

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Carvedilol-Teva 6,25 mg
Carvedilol-Teva 12,5 mg
Carvedilol-Teva 25 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Carvedilol-Teva 6,25 mg:
Jedna tableta obsahuje 6,25 mg karvedilolu.

Carvedilol-Teva 12,5 mg:
Jedna tableta obsahuje 12,5 mg karvedilolu.

Carvedilol-Teva 25 mg:
Jedna tableta obsahuje 25 mg karvedilolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 86,25 mg monohydrátu laktózy.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Carvedilol-Teva 6,25 mg:
Bledožlté až žlté, ploché okrúhle tablety s poliacou ryhou na jednej strane a vytlačeným „CVL“ hore a „T2“ dole na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Carvedilol-Teva 12,5 mg:
Mramorované bledotieľavočervené, ploché okrúhle tablety s poliacou ryhou na jednej strane a vytlačeným „CVL“ hore a „T3“ dole na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Carvedilol-Teva 25 mg:
Biele až takmer-biele, okrúhle ploché tablety s deliacou ryhou na jednej strane a vytlačeným „CVL“ v hornej časti a „T4“ v spodnej časti. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Esenciálna hypertenzia.
Chronická stabilná angína pectoris.
Adjuvantná liečba chronického stabilného srdcového zlyhania stredného až ťažkého stupňa.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Esenciálna hypertenzia:

Karvedilol sa používa pri liečbe hypertenzie v monoterapii alebo v kombinácii s inými

antihypertenzívami, zvlášť s tiazidovými diuretikami. Odporúčané dávkovanie je raz denne, odporúčaná maximálna jednorazová dávka je 25 mg a odporúčaná maximálna denná dávka je 50 mg.

Dospelí

Odporúčaná úvodná dávka je 12,5 mg raz denne prvé dva dni.

Potom sa v liečbe pokračuje dávkou 25 mg/deň. V prípade potreby je možné dávku ďalej postupne zvyšovať v dvojtýždenných alebo dlhších intervaloch.

Starší ľudia

Odporúčaná úvodná dávka u hypertenzie je 12,5 mg raz denne. Táto dávka v niektorých prípadoch môže byť dostatočná i pri pokračovacej liečbe.

Pokiaľ je terapeutická odpoveď pri tejto dávke neadekvátne, je možné dávku ďalej postupne zvyšovať v dvojtýždenných alebo dlhších intervaloch.

Chronická stabilná angína pectoris:

Odporúča sa podávanie dvakrát denne.

Dospelí

Úvodná dávka je 12,5 mg dvakrát denne prvé dva dni. Potom sa v liečbe pokračuje dávkou 25 mg dvakrát denne. V prípade potreby možno dávku ďalej postupne zvyšovať v dvojtýždenných alebo dlhších intervaloch až na maximálnu odporúčanú celkovú dennú dávku 100 mg, podávanú oddelene v dvoch jednotlivých dávkach (t.j. dvakrát denne).

Starší ľudia

Odporúčaná úvodná dávka je 12,5 mg dvakrát denne počas dvoch dní. Potom liečba pokračuje dávkou 25 mg dvakrát denne, čo je odporúčaná maximálna denná dávka.

Srdcové zlyhanie:

Karvedilol sa podáva u srdcového zlyhania stredného až ťažkého stupňa ako doplnok ku konvenčnej základnej liečbe diuretikami, ACE inhibítormi, digitálisom a/alebo vazodilatátormi. Najmenej počas štyroch týždňov pred touto terapiou musí byť pacient klinicky stabilný (bez zmien v klasifikácii NYHA (*New York Heart Association*), bez hospitalizácie kvôli srdcovému zlyhaniu) a základná liečba musí byť stabilizovaná. Navyše musí mať pacient zníženú ejekčnú frakciu ľavej komory, srdcová tepová frekvencia musí byť vyššia ako 50/min a systolický krvný tlak vyšší ako 85 mm Hg (pozri 4.3 „Kontraindikácie“).

Úvodná dávka je 3,125 mg dvakrát denne počas dvoch týždňov. Pokiaľ je táto dávka tolerovaná, možno ju pomaly zvyšovať v intervaloch najmenej dvoch týždňov až na dávku 6,25 mg dvakrát denne, potom až na dávku 12,5 mg dvakrát denne a nakoniec až na 25 mg dvakrát denne. Dávka má byť zvýšená až na najvyššiu tolerovateľnú hodnotu.

Odporúčaná maximálna dávka pre pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 85 kg je 25 mg dvakrát denne a pre pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 85 kg je 50 mg dvakrát denne za predpokladu, že nejde o srdcové zlyhanie ťažkého stupňa. Zvýšenie dávky na 50 mg dvakrát denne musí byť opatrné a pod starostlivým lekárskeym dohľadom.

Na začiatku liečby alebo pri zvyšovaní dávky môže dôjsť k prechodnému zhoršeniu príznakov srdcového zlyhania, a to zvlášť u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním a/alebo liečených vysokými dávkami diuretík. Zvyčajne nie je nutné prerušenie liečby, dávka sa však nesmie zvyšovať. Pacienta musí sledovať lekár/kardiológ počas dvoch hodín od zahájenia liečby alebo po zvýšení dávky. Pred každým zvýšením dávky musí byť vyšetrené, či nie sú prítomné prípadné príznaky zhoršenia srdcového zlyhania alebo príznaky nadmernej vazodilatácie (napríklad vyšetrenie renálnych funkcií, telesnej hmotnosti, krvného tlaku, srdcovej frekvencie a rytmu). Zhoršenie srdcového zlyhania alebo retencie tekutín sa lieči zvýšením dávok diuretík. Dávka karvedilolu sa až do stabilizácie pacienta nesmie zvyšovať. Pokiaľ sa objaví bradykardia alebo predĺžené AV vedenie, musí sa najprv vyšetriť hladina digoxínu. Niekedy je nutné znížiť dávku karvedilolu alebo dočasne vysadiť celú liečbu. Dokonca i v takýchto prípadoch možno často úspešne pokračovať v titrácii dávky karvedilolu.

Počas titrácie dávky sa musia pravidelne sledovať renálne funkcie, trombocyty a glukóza (pre prípad výskytu inzulín dependentného diabetes mellitus (IDDM) a/alebo inzulín non-dependentného diabetes mellitus (NIDDM)). Po dokončení titrácie dávky je však možné frekvenciu sledovania znížiť.

Pokiaľ bol karvedilol vysadený viac ako dva týždne, musí sa liečba opäť zahájiť dávkou 3,125 mg dvakrát denne a dávku zvyšovať postupne podľa vyššie uvedených odporúčaní.

