až na maximálnu odporúčanú dávku 100 mg denne rozdelenú do dvoch dávok (dvakrát denne).

Starší pacienti

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

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

Zlyhávanie srdca

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

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

Odporúčané maximálne dávkovanie je 25 mg dvakrát denne pre všetkých pacientov so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca (*congestive heart failure*, CHF) a pre pacientov s miernym až stredne závažným CHF vážiacich menej ako 85 kg a dávkovanie 50 mg dvakrát denne pre pacientov s miernym až stredne závažným CHF vážiacich viac ako 85 kg.

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

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

Ak sa liečba karvedilolom prerušila na viac ako jeden týždeň, liečba má znova začať nižšou dávkou dvakrát denne a zvyšovať postupne podľa vyššie uvedených odporúčaní.

Špeciálne pokyny na dávkovanie

Tak ako pri všetkých betablokátoroch, liečba sa nesmie ukončiť náhle, ale postupne znižovať dávkovanie v týždňových intervaloch. Toto je dôležité najmä u pacientov s pridruženou koronárnou chorobou srdca.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene

Môže byť potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť karvedilolu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené (pozri časť 5.1). Nie sú dostupné postačujúce údaje o účinnosti a bezpečnosti karvedilolu.

Starší pacienti

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Chronické zlyhávanie srdca

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

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

Funkcia obličiek pri kongestívnom zlyhavaní srdca

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

Dysfunkcia ľavej komory po akútnom infarkte myokardu

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

Chronická obštrukčná choroba pľúc

Karvedilol sa má podávať s opatrnosťou pacientom s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) so sklonom ku bronchospazmu, ktorí sa neliečia perorálnymi alebo inhalačnými liekmi a len vtedy, ak očakávaný prínos preváži potenciálne riziko. 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 aj počas zvyšovania dávok karvedilolu a pri akomkoľvek náznaku bronchospazmu počas liečby sa má dávka karvedilolu znížiť.

Diabetes mellitus

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

Ochorenie periférnych ciev a Raynaudov fenomén

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

Tyreotoxikóza

Coryol 3,125 mg môže maskovať príznaky tyreotoxikózy.

Bradykardia

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

Prvostupňový srdcový blok

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

Hypersenzitivita

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

Riziko anafylaktickej reakcie

Pri užívaní betablokátorov môžu pacienti s anamnézou závažnej anafylaktickej reakcie na rôzne alergény silnejšie zareagovať na opakovanú expozíciu týmto alergénom, či už náhodnú, diagnostickú alebo terapeutickú. Títo pacienti potom nemusia odpovedať na zvyčajné dávky adrenalínu používané pri liečbe alergickej reakcie.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe cutaneous adverse reactions, 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

Pacienti s psoriázou v anamnéze súvisiacou s liečbou betablokátormi môžu užívať Coryol 3,125 mg len po posúdení pomeru rizika a prínosu.

Interakcie s inými liekmi

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

Súbežné užívanie deprizochínu

Pacienti, u ktorých sa zistilo, že sú slabí metabolizátori deprizochínu, majú byť na začiatku liečby pozorne sledovaní.

Feochromocytóm

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

Prinzmetalova variantná angína

Liečivá s neselektívnym beta-blokujúcim účinkom môžu u pacientov s Prinzmetalovou variantnou angínou pectoris vyvolať bolesti na hrudníku. Nie sú klinické skúsenosti s podávaním karvedilolu u týchto pacientov, hoci alfa-blokujúci účinok Coryolu 3,125 mg môže uvedeným príznakom predchádzať. Opatrnosť je potrebná pri podávaní Coryolu 3,125 mg pacientom s podozrením na Prinzmetalovu variantnú angínu pectoris.

Kontaktné šošovky

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

Syndróm z prerušenia liečby

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

Laktóza

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

Sacharóza

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Účinky karvedilolu na farmakokinetiku iných liekov

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

Digoxín

V niektorých štúdiách so zdravými osobami aj 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 nemal vplyv na digoxín podávaný intravenózne.

Cimetidín zvýšil AUC približne o 30 %, ale nespôsobil žiadnu zmenu C_{max} .

Opatrnosť môže byť potrebná u pacientov, ktorí dostávajú inhibítory oxidáz so zmiešanou funkciou, napr. cimetidín, pretože hladina karvedilolu v sére sa môže zvýšiť.

Avšak, vychádzajúc z relatívne malého účinku cimetidínu na hladiny karvedilolu, je minimálna pravdepodobnosť vzniku klinicky významnej interakcie.

