

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Carvedigamma 6,25 mg filmom obalené tablety
Carvedigamma 12,5 mg filmom obalené tablety
Carvedigamma 25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 6,25 mg, 12,5 mg alebo 25 mg karvedilolu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza

Carvedigamma 6,25 mg filmom obalené tablety
23,8 mg laktózy v jednej tablete

Carvedigamma 12,5 mg filmom obalené tablety
47,5 mg laktózy v jednej tablete

Carvedigamma 25 mg filmom obalené tablety
95 mg laktózy v jednej tablete

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

6,25 mg filmom obalené tablety: biele, oválne s vyrazeným označením „6,25“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

12,5 mg filmom obalené tablety: biele, oválne s deliacou ryhou na oboch stranách a s vyrazeným označením „12,5“ na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

25 mg filmom obalené tablety: biele, oválne s deliacou ryhou na oboch stranách a s vyrazeným označením „25“ na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Esenciálna hypertenzia.
Chronická stabilná angína pectoris.
Podporná liečba stabilného, stredne závažného až závažného zlyhania srdca.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Esenciálna hypertenzia

Karvedilol sa môže pri liečbe esenciálnej hypertenzie podávať samostatne alebo v kombinácii s inými antihypertenzívami, najmä s 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 počiatočná dávka je 12,5 mg raz denne počas prvých dvoch dní. Potom liečba pokračuje s dávkou 25 mg na deň. Ak je to potrebné, dávka sa môže ďalej postupne zvyšovať v dvojtýždňových alebo dlhších intervaloch.

Starší ľudia

Odporúčaná počiatočná dávka v liečbe hypertenzie je 12,5 mg raz denne, ktorá môže byť pre ďalšie pokračovanie liečby dostačujúca. Ak je terapeutická odpoveď na túto dávku nedostatočná, dávka sa môže postupne zvyšovať v dvojtýždňových alebo dlhších intervaloch.

Chronická stabilná angína pectoris

Dospelí:

Odporúčaná počiatočná dávka je 12,5 mg dvakrát denne počas prvých dvoch dní. Potom liečba pokračuje s dávkou 25 mg dvakrát denne. Ak je to potrebné, dávka sa môže postupne zvyšovať v dvojtýždňových alebo dlhších intervaloch. Maximálna odporúčaná denná dávka je 100 mg, ktorá sa rozdelí do dvoch dávok (dvakrát denne).

Starší ľudia

Odporúčaná počiatočná dávka je 12,5 mg dvakrát denne počas prvých dvoch dní. Potom liečba pokračuje s dávkou 25 mg dvakrát denne, ktorá je maximálnou odporúčanou dennou dávkou.

Zlyhanie srdca

Liečba stredne závažného až závažného zlyhania srdca prebieha spolu so štandardnou základnou liečbou diuretikami, inhibítormi ACE, digitalisom a/alebo vazodilatátormi. Pacient má byť klinicky stabilizovaný (bez zmien v NYHA klasifikácii, bez hospitalizácie pre zlyhanie srdca) a základná liečba musí byť stabilizovaná najmenej 4 týždne pred nasadením liečby. Okrem toho, pacient má mať zníženú ejekčnú frakciu ľavej komory srdca a frekvenciu srdca vyššiu ako 50 úderov/min. a systolický tlak krvi vyšší ako 85 mmHg (pozri časť 4.3 Kontraindikácie).

Počiatočná dávka je 3,125 mg dvakrát denne počas 2 týždňov. Ak je počiatočná dávka pacientom dobre tolerovaná, dávka karvedilolu sa môže zvýšiť v dvojtýždňových alebo dlhších intervaloch najprv na 6,25 mg dvakrát denne, potom na 12,5 mg dvakrát denne až na 25 mg dvakrát denne. Odporúča sa dávku zvyšovať až na najvyššiu možnú dávku tolerovanú pacientom.

Odporúčaná maximálna dávka je 25 mg podaná dvakrát denne u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 85 kg a 50 mg dvakrát denne u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 85 kg za predpokladu, že zlyhanie srdca nie je závažné. Zvýšenie dávky na 50 mg dvakrát denne sa má uskutočniť starostlivo pod prísnym lekársnym dozorom pacienta.

Na začiatku liečby alebo pri zvyšovaní dávky sa môže vyskytnúť prechodné zhoršenie príznakov zlyhania srdca, najmä u pacientov so závažným zlyhaním srdca a/alebo pri liečbe vysokými dávkami diuretík. Tento stav si zvyčajne nevyžaduje prerušenie liečby, avšak dávka lieku sa nemá zvyšovať. Po začatí liečby karvedilolom a po zvýšení dávky má byť pacient sledovaný lekárom/kardiológom. Pred každým zvýšením dávky sa má pacient vyšetriť pre možný výskyt príznakov zhoršenia zlyhania srdca alebo príznakov nadmernej vazodilatácie (napr. činnosť obličiek, telesná hmotnosť, krvný tlak,

srdcová frekvencia, rytmus činnosti srdca). Zhoršenie srdcového zlyhania alebo retencia tekutín sa lieči zvýšením dávky diuretik a dávka karvedilolu sa nemá zvyšovať, pokiaľ sa stav pacienta stabilizuje. Ak sa objaví bradykardia alebo predĺženie času AV vedenia, je potrebné najprv sledovať hladinu digoxínu. Niekedy je potrebné znížiť dávku karvedilolu alebo dočasne prerušiť liečbu. Aj v týchto prípadoch však môže úspešne pokračovať titrácia dávky karvedilolu.