Porucha funkcie obličiek

Dávka musí byť stanovená individuálne pre každého pacienta, farmakokinetické (FK) štúdie však nedokázali nutnosť úpravy dávky karvedilolu u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Karvedilol je kontraindikovaný u pacientov s klinicky prejavovým poškodením pečene (pozri časti 4.3 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť karvedilolu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. Karvedilol sa preto neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov (pozri tiež časť 5.2).

Starší ľudia

Starší ľudia môžu byť na účinky karvedilolu viac citliví a musia byť sledovaní starostlivejšie.

Rovnako ako u ostatných beta-blokátorov, vysadenie karvedilolu musí byť postupné a to zvlášť u pacientov trpiacich ischemickou chorobou srdca (pozri 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa musia zapíjať dostatočným množstvom tekutiny. Tablety nie je potrebné užívať s jedlom. Odporúča sa však, aby pacienti so srdcovým zlyhaním užívali karvedilol spolu s jedlom, aby sa jeho absorpcia spomalila a riziko ortostatickej hypotenzie sa znížilo.

4.3. Kontraindikácie

- Nestabilné/dekompenzované srdcové zlyhávanie.
- Klinicky sa prejavujúca porucha funkcie pečene.
- Bronchiálna astma alebo iné respiračné ochorenia s bronchospastickou zložkou (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc – CHOCHP).
- Akútna pľúcna embólia
- Prinzmetalova angína
- Pľúcne srdce
- Neliečený feochromocytóm
- AV blok II. alebo III. stupňa (pokiaľ nie je na mieste trvalý kardiostimulátor).
- Ťažká bradykardia (< 50/min).
- Sick sinus syndróm (vrátane sinoatriálneho bloku).
- Kardiogénny šok
- Ťažká hypotenzia (systolický krvný tlak nižší ako 85 mm Hg).
- Precitlivenosť na účinnú látku alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Metabolická acidóza.
- Súbežná intravenózna liečba verapamilom alebo diltiazemom alebo inými antiarytmikami (pozri 4.5).
- Súbežná liečba inhibítormi MAO (s výnimkou inhibítorov MAO-B).
- Dojčenie.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia pri pacientoch s chronickým srdcovým zlyhaním

Pacientom s chronickým srdcovým zlyhaním sa má karvedilol podávať ako doplnok k liečbe diuretikami, ACE inhibítormi, digitálisom a/alebo vazodilatátormi. Liečba musí byť zahájená pod lekárske dohľadom počas hospitalizácie. Liečbu možno zahájiť len v prípade, že je pacient stabilizovaný na konvenčnej základnej liečbe najmenej počas 4 týždňov. Pacienti s ťažkým srdcovým zlyhaním (NYHA $\geq$ III), depléciou solí a objemovou depléciou (napríklad pri vysokých dávkach diuretík), starší pacienti ($\geq$ 70 rokov) alebo pacienti s nízkym bazálnym krvným tlakom musia byť sledovaní počas približne 2 hodín od podania prvej dávky alebo od zvýšenia dávky, pretože sa u nich môže objaviť hypotenzia. Hypotenzia spôsobená nadmernou vazodilatáciou sa spočiatku lieči znížením dávky diuretika. Pokiaľ príznaky pretrvávajú, zníži sa dávka ACE inhibítora. Na začiatku liečby alebo pri titrácii karvedilolu na vyššie dávky sa môže zhoršiť srdcové zlyhanie alebo sa môže objaviť retencia tekutín. V takýchto prípadoch má byť zvýšená dávka diuretika a dávka karvedilolu sa nemá zvyšovať až kým sa neobnoví klinická stabilita. Niekedy môže byť potrebné znížiť dávku karvedilolu alebo dávku tohto liečiva vysadiť. Vzhľadom na negatívny vplyv na atrioventrikulárne (AV) vedenie sa má karvedilol používať opatrne u pacientov s AV blokom 1. stupňa. U pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním liečených digitalisom, sa má karvedilol podávať s opatrnosťou, pretože oba digitalis aj karvedilol predlžujú čas AV vedenia (pozri časť 4.5 Interakcie s inými liekmi a iné interakcie).

Funkcia obličiek pri kongestívnom zlyhaní srdca

Počas liečby karvedilolom bolo pozorované reverzibilné zhoršenie funkcie obličiek u pacientov so srdcovým zlyhaním a nízkym krvným tlakom (systolický krvný tlak $<$ 100 mm Hg), ischemickou chorobou srdca a difúznym cievny ochorením a/alebo preexistujúcou renálnou insuficienciou. U pacientov so srdcovým zlyhaním s uvedenými rizikovými faktormi musia byť počas titrácie dávky karvedilolu monitorované renálne funkcie. Pokiaľ dôjde k významnému zhoršeniu renálnych funkcií, musí sa dávka karvedilolu znížiť alebo liečba ukončiť.

Dysfunkcia ľavej komory po akútnom infarkte myokardu

Pred začatím liečby karvedilolom, musí byť pacient klinicky stabilizovaný, musí mať podaný ACE inhibítor po dobu najmenej predchádzajúcich 48 hodín a dávka inhibítora ACE by mala byť stabilná minimálne po dobu predchádzajúcich 24 hodín.

Karvedilol sa musí používať opatrne u pacientov s nestabilnou angínou pectoris, keďže s použitím pri tomto ochorení sú len obmedzené klinické skúsenosti.

Chronická obštrukčná choroba pľúc

U pacientov s tendenciou k bronchospazmu, môže dôjsť k respiračnej tiesni v dôsledku možného zvýšenia odporu dýchacích ciest.

Pacienti s respiračnými ochoreniami s bronchospastickou zložkou sa preto nesmú liečiť karvedilolom (pozri časť 4.3).

Cukrovka

Karvedilol môže maskovať alebo zmierniť skoré subjektívne i objektívne príznaky akútnej hypoglykémie. V súvislosti s užívaním karvedilolu môže niekedy dôjsť k dekompenzácií u pacientov s diabetes mellitus a srdcovým zlyhaním. Preto je nutné u diabetikov, ktorým sa podáva karvedilol, pravidelne merať hladinu glukózy v krvi, zvlášť počas titrácie dávky, a podľa potreby upraviť antidiabetickú medicínu (pozri 4.5 Liekové a iné interakcie). Hladiny glukózy v krvi sa taktiež musia starostlivo sledovať po dlhšom hladovaní.

Beta-blokátory môžu zvyšovať inzulínovú rezistenciu a maskovať príznaky hypoglykémie. Mnohé štúdie však preukázali, že vazodilatačné beta-blokátory, ako je karvedilol, majú priaznivejší vplyv na glukózový a lipidový profil.

Hypertyreóza

Karvedilol môže maskovať príznaky (symptómy) hypertyreózy.