Cyklosporín a takrolimus

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

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, čo vedie k zvýšeniu alebo zníženiu plazmatických koncentrácií R- a S-karvedilolu. Nižšie sú uvedené niektoré príklady pozorované u pacientov alebo zdravých osôb, ale ich zoznam nie je úplný.

Rifampicín

V štúdií s 12 zdravými osobami expozícia karvedilolu klesla 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 a rifampicín.

Amiodarón

In vitro štúdiá s mikrozómami ľudskej pečene preukázala, že amiodarón a desetylamiodarón inhibovali oxidáciu R- a S-karvedilolu. Minimálna koncentrácia R- a S-karvedilolu sa významne zvýšila 2,2-krát u pacientov so zlyhávaním srdca užívajúcich karvedilol súbežne s amiodarónom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi karvedilol v monoterapii. Účinok na S-karvedilol bol pripísaný desetylamiodarónu, metabolitu amiodarónu, ktorý je 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 významnému zvýšeniu expozície R- a S-karvedilolu, u zdravých osôb neboli pozorované žiadne 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.

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

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 glukózu v krvi.

Lieky znižujúce hladinu katecholamínov

Pacienti užívalí liečivá s betablokujúcimi účinkami a liek, ktorý môže znižovať hladinu katecholamínov (napr. rezerpín 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 atrioventrikulárneho (AV) času vedenia vzruchu.

Nedihydropyridínové blokátory vápnikových kanálov, amiodarón alebo iné antiarytmiká

Kombinované použitie nedihydropyridínových blokátorov vápnikových kanálov, amiodarónu alebo iných antiarytmík s karvedilolom 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 podáva perorálne s nedihydropyridínovými blokátormi vápnikových kanálov typu verapamil a diltiazem, amiodarónom alebo inými antiarytmikami, odporúča sa sledovať EKG a krvný tlak.

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

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, karvedilol môže zosilniť účinok iných súbežne podávaných liekov pôsobiacich antihypertenzne (napr. antagonisty alfa₁-receptorov), alebo u ktorých hypotenzia patrí do profilu ich nežiaducich účinkov.

Anestetiká

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

Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID), estrogény a kortikosteroidy

Antihypertenzný účinok karvedilolu je oslabený následkom zadržiavania vody a sodíka. Súbežné užívanie NSAID (*Non-steroidal anti-inflammatory drugs*) a betablokátorov môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku a zhoršenej kontrole krvného tlaku.

Nitráty

Zosilnený hypotenzný účinok.

Ergotamín

Zvýšená vazokonstrikcia.

Beta-agonistické bronchodilatanciá

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Štúdie na zvieratách preukázali účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývin, pôrod, reprodukčnú toxicitu a postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Karvedilol sa nemá používať počas gravidity, ak očakávaný prínos liečby neprevyšuje nad potenciálnym rizikom.

Betablokátory redukujú placentovú perfúziu, čo môže mať za následok vnútromaternicové úmrtie plodu, 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 definitívny dôkaz teratogenity karvedilolu (pozri tiež časť 5.3).

Dojčenie

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

4.7 Ovplynenie 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.

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 počas liečby karvedilolom (napr. z klinických štúdií, štúdií bezpečnosti po uvedení lieku na trh alebo zo spontánnych hlásení), sú klasifikované do nižšie uvedených skupín podľa frekvencie výskytu:

Kategórie 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 $< 1/10\ 000$
- neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

Infekcie a nákazy

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: anémia

Zriedkavé: trombocytopénia

Veľmi zriedkavé: leukopénia

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: precitlivenosť (alergická reakcia)

Poruchy metabolizmu a výživy

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

Psychické poruchy

Časté: depresia, sklľúčenosť

Menej časté: poruchy spánku

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: závrat, bolesť hlavy

Časté: presynkopa, synkopa

Menej časté: parestézia

Poruchy oka

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Veľmi časté: zlyhávanie srdca

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

Menej časté: atrioventrikulárny blok, angína pectoris

Poruchy ciev

Veľmi časté: hypotenzia

Časté: ortostatická hypotenzia, poruchy periférnej cirkulácie krvi (studené končatiny, ochorenie periférnych ciev, zhoršenie príznakov u pacientov s intermitentným krívaním a Raynaudovým fenoménom), hypertenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: dyspnoe, pľúcny edém, astma u predisponovaných pacientov

Zriedkavé: upchatý nos, príznaky podobné chrípke

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea, hnačka, vracanie, dyspepsia, bolesť brucha

Menej časté: záпча
Zriedkavé: sucho v ústach

Poruchy pečene a žlčových ciest

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: bolesť končatín

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: zlyhávajúce 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, porúch videnia a bradykardie. Závrat, synkopa, bolesť hlavy a asténia bývajú zvyčajne mierne a pravdepodobne sa vyskytujú na začiatku liečby.