Ak bola liečba karvedilolom prerušená viac ako 2 týždne, opätovná liečba má začať s dávkou 3,125 mg dvakrát denne a postupne zvyšovať podľa vyššie uvedených odporúčaní.

Renálna insuficiencia

Dávkovanie sa stanovuje u každého pacienta individuálne, avšak farmakokinetické parametre nenaznačujú, že je potrebná úprava dávkovania karvedilolu u pacientov s renálnym zlyhaním.

Stredne závažná dysfunkcia pečene

Môže byť potrebná úprava dávkovania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť karvedilolu u detí < 18 rokov nebola stanovená.

Starší ľudia

Starší pacienti môžu byť citlivejší na účinky karvedilolu a preto majú byť starostlivejšie sledovaní.

Tak ako iné betablokátory, karvedilol sa má postupne vysadiť z liečby a to najmä u pacientov s postihnutím koronárnych ciev (*pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní*).

Spôsob podávania

Tablety nie je nutné užívať spolu s jedlom. Avšak u pacientov so srdcovým zlyhaním sa odporúča užívať karvedilol spolu s jedlom, aby sa znížila jeho absorpcia a znížilo sa riziko ortostatickej hypotenzie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Nestabilné/dekompenzované zlyhávanie srdca vyžadujúce intravenózne podávanie ionotropných látok.
- Klinicky manifestná dysfunkcia pečene.
- Bronchospazmus alebo bronchiálna astma v anamnéze.
- AV blokáda druhého alebo tretieho stupňa (ak nie je natrvalo zavedený kardiostimulátor).
- Ťažká bradykardia (menej ako 50 úderov/min.).
- Kardiogénny šok.
- Syndróm chorého sínusu (vrátane sinoatriálneho bloku).
- Ťažká hypotenzia (systolický tlak krvi nižší ako 85 mmHg).
- Metabolická acidóza.
- Súbežná intravenózna liečba verapamilom alebo diltiazemom (*pozri časť 4.5*).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Chronické kongestívne zlyhávanie srdca

U pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním môže dôjsť k jeho prehĺbeniu alebo k retencii tekutín počas titrácie dávky karvedilolu. Ak sa objavia tieto príznaky, je potrebné zvýšiť dávkovanie diuretik, pričom dávkovanie karvedilolu sa nesmie meniť až do stabilizácie klinického stavu. Príležitostne môže byť potrebné znížiť dávku karvedilolu alebo v zriedkavých prípadoch ho prechodne úplne vysadiť. Takéto komplikácie však nevylučujú ďalšie úspešné titrovanie karvedilolu. Karvedilol sa má opatrne používať

v kombinácii s kardioglykozidmi, pretože obidve liečivá spomaľujú prevod srdcového vzruchu z predsieni na komory (pozri časť 4.5).

Upozornenia týkajúce sa najmä pacientov so srdcovým zlyhaním.

Karvedilol sa má zásadne podávať dodatočne k diuretikám, inhibítorm ACE, digitalisu a/alebo vazodilatátorom.

Liečba má začať len vtedy, ak je pacient najmenej 4 týždne stabilizovaný na štandardnej základnej liečbe zlyhania srdca. Dekompenzovaní pacienti musia byť rekompenzovaní. Pacienti s ťažkým srdcovým zlyhaním, s depléciou tekutín a solí, starší pacienti alebo pacienti s nízkym pokojovým krvným tlakom sa majú sledovať približne 2 hodiny po podaní prvej dávky a po zvýšení dávky, pretože môže nastať hypotenzia. Hypotenzia, ktorá vznikla ako následok nadmernej vazodilatácie, sa spočiatku lieči znížením dávky diuretík. Ak príznaky naďalej pretrvávajú, je možné znížiť dávku inhibítorm ACE. Ak je to potrebné, môže sa znížiť dávka karvedilolu alebo dočasne prerušiť užívanie karvedilolu. Dávka karvedilolu sa nesmie opäť zvýšiť skôr, než sa upravia príznaky spôsobené zhoršením zlyhania srdca alebo vazodilatácie.

Funkcia obličiek pri kongestívnom srdcovom zlyhavaní

Reverzibilné zhoršenie renálnych funkcií sa pozorovalo počas liečby karvedilolom u pacientov s chronickým zlyhavaním srdca, ktorí mali nízky krvný tlak (systolický tlak nižší ako 100 mmHg), ischemickú chorobu srdca a difúzne vaskulárne ochorenie a/alebo základnú renálnu insuficienciu.

U pacientov so zlyhaním srdca a týmito rizikovými faktormi sa majú počas titrovania dávky karvedilolu sledovať renálne funkcie. Ak sa významne zhorší činnosť obličiek, musí sa dávka karvedilolu znížiť alebo sa musí liečba prerušiť.