Bradykardia

Karvedilol môže spôsobiť bradykardiu. Pokiaľ je srdcová frekvencia menšia ako 55 tepov za minútu musí sa dávka karvedilolu znížiť.

Súbežné užívanie blokátorov kalciových kanálov

Pri podávaní karvedilolu súbežne s blokátormi kalciových kanálov, ako je verapamil a diltiazem, alebo s inými antiarytmikami, zvlášť s amiodarónom, musí sa starostlivo sledovať krvný tlak a EKG.

Pri súbežnom podávaní cimetidínu musí byť zachovaná opatrnosť, pretože účinky karvedilolu môžu byť zvýšené (pozri 4.5 „Liekové a iné interakcie“).

Kontaktné šošovky

Osoby používajúce kontaktné šošovky musia byť upozornené na možnosť zníženej sekrécie slz.

Precitlivenosť

Pri podávaní karvedilolu pacientom so závažnými reakciami z precitlivenosti v anamnéze a pacientom podstupujúcim desenzibilizáciu sa musí postupovať opatrne, pretože beta-blokátory môžu zvyšovať citlivosť na alergény i závažnosť anafylaktických reakcií.

Riziko anafylaktickej reakcie

Počas užívania beta-blokátorov môžu byť pacienti s anamnézou závažných anafylaktických reakcií na rôzne alergény citlivejší na opakovanú expozíciu, či už náhodnú, diagnostickú alebo terapeutickú. Takíto pacienti nemusia reagovať na obvyklé dávky adrenalínu používané na liečbu alergických reakcií.

Závažné kožné reakcie

Veľmi zriedkavé prípady závažných kožných reakcií, ako je toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), boli hlásené počas liečby karvedilolom (pozri tiež časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa vyskytnú závažné kožné reakcie pravdepodobne súvisiace s karvedilolom, sa má liečba karvedilolom trvalo ukončiť.

Psoriáza

Rovnako je nutná opatrnosť pri predpisovaní beta-blokátorov pacientom s psoriázou, pretože môže dôjsť k zhoršeniu kožných reakcií. Pacienti s anamnézou psoriázy spojenej s liečbou beta-blokátormi by mali karvedilol užívať len po zvážení rizika/prínosu.

Periférne cievne ochorenia a Raynaudov fenomén

U pacientov s ochorením periférnych ciev sa musí pri použití karvedilolu postupovať opatrne, pretože beta-blokátory môžu príznaky týchto ochorení zhoršovať. Rovnako to platí pre pacientov s Raynaudovým syndrómom, u ktorých môže dôjsť k exacerbácii alebo k zhoršeniu príznakov.

Hypertenzia

Pri esenciálnej hypertenzii sa môže karvedilol používať samostatne alebo v kombinácii s inými antihypertenzívami, najmä s tiazidovými diuretikami. Ak už prebieha (pred)liečba diuretikom, odporúča sa túto liečbu, ak je to možné, krátkodobo prerušiť pred začiatkom liečby karvedilolom, aby sa zabránilo nadmernému poklesu krvného tlaku.

Pretože klinické skúsenosti sú obmedzené, karvedilol sa nesmie podávať pacientom s labilnou alebo sekundárnou hypertenziou, ortostázou, akútnymi zápalovými ochoreniami srdca, hemodynamicky relevantnou obštrukciou srdcových chlopní alebo výtokového traktu, ochorením periférnych ciev terminálneho stupňa a pri súbežnej liečbe antagonistami α_1 - receptorov alebo agonistami α_2 - receptorov.

Feochromocytóm

U pacientov s feochromocytómom musí byť pred podaním ktoréhokoľvek beta-blokátora zahájená liečba alfablokátormi. Napriek tomu, že je karvedilol blokátorom alfa i beta receptorov, s jeho podávaním u tohto ochorenia nie je dostatok skúseností a u týchto pacientov je nutná opatrnosť.

Prinzmetalova (variantná) angína

Neselektívne beta-blokátory môžu vyvolať bolesť na hrudníku u pacientov s Prinzmetalovou variantnou angínou pectoris. Nie sú žiadne klinické skúsenosti s karvedilolom u týchto pacientov, avšak alfa blokujúce účinky karvedilolu môžu týmto negatívnym príznakom predchádzať. Karvedilol je kontraindikovaný u pacientov s potvrdenou Prinzmetalovou angínou (pozri časť 4.3). U pacientov s podozrením na Prinzmetalovu variantnú angínu pectoris je potrebná zvýšená opatrnosť.

Anestézia a väčšie chirurgické zákroky

Beta-blokátory znižujú riziko arytmií pri anestézii, zároveň sa však zvyšuje riziko hypotenzie. Opatrnosť je potrebná u pacientov podstupujúcich zákrok všeobecnej chirurgie, kvôli synergickému negatívne inotropnému účinku karvedilolu a anestetík. Nové štúdie však svedčia v prospech podávania beta-blokátorov ako prevencie perioperačnej kardiálnej morbidity a na zníženie incidencie kardiovaskulárnych komplikácií.

Abstinenčný syndróm

Rovnako ako iné beta-blokátory, karvedilol sa nesmie vysadiť náhle, a to zvlášť u pacientov s ischemickou chorobou srdca. Liečba karvedilolom musí byť ukončená postupne počas dvoch týždňov, napríklad znížením dennej dávky o polovicu každé tri dni. V prípade potreby sa zároveň musí zahájiť náhradná liečba, ktorá zabráni exacerbácii angíny pectoris.

Pediatrická populácia

Karvedilol sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov z dôvodu nedostatočných údajov o bezpečnosti.

Starší pacienti

Starší pacienti môžu byť na karvedilol citlivejší a musia byť starostlivo monitorovaní. Rovnako ako pri iných beta-blokátoroch, karvedilol sa má vysadzovať postupne, najmä u pacientov s koronárnym ochorením.

Porucha funkcie obličiek

Autoregulačné zásobovanie obličiek krvou je počas chronickej liečby karvedilolom zachované a glomerulárna filtrácia zostáva nezmenená. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava odporúčanej dávky karvedilolu (pozri časť 4.2).

Pomocná látka

Laktóza

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Karvedilol je substrátom, ako aj inhibítorom P-glykoproteínu. Preto biologická dostupnosť liekov transportovaných P-glykoproteínom môže byť zvýšená pri súbežnom podávaní s karvedilolom. Okrem toho, môže byť biologická dostupnosť karvedilolu ovplyvnená induktormi alebo inhibítormi P-glykoproteínu.

Inhibítory rovnako ako induktory CYP2D6 a CYP2C9 môžu zmeniť systémový a/alebo presystémový metabolizmus karvedilolu stereoselektívne, čo vedie k zvýšeniu alebo zníženiu plazmatických koncentrácií R a S-karvedilolu. Niektoré príklady pozorované u pacientov alebo zdravých jedincov sú uvedené nižšie, avšak zoznam nie je úplný.