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

Zlyhávajúce srdca bolo veľmi často hlásenou nežiaducou reakciou pri podávaní placebo (14,5 %) aj karvedilolu (15,4 %) 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 klinického diabetu a útlm 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

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

Liečba

U pacientov sa majú monitorovať vyššie uvedené prejavy a príznaky a majú sa liečiť podľa najlepšieho uváženia ošetrojúcich lekárov a podľa štandardného postupu u pacientov s predávkovaním betablokátormi (napr. podávanie atropínu, transvenózna kardiostimulácia, podanie glukagónu, inhibítorov fosfodiesterázy ako sú amrinón alebo milrinón, beta-sympatomimetík).

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: alfablokátory a betablokátory, ATC kód: C07AG02

Mechanizmus účinku

Karvedilol je racemát dvoch stereoizomérov. Zistilo sa, že oba enantioméry majú na alfa-adrenoreceptoroch zvieracích modelov blokujúce účinky. Blokáda beta-adrenoreceptorov je spojená s S-enantiomérom a neselektívna pre beta₁- a beta₂-adrenoreceptory, pričom oba enantioméry rovnako špecificky blokujú alfa₁-adrenoreceptory. Karvedilol nemá žiadnu vnútornú sympatomimetickú aktivitu (ISA). Podobne ako propranolol, má membránu stabilizujúce vlastnosti. Vo vyšších koncentráciách má karvedilol tiež slabé až stredné blokujúce účinky na vápnikové kanály.

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

Farmakodynamické účinky

Karvedilol je vazodilatačný neselektívny betablokátor, ktorý redukuje periférnu cievnu rezistenciu selektívnou blokádou α_1 -receptorov a inhibuje systém renín-angiotenzín neselektívnou betablokádou. Aktivita plazmatického renínu je znížená a retencia tekutín je 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 aspoň čiastočne vyplývajú z ďalších vlastností liečiva okrem blokády adrenergických receptorov. Má silné antioxidačné vlastnosti spojené s oboma enantiomérmi, vychytáva reaktívne kyslíkové radikály a má antiproliferatívne účinky na ľudské bunky hladkej svaloviny ciev.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Hypertenzia

Pokles krvného tlaku u hypertenzných pacientov nie je spojený so súčasným zvýšením periférnej rezistencie, ako sa to pozorovalo pri čistých betablokátoroch. Srdcová frekvencia je mierne znížená. Systolický objem ostáva nezmenený. Prietok krvi obličkami a ich funkcia ostáva v norme, ako aj periférny prietok krvi.

Ukázalo sa, že karvedilol zachováva systolický objem a znižuje celkový periférny odpor bez obmedzenia prísunu krvi do rôznych orgánov a cievnych riečisk, ako sú obličky, kostrové svaly, ruky, nohy, koža, mozog alebo karotídy. Je redukovaný výskyt studených končatín a skorá únava pri fyzickej aktivite.

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 (zlepšený celkový čas fyzickej záťaže, čas do 1 mm depresie ST segmentu a čas do nástupu angíny) a antianginózne účinky, 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 zaklinení pľúcnych kapilár) a *afterload* (celkovú periférnu rezistenciu) s následným zlepšením systolickej a diastolickej funkcie ľavej komory bez podstatných zmien srdcového výdaja.

Karvedilol nemá žiadne negatívne 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 skúšaniach 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 tie, 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).

Hlásenie (zo štúdie) č.:	Kontrola (dávka)	Počet pacientov karvedilol/ komparátor	Dĺžka liečby
060	verapamil (120 mg trikrát denne)	126/122	12 týždňov
061	ISDN SR (40 mg dvakrát denne)	93/94	12 týždňov

ISDN = Izosorbid-dinitrát

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 bode minimálnej koncentrácie. Nárast TET bol približne 50 sekúnd vo všetkých skupinách; zlepšenia pre TTA a TST boli približne 30 sekúnd, čo je klinicky významné.