Digoxín. U pacientov s hypertenziou sa v súvislosti so súbežným podávaním karvedilolu a digoxínu pozoroval vzostup koncentrácií digoxínu v ustálenom stave do 20 % a digitoxínu približne o 13 %. Obe látky, digoxín a karvedilol spomaľujú AV prevod. Pri zahájení, vysadení alebo úprave liečby karvedilolom je treba vo zvýšenej miere monitorovať koncentrácie digoxínu v plazme.

Rifampicín. V štúdii, uskutočnenej za účasti 12 zdravých jedincov, podanie rifampicínu znížilo plazmatické hladiny karvedilolu približne o 70 %, s najväčšou pravdepodobnosťou indukciou P-glykoproteínu, ktorá viedla k zníženiu črevnej absorpcie karvedilolu.

Cyklosporín a takrolimus. Dve štúdie u pacientov po transplantácii obličiek a srdca, užívajúcich cyklosporín perorálne preukázali zvýšenie koncentrácií cyklosporínu v plazme po začatí liečby karvedilolom. Dávka cyklosporínu musela byť znížená u približne 30 % pacientov, aby koncentrácia cyklosporínu mohla byť zachovaná v terapeutickom rozmedzí, zatiaľ čo vo ostatných prípadoch nebola potrebná žiadna úprava dávky. V priemere, u týchto pacientov, bola dávka cyklosporínu znížená o 20 %. Vzhľadom k širokej variabilite v potrebnej úprave dávky sa odporúča aby koncentrácia cyklosporínu bola starostlivo sledovaná po začatí liečby karvedilolom a dávka cyklosporínu bola upravená podľa potreby.

Pri intravenózne podávanom cyklosporíne sa nepredpokladá interakcia s karvedilolom. Okrem toho existujú náznaky, že do metabolizmu karvedilolu je zapojený enzým CYP3A4. Keďže takrolimus je substrátom P-glykoproteínu a CYP3A4, jeho farmakokinetika môže byť ovplyvnená karvedilolom prostredníctvom týchto mechanizmov interakcie.

Amiodarón. U pacientov so srdcovým zlyhaním amiodarón znížil klírens S-karvedilolu pravdepodobne prostredníctvom inhibície CYP2C9. Priemerná plazmatická koncentrácia R-karvedilolu nebola zmenená. V dôsledku toho je tu potenciálne riziko zvýšenej β -blokády, spôsobené navýšením plazmatickej koncentrácie S-karvedilolom.

Fluoxetín. V randomizovanej, skríženej štúdii u 10 pacientov so srdcovým zlyhaním súbežné podávanie fluoxetínu, silný inhibítor CYP2D6, viedlo k stereoselektívnej inhibícii metabolizmu karvedilolu s 77 % nárastom priemernej R (+) enantioméru AUC. Avšak nebol pozorovaný rozdiel v nežiaducich účinkoch, hodnotách krvného tlaku alebo srdcovej frekvencie medzi dvomi skupinami.

Cimetidín. Cimetidín zvýšil AUC približne o 30 %, ale nespôsobil žiadne zmeny v C_{max} . Starostlivosť môže byť vyžadovaná u pacientov užívajúcich inhibítory oxidáz so zmiešanou funkciou napr. cimetidín, nakoľko sérové hladiny karvedilolu sa môžu zvýšiť. Avšak, vzhľadom na relatívne malý vplyv na hladinu liečiv cimetidínu a karvedilolu, pravdepodobnosť výskytu akýchkoľvek klinicky významných interakcií je minimálna.

Alkohol: Súbežné užívanie alkoholu môže ovplyvniť antihypertenzný účinok karvedilolu a spôsobiť rôzne nežiaduce reakcie. Konzumácia alkoholu má akútny hypotenzný účinok, ktorý môže zosilniť antihypertenzný účinok karvedilolu. Keďže karvedilol je slabo rozpustný vo vode, ale dobre sa rozpúšťa v etanole, prítomnosť alkoholu môže ovplyvniť rýchlosť a/alebo rozsah črevnej absorpcie karvedilolu zvýšením jeho rozpustnosti. Bolo tiež preukázané, že karvedilol je čiastočne metabolizovaný enzýmom CYP2E1, o ktorom je známe, že je indukovaný aj inhibovaný alkoholom.

Grepová šťava: Konzumácia jednorazovej dávky 300 ml grepovej šťavy viedla k 1,2-násobnému zvýšeniu AUC karvedilolu v porovnaní s vodou. Hoci klinický význam tohto pozorovania nie je jasný, odporúča sa, aby pacienti nekonzumovali grepovú šťavu súbežne s karvedilolom, aspoň kým sa nedosiahne stabilný vzťah medzi dávkou a účinkom.

Farmakodynamické interakcie

Látky ovplyvňujúce katecholamíny. Súbežná liečba rezerpínom, guanetidínom, metyldopou, guanfacínom a inhibítormi monoamínoxidázy môže viesť k ďalšiemu zníženiu tepovej frekvencie. U pacientov majú byť starostlivo sledované príznaky hypotenzie a/alebo závažnej bradykardie.

Dihydropyridíny. Keďže boli hlásené srdcové zlyhanie a závažná hypotenzia podanie dihydropyridínu a karvedilolu má prebiehať pod prísny dohľadom.

Nitráty. Zvýšené hypotenzívne účinky.

Ostatné antihypertenzíva. Karvedilol môže potenciovat' účinky iných súbežne podávaných antihypertenzív (napr. antagonistov α_1 receptorov) a liekov s antihypertenzívnymi nežiaducimi účinkami ako barbituráty, fenotiazíny, tricyklické antidepresíva, vazodilatancia a alkohol.

Klonidín. Súbežné podanie klonidínu s látkami blokujúcimi beta receptory môže potenciovat' účinky na krvný tlak a na zníženie tepovej frekvencie. Keď sa ukončuje súčasná liečba s látkami blokujúcimi beta receptory a klonidínom, ako prvý treba vysadiť beta-blokátor. Terapia klonidínom môže byť vtedy prerušená o niekoľko dní neskôr postupným znižovaním dávkovania.

Blokátory kalciových kanálov alebo iné antiarytmiká: (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“). Boli hlásené ojedinelé prípady poruchy prevodu (zriedkavo s ohrozením hemodynamiky) v prípade súbežného perorálneho užívania karvedilolu a perorálneho užívania diltiazem verapamilu a/alebo amiodarónu. Rovnako ako pri ostatných beta-blokátoroch, EKG a krvný tlak majú byť starostlivo monitorované, ak sú súbežne podávané blokátory kalciových kanálov – verapamilového a diltiazemového typu vzhľadom na riziko poruchy AV prevodu alebo vzhľadom na riziko srdcového zlyhania (synergický efekt). Starostlivé monitorovanie sa má uskutočniť v prípade súbežného podávania karvedilolu a amiodarónovej terapie (perorálne) alebo antiarytmikami I. triedy. Bradykardia, zástava srdca a fibrilácia komôr boli zaznamenané krátko po začatí liečby beta-blokátormi u pacientov užívajúcich amiodarón. V prípade súbežnej intravenózneho terapie antiarytmík triedy Ia alebo Ic. existuje riziko srdcového zlyhania.

Antidiabetiká vrátane inzulínu. Účinok inzulínu a perorálnych antidiabetík, znižujúcich hladinu cukru v krvi môže byť zosilnený. Symptómy hypoglykémie môžu byť maskované alebo oslabené (zvlášť tachykardia). U pacientov, používajúcich inzulín alebo perorálne antidiabetiká je nutné pravidelné monitorovanie.

Anestetiká. Pri anestézii sa odporúča starostlivé monitorovanie životných funkcií vzhľadom na synergické negatívne inotropné a hypotenzné účinky karvedilolu a anestetík (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

NSAID, estrogény a kortikosteroidy. Antihypertenzívny účinok karvedilolu sa znižuje v dôsledku retencie vody a sodíka. Súbežne podávanie nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) a beta-adrenergických blokátorov môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku a ťažšej kontrole krvného tlaku.

Sympatomimetiká s alfa-mimetickými a beta-mimetickými účinkami. Riziko hypertenzie a nadmernej bradykardie. Ne-kardioselektívne beta-blokátory sú v rozpore s bronchodilatačnými účinkami beta-agonistov. Odporúča sa starostlivé monitorovanie pacientov.

Ergotamín. Zvýšená vazokonstrikcia.

Neuromuskulárne blokátory. Zvýšenie neuromuskulárneho bloku.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú dostatočné klinické skúsenosti s karvedilolom u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Použitie karvedilolu sa neodporúča počas tehotenstva a dojčenia, ak potenciálny prínos pre matku nepreváži potenciálne riziko pre plod/novorodenca. Potenciálne riziko pre človeka nie je známe.

Beta-blokátory znižujú prietok krvi placentou, čo môže spôsobiť odumretie plodu v maternici, potraty a predčasné pôrody. Navyše sa u plodov a novorodencov môžu vyskytovať nežiaduce účinky (zvlášť hypoglykémia, bradykardia). U novorodencov v popôrodnom období by mohlo existovať zvýšené riziko srdcových a pľúcnych komplikácií.

Liečba musí byť ukončená 72-48 hodín pred očakávaným pôrodom. Pokiaľ to nie je možné, musí byť novorodenec sledovaný prvé 48-72 dni jeho života.

Dojčenie

Karvedilol je lipofilný a podľa výsledkov štúdií na zvieratách v období laktácie sa karvedilol a jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Karvedilol je kontraindikovaný počas dojčenia. V prípade liečby karvedilolom sa preto musí dojčenie ukončiť.

4.7. Ovpľyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli vykonané žiadne štúdie so zameraním na účinky karvedilolu na spôsobilosť pacientov riadiť a obsluhovať stroje. Vzhľadom na individuálne variabilnú reakciu (napr. závraty, únava), schopnosť viesť motorové vozidlá, obsluhovať stroje alebo pracovať bez pevnej opory môže byť znížená. To platí najmä na začiatku liečby, po zvýšení dávky, pri zmene produktov a v kombinácii s alkoholom.

4.8. Nežiaduce účinky

(a) Zhrnutie bezpečnostného profilu

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov nie je závislá od dávky, s výnimkou závratov, porúch videnia, bradykardie a zhoršenie srdcového zlyhávania .

(b) Prehľadný zoznam nežiaducich účinkov

Riziko väčšiny nežiaducich účinkov spojených s karvedilolom je podobné pri všetkých indikáciách. Výnimky sú opísané v odseku (c).

Kategórie podľa frekvencie výskytu sú nasledujúce:

Veľmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé	< 1/10 000
Neznáme	nedá sa odhadnúť z dostupných údajov.

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
	trombocytopénia	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	
Psychické poruchy	depresia, sklúčenosť	časté
	poruchy spánku	menej časté
	nočné mory	menej časté
	halucinácie	menej časté
	zmätenie	menej časté
	psychóza	veľmi zriedkavé

Poruchy nervového systému	mierne závraty	veľmi časté
	bolesť 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	zlyhávajúce 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
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	časté
	pľúcny edém	časté
	astma u predisponovaných pacientov	časté
	upchaný nos	zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	časté
	hnačka	časté
	vracanie	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
	závažné kožné reakcie (napr. erythema multiforme, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza)	zriedkavé
	alopécia	neznáme
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 cievnyim ochorením a/alebo poruchou funkcie obličiek	časté
	poruchy mikcie	zriedkavé
	močová inkontinencia u žien	veľmi zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektilná dysfunkcia	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia (vrátane únavy)	veľmi časté
	edém	časté
	bolesť	časté

(c) Popis vybraných nežiaducich účinkov

Závraty, mdloby, bolesti hlavy a slabosť, sú zvyčajne mierne a sú pravdepodobnejšie na začiatku liečby.

U pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, počas zvýšenia dávky karvedilolu môže dôjsť k zhoršeniu srdcového zlyhania a zadržiavaniu tekutín (pozri časť 4.4).

Srdcové zlyhanie je často hláseným nežiaducim účinkom pri pacientoch po podaní placeba ako aj karvedilolu (14,5 % a 15,4 % respektíve, u pacientov s dysfunkciou ľavej komory po akútnom infarkte myokardu).

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

Ako skupina blokátory beta-adrenergických receptorov môžu zapríčiniť, aby sa latentná cukrovka stala manifestnou, zhoršil sa manifestný diabetes a bola potlačená regulácia glukózy v krvi. Karvedilol môže spôsobiť močovú inkontinenciu u žien, ktorá ustúpi po ukončení liečby.

Zástava sinoatriálneho uzla u predisponovaných pacientov (napr. u starších pacientov alebo pacientov s existujúcou bradykardiou, dysfunkciou sinoatriálneho uzla alebo atrioventrikulárnym blokom)

Hyperhidróza

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

Subjektívne a objektívne príznaky

Predávkovanie môže spôsobiť závažnú hypotenziu, bradykardiu, srdcové zlyhanie, kardiogénny šok, zástavu sinoatriálneho uzla a zástavu srdca. Môžu sa tiež vyskytnúť respiračné problémy, bronchospazmus, dávanie, poruchy vedomia a generalizované záchvaty.