V štúdií č. 060, 48-hodinové monitorovanie Holterom preukázalo pokles počtu a trvania depresií ST segmentu (tichá ischemia myokardu) v oboch liečebných skupinách. Karvedilol tiež redukoval predčasnú predsieňovú a komorovú kontrakcie (PAC, PVC), duplety a salvy.

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 bez potreby dialýzy. 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 podlieha rozsiahlemu metabolizmu 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, s absolútnou perorálnou biologickou dostupnosťou 15 % oproti 31 % pre R(+) enantiomér. Maximálna plazmatická koncentrácia R-karvedilolu je približne 2-krát vyššia ako koncentrácia S-karvedilolu.

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

U pacientov s pomalou hydroxyláciou debrizochínu sa plazmatické koncentrácie karvedilolu zvýšili 2 – 3-násobne oproti rýchlym metabolizérom debrizochínu.

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 s väzbou na proteíny plazmy približne 95 %.

Distribučný objem sa pohybuje medzi 1,5 a 2 l/kg a je vyšší u pacientov s cirhózou pečene.

Biotransformácia

U ľudí sa karvedilol extenzívne metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou na rôzne metabolity, ktoré sa prevažne eliminujú žľou. U zvierat bol preukázaný enterohepatálny obeh karvedilolu. Demetyláciou a hydroxyláciou na fenolovom kruhu vznikajú tri metabolity s blokujúcim 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 majú oproti karvedilolu slabú vazodilatačnú aktivitu. Koncentrácie troch aktívnych metabolitov sú u ľudí asi 10-krát nižšie ako koncentrácie karvedilolu. 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 izoenzýmy cytochrómu P450 môžu byť zapojené do oxidačných a hydroxylačných procesov vrátane CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 a tiež CYP1A2.

Štúdie u zdravých dobrovoľníkov a pacientov ukázali, že R-enantiomér je prednostne metabolizovaný cez CYP2D6. S-enantiomér je prevažne metabolizovaný 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 stolicou vo forme metabolitov počas 11 dní. Po jednorazovej perorálnej dávke sa iba asi 16 % vylučuje do moču vo forme karvedilolu alebo jeho metabolitov. Vylučovanie nezmeneného lieku močom predstavuje menej ako 2 %. Po intravenóznei infúzii 12,5 mg zdravým dobrovoľníkom je plazmatický klírens karvedilolu približne 600 ml/min a eliminačný polčas približne 2,5 hod. Eliminačný polčas 50 mg kapsuly pozorovaný u tých istých osôb bol 6,5 hodiny, čo v skutočnosti zodpovedá polčasu absorpcie z kapsuly. Po perorálnom podaní je celkový telesný klírens S-karvedilolu približne 2-krát vyšší ako R-karvedilolu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Vek nemá štatisticky významný vplyv na farmakokinetiku karvedilolu u pacientov s hypertenziou.

Pediatrická populácia

Výšetrenia v pediatrickej populácii ukázali, že klírens upravený voči hmotnosti 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 a distribučný objem 3-krát väčší ako u zdravých osôb.

Porucha funkcie obličiek

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

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 u pacientov s renálnou insuficienciou klesá; 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 srdca

V štúdií s 24 japonskými pacientmi so zlyhávaním srdca 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 u japonských pacientov so zlyhávaním srdca významne ovplyvnená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Poškodenie fertility

Keď sa breživým samiciam potkanov podali vysoké dávky karvedilolu (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 -násobok maximálnej dennej dávky u ľudí), pozorovali sa nežiaduce účinky na graviditu a fertilitu (pokles párenia, menší počet žltých teliesok, menej nidácií).

Teratogenita

Štúdie na zvieratách neposkytli žiadny dôkaz teratogénnych účinkov karvedilolu.

Embryotoxicita

Rast a fyzický vývoj plodu boli oneskorené pri dávkach ≥ 60 mg/kg (≥ 30 -násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej u ľudí). Embryotoxicita sa vyskytla (zvýšenie mortality po nidácii embrya), ale nezistili sa deformácie pri potkanoch pri dávkach 200 mg/kg, resp. pri králikoch pri dávkach 75 mg/kg (38 – 100-násobok maximálnej dennej dávky u ľudí). Význam tohto nálezu pre ľudí je nejasný. Okrem toho štúdie na zvieratách ukázali, že karvedilol prechádza placentárnou bariérou, a preto je potrebné u ľudí zvážiť aj možné následky alfa- a beta-blokády u plodu a novorodenca (pozri časť 4.6).

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

HDPE obal a PP uzávery: Uchovávať v pôvodnom obale.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

77/0015/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. januára 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. novembra 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025

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