Liečba

Okrem obvyklej podpornej liečby musia byť monitorované životné parametre a v prípade potreby je nutná ich korekcia na jednotke intenzívnej starostlivosti a v niektorých prípadoch môže byť potrebná mechanická ventilácia.

Absorpcia karvedilolu v gastrointestinálnom trakte môže byť obmedzená výplachom žalúdka, podaním aktívneho uhlia a použitím laxatíva.

Pacientov je potrebné uložiť do polohy na chrbte. Medzi protiopatrenia patria:

- pri bradykardii:
atropín 0,5 mg až 2 mg i.v.; pri bradykardii nereagujúcej na liečbu je potrebné použiť kardiostimulátor.
- pri hypotenzii alebo šoku:
náhrada plazmy a v prípade potreby podanie sympatomimetík.

Beta-blokujúci účinok karvedilolu je možné znížiť alebo dokonca potlačiť pomalým i.v. podaním sympatomimetík upravených podľa telesnej hmotnosti, ako sú izoprenalín, dobutamín, orciprenalín alebo adrenalin. Ak je potrebný pozitívny inotropný účinok, je možné zvážiť podanie inhibítora

fosfodiesterázy, ako je milrinón. V prípade potreby je možné podať glukagón (1 mg až 10 mg i.v.), prípadne pokračovať kontinuálnou infúziou 2 mg až 5 mg/hod.

Ak klinický obraz intoxikácie naznačuje periférnu vazodilatáciu, je potrebné podať norfenefrín alebo norepinefrín s kontinuálnym monitorovaním cirkulácie.

Pri bronchospazme je možné podať beta-sympatomimetiká (inhaláciou alebo i.v. pri nedostatočnom účinku), prípadne aminofylín i.v. formou pomalej injekcie alebo infúzie.

Pri výskyte záchvatov sa odporúča pomalé i.v. podanie diazepamu alebo klonazepamu.

Dôležité upozornenie: Pri závažnej intoxikácii s príznakmi šoku je potrebné pokračovať v podávaní protiopatrení dostatočne dlhý čas, pretože sa predpokladá predĺženie eliminačného polčasu a redistribúcia karvedilolu z hlbších kompartmentov. Trvanie liečby protiopatreniami závisí od závažnosti predávkovania. Liečba má pokračovať až do stabilizácie pacienta. Karvedilol sa neeliminuje dialýzou, pravdepodobne z dôvodu vysokej väzby na plazmatické bielkoviny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Alfa a beta-blokátory, ATC kód: C07AG02

Mechanizmus účinku

Karvedilol je racemát dvoch stereoizomérov, R- a S-karvedilolu, s kombinovanými α - a β -blokujúcimi vlastnosťami v terapeutickom dávkovacom rozmedzí. S-enantiomér kompetitívne a neselektívne inhibuje beta-adrenergické receptory, zatiaľ čo oba enantioméry majú rovnaké špecifické blokujúce vlastnosti voči alfa1-adrenergickým receptorom. Karvedilol má negatívne chrono-, dromo-, bathmo- a inotropné účinky na srdce. Pri vysokých koncentráciách má karvedilol slabý až stredne silný blokujúci účinok na kalciové kanály. Nemá vnútornú sympatomimetickú aktivitu a (podobne ako propranolol) má membránovo stabilizačné vlastnosti.

Farmakodynamické účinky

Okrem kardiovaskulárnych účinkov spôsobených blokádou beta-adrenergických receptorov, ktoré sú podrobnejšie opísané nižšie, karvedilol tiež znižuje periférnu vaskulárnu rezistenciu selektívnou blokádou alfa1-adrenergických receptorov. Jeho blokujúci účinok na kalciové kanály môže zvýšiť prietok krvi v určitých cievnych oblastiach, napr. v kožnej cirkulácii. Prostredníctvom beta-blokujúceho účinku karvedilol potláča systém renín-angiotenzín-aldosterón, čím znižuje uvoľňovanie renínu a tým znižuje výskyt retencie tekutín. Zmierňuje hypertenzný účinok fenylefrínu (agonista alfa1-adrenergických receptorov), ale nie účinok angiotenzínu II. Karvedilol má orgánovo protektívne účinky, ktoré sú pravdepodobne aspoň čiastočne spôsobené jeho blokádou adrenergických receptorov. V spojení oboch enantiomérov má silné antioxidačné vlastnosti a pôsobí ako lapač reaktívnych kyslíkových radikálov. Klinické štúdie preukázali zníženie oxidačného stresu počas chronickej liečby karvedilolom na základe merania rôznych markerov. Okrem toho má antiproliferatívne účinky na hladké svalové bunky ľudských ciev. Počas liečby karvedilolom sa udržiava normálny pomer HDL-LDL cholesterolu. U pacientov s hypertenziou a dyslipidémiou bol preukázaný pozitívny vplyv na lipidový profil.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické štúdie preukázali nasledovné výsledky pre karvedilol:

Hypertenzia

Karvedilol znižuje krvný tlak u pacientov s hypertenziou kombináciou beta-blokády a vazodilatácie sprostredkovanej alfa1-receptormi. Antihypertenzný účinok nie je sprevádzaný zvýšením celkového periférneho odporu a periférny prietok krvi zostáva zachovaný. Srdcová frekvencia je mierne znížená. Perfúzia obličiek a ich funkcia zostávajú zvyčajne nezmenené. Karvedilol zachováva systolický objem a znižuje celkový periférny odpor.

U pacientov s hypertenziou karvedilol spôsobuje zvýšenie plazmatickej koncentrácie noradrenalinu.

Ischemická choroba srdca

U pacientov s ischemickou chorobou srdca má karvedilol antiischemický a antianginózný účinok, vrátane dlhodobej liečby. Štúdie akútneho hemodynamického účinku preukázali zníženie preloadu (tlak v pľúcnej tepne a kapilárny tlak) a afterloadu (periférny odpor).

Chronické srdcové zlyhávanie

U pacientov s ischemickým alebo neischemickým chronickým srdcovým zlyhávaním karvedilol významne znížil mortalitu a počet hospitalizácií, zlepšil symptómy a funkciu ľavej komory. Účinok karvedilolu je závislý od dávky.

V rozsiahlej, medzinárodnej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej štúdií mortality (COPERNICUS) bolo randomizovaných 2 289 pacientov s ťažkým stabilným chronickým ischemickým alebo neischemickým srdcovým zlyhávaním, ktorí už dostávali optimálnu štandardnú liečbu (napr. diuretiká, ACE inhibítory, v prípade potreby digitalis a/alebo vazodilatanciá), do skupiny karvedilolu (1 156 pacientov) alebo placeba (1 133 pacientov). Pacienti mali systolickú dysfunkciu ľavej komory s priemernou ejekčnou frakciou < 20 %. Celková mortalita upravená na 1 rok bola 12,8 % v skupine karvedilolu, čo bolo o 35 % menej ako v skupine placeba (19,7 %, $p = 0,00013$). Výhoda liečby karvedilolom z hľadiska prežitia bola konzistentná vo všetkých skúmaných subpopuláciách, vrátane pacientov s vysokým rizikom ($EF < 20$ %, častá rehospitalizácia). V skupine karvedilolu zomrelo o 41 % menej pacientov na náhlu srdcovú smrť ako v skupine placeba (5,3 % vs. 8,9 %).

Kombinované sekundárne koncové ukazovatele – mortalita alebo hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie (zníženie o 31 %), mortalita alebo hospitalizácia pre kardiovaskulárne príčiny (zníženie o 27 %) a celková mortalita alebo hospitalizácia (zníženie o 24 %) – boli všetky významne nižšie v skupine karvedilolu ako v skupine placeba ($p \leq 0,00004$ vo všetkých prípadoch).

Výskyt závažných nežiaducich reakcií počas štúdie bol nižší v skupine karvedilolu ako v skupine placeba (39 % vs. 45,4 %). Vráťane titračnej fázy nedošlo v skupine karvedilolu k zhoršeniu srdcového zlyhávania v porovnaní so skupinou placeba.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť karvedilolu u detí a dospievajúcich nebola stanovená z dôvodu obmedzeného počtu a rozsahu štúdií. Dostupné štúdie sa zameriavali na liečbu pediatrického srdcového zlyhávania, ktoré sa však od ochorenia u dospelých líši svojimi charakteristikami aj etiológiou. Hoci predbežné pozorovacie štúdie, vrátane štúdií srdcového zlyhávania ako dôsledku svalovej dystrofie, naznačujú možné pozitívne účinky karvedilolu, výsledky randomizovaných kontrolovaných štúdií sú rozporuplné a nepresvedčivé.

Bezpečnostné údaje z týchto štúdií ukazujú, že výskyt nežiaducich účinkov bol vo všeobecnosti porovnateľný medzi skupinami liečenými karvedilolom a kontrolnými skupinami. Avšak vzhľadom na malý počet účastníkov v porovnaní so štúdiami u dospelých a všeobecnú absenciu optimálneho dávkovacieho režimu pre deti a dospievajúcich sú dostupné údaje nedostatočné na stanovenie bezpečnostného profilu karvedilolu v pediatrickej populácii. Použitie karvedilolu u pediatrických pacientov preto predstavuje bezpečnostné riziko a nie je odporúčané z dôvodu nedostatku relevantných údajov o prínose a rizikách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po užití kapsuly s obsahom 25 mg karvedilolu sa u zdravých jedincov dosiahne maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) približne 21 $\mu\text{g/l}$ približne za 1,5 hodiny (t_{max}). Po perorálnom podaní karvedilol podlieha výraznému efektu prvého prechodu pečeňou, čo vedie k absolútnej biologickej dostupnosti približne u 25 % mužov. Karvedilol je racemát, pričom S-enantiomér má absolútnu biologickú dostupnosť 15 % a zdá sa, že sa metabolizuje rýchlejšie ako R-enantiomér, ktorý má biologickú dostupnosť 31 %. Maximálne plazmatické koncentrácie R-karvedilolu sú približne dvojnásobné oproti S-karvedilolu.

In vitro štúdie preukázali, že karvedilol je substrátom intestinálneho transportéra P-glykoproteínu. Úloha P-glykoproteínu v distribúcii karvedilolu bola potvrdená aj *in vivo* u zdravých jedincov.

Distribúcia

Karvedilol je vysoko lipofilný a približne 95 % sa viaže na plazmatické bielkoviny. Distribučný objem je medzi 1,5 až 2 l/kg. U pacientov s cirhózou pečene je distribučný objem zvýšený.

Biotransformácia

U ľudí sa karvedilol takmer úplne metabolizuje oxidáciou a konjugáciou v pečeni na rôzne metabolity, ktoré sa primárne vylučujú žľou. Enterohepatálna cirkulácia bola preukázaná u zvierat.

Demetyláciou a hydroxyláciou na fenolovom kruhu vznikajú 3 aktívne metabolity s beta-blokujúcimi vlastnosťami. Predklinické štúdie ukázali, že účinok 4'-hydroxyfenolového metabolitu je približne 13-násobne silnejší ako účinok karvedilolu. V porovnaní s karvedilolom majú tieto 3 aktívne metabolity len mierny vazodilatačný účinok. Ich koncentrácie u ľudí sú približne 10-násobne nižšie ako koncentrácia materskej látky. Dva hydroxykarbazolové metabolity karvedilolu sú extrémne silné antioxidanty, s účinkom 30- až 80-násobne silnejším ako karvedilol.

Vazodilatačný účinok môže byť zosilnený u pomalých metabolizátorov.

Farmakokinetické štúdie u ľudí preukázali, že oxidatívny metabolizmus karvedilolu je stereoselektívny. *In vitro* štúdie naznačujú, že na oxidácii a hydroxylácii sa podieľajú rôzne izoenzy my cytochrómu P450, vrátane CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 a CYP1A2.

Štúdie u zdravých jedincov a pacientov ukázali, že R-enantiomér je primárne metabolizovaný CYP2D6 a S-enantiomér CYP2D6 a CYP2C9.

Genetický polymorfizmus

Výsledky farmakokinetických štúdií u ľudí preukázali, že CYP2D6 zohráva dôležitú úlohu v metabolizme R- a S-karvedilolu. U pomalých metabolizátorov sú plazmatické koncentrácie oboch enantiomérov zvýšené. Výsledky týkajúce sa klinického významu sú nejednoznačné. Z toho vyplýva, že genetické polymorfizmy CYP2D6 majú len obmedzený klinický význam. Tento záver podporuje aj pozorovanie, že rozdiely vo farmakokinetike spôsobené polymorfizmom CYP2D6 nemali významný vplyv na farmakodynamickú (FD) odpoveď u zdravých dobrovoľníkov, a že neexistovala súvislosť medzi genotypom alebo fenotypom CYP2D6 a dávkou karvedilolu alebo výskytom nežiaducich účinkov u pacientov so srdcovým zlyhávaním.

Eliminácia

Po jednorazovom perorálnom podaní dávky 50 mg karvedilolu sa približne 60 % dávky vylúči žľou a do stolice vo forme metabolitov do 11 dní. Po jednorazovom perorálnom podaní sa približne 16 % dávky vylúči močom vo forme karvedilolu alebo jeho metabolitov. Renálna exkrécia materskej látky

predstavuje menej ako 2 %. Po intravenózne infúzii 12,5 mg karvedilolu dosiahne plazmatická clearance u zdravých jedincov približne 600 ml/min a eliminačný polčas je približne 2,5 hodiny.

Eliminačný polčas kapsuly s obsahom 50 mg u rovnakých zdravých jedincov bol 6,5 hodiny, čo zodpovedá absorpčnému polčasu z kapsuly. Po perorálnom podaní je celková telesná clearance S-karvedilolu približne dvojnásobná oproti R-karvedilolu.

Linearita / Nelinearita

Existuje lineárna korelácia medzi dávkou a maximálnou plazmatickou koncentráciou (C_{max}).

Vzťah farmakokinetiky a farmakodynamiky

Vyšetrenie väzby carvedilolu na adrenergických receptorov pomocou rádio-receptorového testu a kinetiky enantiomérov ukázalo, že väzba je úmerná dávke, pričom existuje celkovo plochý lineárny vzťah medzi terapeutickou odpoveďou (meranou zvýšením srdcovej frekvencie pri ergometrii) a logaritmicky konvertovanou dávkou, koncentráciou S-enantioméru a väzbou na beta1-adrenergické receptory. Podobne ako pri iných beta-blokátoroch, dochádza k časovému oddeleniu medzi expozíciou lieku a farmakodynamickým účinkom, keďže maximálny účinok na srdcovú frekvenciu a krvný tlak nastáva po dosiahnutí maximálnych plazmatických koncentrácií. Rozdiely v metabolizme spôsobené rôznymi genotypmi CYP2D6 vedú k významným farmakokinetickým variáciám, ale nemajú vplyv na srdcovú frekvenciu, krvný tlak ani výskyt nežiaducich účinkov, pravdepodobne vďaka kompenzácií aktívnymi metabolitmi a celkovému lineárnemu vzťahu koncentrácia–účinok. Celkovo sú vzťahy dávka–účinok a FK–FD pre carvedilol výsledkom komplexných interakcií medzi enantiomér–špecifickou kinetikou a dynamikou, väzbou na bielkoviny a účasťou aktívnych metabolitov, ako je uvedené vyššie.

Farmakokinetika v špecifických klinických situáciách

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetická štúdia u pacientov s cirhózou pečene preukázala, že systémová dostupnosť (AUC) carvedilolu bola u pacientov s poruchou funkcie pečene 6,8-násobne vyššia ako u zdravých jedincov. Carvedilol je preto kontraindikovaný u pacientov s klinicky manifestnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s hypertenziou a poruchou funkcie obličiek sa AUC, eliminačný polčas a maximálne plazmatické koncentrácie významne nemenia. Renálna exkrécia materskej látky je u pacientov s poruchou funkcie obličiek znížená, ale zmeny farmakokinetických parametrov sú mierne. Autoregulácia renálneho prietoku krvi a glomerulárna filtrácia zostávajú zachované počas dlhodobej liečby carvedilolom. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Karvedilol sa neeliminuje dialýzou, pretože neprechádza dialyzačnou membránou, pravdepodobne v dôsledku vysokej väzby na plazmatické bielkoviny.

Pacienti so srdcovým zlyhávaním

V jednej štúdii u 24 japonských pacientov so srdcovým zlyhávaním bola clearance R- a S-karvedilolu významne nižšia, ako sa očakávalo na základe údajov od zdravých jedincov. Tieto výsledky naznačujú, že farmakokinetika R- a S-karvedilolu môže byť významne ovplyvnená srdcovým zlyhávaním.

Pediatrická populácia

Štúdie u detí a dospievajúcich preukázali výrazne vyššiu clearance upravenú na telesnú hmotnosť v porovnaní s dospelými.

Starší pacienti

Farmakokinetika karvedilolu u pacientov s hypertenziou nebola významne ovplyvnená vekom. V jednej štúdii u starších pacientov s hypertenziou neboli zistené rozdiely v profile nežiaducich účinkov v porovnaní s mladšími pacientmi. V inej štúdii, ktorá zahŕňala starších pacientov s ischemickou chorobou srdca, neboli zistené rozdiely vo výskyte nežiaducich účinkov v porovnaní s mladšími pacientmi. Preto nie je potrebná úprava počiatočnej dávky u starších pacientov (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje neodhalili žiadne osobitné riziká pre ľudí na základe konvenčných štúdií bezpečnostnej farmakológie, opakovanej dávkovej toxicity, reprodukčnej a vývojovej toxicity, genotoxicity ani karcinogénneho potenciálu.

Štandardné testy nepreukázali dôkazy o mutagénnom alebo tumorogénnom potenciáli karvedilolu.

Podávanie Karvedilolu v toxických dávkach (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 -násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky) dospelým samiciam potkanov viedlo k zníženej fertilite (znížená frekvencia párenia, nižší počet žltých teliesok, nižší počet intrauterinných implantácií).

V štúdiách embryotoxicity pri potkanoch a králikoch neboli zistené teratogénne účinky karvedilolu. Avšak embryo-/fetotoxické účinky a poruchy fertility sa vyskytli pri králikoch pri dávkach nižších ako dávky spôsobujúce toxicitu u matky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Carvedilol-Teva 6,25 mg:

Monohydrát laktózy

Povidón

Krospovidón

Bezvodý koloidný oxid kremičitý

Magnéziumstearát

Žltý oxid železitý E172

Carvedilol-Teva 12,5 mg:

Monohydrát laktózy

Povidón

Krospovidón

Bezvodý koloidný oxid kremičitý

Magnéziumstearát

Červený oxid železitý E172

Carvedilol-Teva 25 mg:

Monohydrát laktózy

Povidón

Krospovidón

Bezvodý koloidný oxid kremičitý

Magnéziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajújte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Carvedilol-Teva 6,25 mg:

Biele nepriesvitné PVC/PVdC alumíniové blistre.

Veľkosť balenia: 14, 28, 30, 50, 56 a 100 tabliet.

Klinické balenie: 50 a 100 tabliet.

Carvedilol-Teva 12,5 mg:

Biele nepriesvitné PVC/PVdC alumíniové blistre.

Veľkosť balenia: 14, 28, 30, 50, 56 a 100 tabliet.

Klinické balenie: 50 a 100 tabliet.

Carvedilol-Teva 25 mg:

Biele nepriesvitné PVC/PVdC alumíniové blistre.

Veľkosť balenia: 14, 28, 30, 50, 56 a 100 tabliet.

Klinické balenie: 50 a 100 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Carvedilol-Teva 6,25 mg: 77/0116/05-S

Carvedilol-Teva 12,5 mg: 77/0117/05-S

Carvedilol-Teva 25 mg: 77/0118/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. mája 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. októbra 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026