Dysfunkcia ľavej komory po akútnom infarkte myokardu

Pred začatím liečby karvedilolom musí byť klinický stav pacienta stabilný a pacientovi sa musí podávať inhibítorm ACE minimálne počas predchádzajúcich 48 hodín a dávka inhibítorm ACE má byť stabilná minimálne počas predchádzajúcich 24 hodín.

Chronická obštrukčná choroba pľúc

Jedinci s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) s bronchospastickou zložkou, ktorí neužívajú žiadnu medikáciu perorálne alebo inhalačne, môžu užívať karvedilol len vtedy, ak prínos z používania prevýši možné riziko.

U pacientov s tendenciou k bronchospazmu sa môže vyskytnúť respiračný distress syndróm ako následok možného zvýšenia odporu v dýchacích cestách.

Ak sa karvedilol predpíše týmto pacientom, musia byť prísne sledovaní na začiatku liečby a počas titrácie dávky lieku. Dávka karvedilolu sa musí znížiť, ak sa u pacienta počas liečby vyskytnú prejavy bronchiálnej obštrukcie.

Cukrovka

Pozornosť sa vyžaduje pri podávaní karvedilolu pacientom s diabetes mellitus, pretože karvedilol môže maskovať alebo tlmiť príznaky a skoré prejavy akútnej hypoglykémie. V súvislosti s užívaním karvedilolu sa niekedy môže u pacientov s diabetes mellitus a srdcovým zlyhaním objaviť porušená kontrola glykémie. Preto je potrebné u diabetických pacientov užívajúcich karvedilol pravidelne sledovať glykémiu a v prípade potreby upraviť dávkovanie antidiabetík (pozri časť 4.5).

Periférne vaskulárne ochorenie

Karvedilol sa má používať s opatrnosťou u pacientov s periférnym vaskulárnym ochorením, pretože betablokátory môžu urýchliť alebo zhoršiť príznaky arteriálnej insuficiencie.

Raynaldov fenomén

Karvedilol sa má používať s opatrnosťou u pacientov trpiacimi periférnymi obehovými poruchami (napr. Raynaudov fenomén), pretože môže zhoršiť príznaky ochorenia.

Tyreotoxikóza

Karvedilol môže maskovať symptómy alebo prejavy tyreotoxikózy.

Anestézia a veľký operačný zákrok

Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov podstupujúcich celkový operačný zákrok z dôvodu synergických negatívnych ionotropných účinkov karvedilolu a anestetík (pozri časť 4.5).

Betablokátory znižujú riziko arytmie počas anestézie, avšak tiež sa môže zvýšiť riziko hypotenzie. Preto sa vyžaduje pozornosť pri používaní určitých anestetík. Novšie štúdie však naznačujú prínos betablokátorov v prevencii perioperačnej kardiálnej morbidity a v znížení incidencie kardiovaskulárnych komplikácií.

Bradycardia

Karvedilol môže zapríčiniť bradykardiu. Ak srdcová frekvencia poklesne pod 55 úderov/min. a objavia sa príznaky bradykardie, je potrebné znížiť dávku karvedilolu.

Súbežné podávanie blokátorov vápnikových kanálov

Pri súbežnom podávaní karvedilolu s blokátormi vápnikových kanálov ako je verapamil a diltiazem alebo s inými antiarytmikami, obzvlášť amiodarón, je potrebné u pacienta sledovať krvný tlak a EKG. Je potrebné zabrániť ich súbežnému intravenóznemu podávaniu (pozri časť 4.5).

Feochromocytóm

U pacientov s feochromocytómom sa liečba alfablokátormi má iniciovať pred nasadením betablokátorov. I keď karvedilol má spoločnú farmakologickú aktivitu na blokádu alfa a beta receptorov, nie sú skúsenosti s používaním za týchto podmienok. Z tohto dôvodu sa vyžaduje opatrnosť pri podávaní karvedilolu u pacientov s podozrením na feochromocytóm.

Prinzmetalova variantná angína

Látky s neselektívnou betablokujúcou aktivitou môžu vyvolať bolesť na hrudníku u pacientov s Prinzmetalovou variantnou angínou pectoris. U týchto pacientov nie sú klinické skúsenosti s karvedilolom, i keď aktivita karvedilolu na blokádu alfa receptorov môže zabrániť týmto príznakom. Avšak opatrnosť sa vyžaduje pri podávaní karvedilolu pacientom s podozrením na Prinzmetalovu variantnú angínu pectoris.

Cimetidín

Cimetidín sa môže podávať súbežne s karvedilolom len s opatrnosťou, lebo účinky karvedilolu môžu byť zvýšené (pozri časť 4.5).

Kontaktné šošovky

Nositelia kontaktných šošoviek musia byť upozornení na možné zníženie tvorby slz.

Hypersenzitivita

Pri podávaní karvedilolu je potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov so závažnými hypersenzitívnymi reakciami v anamnéze alebo podrobujúcich sa desenzibilizačnej liečbe, pretože betablokátory môžu zvýšiť vnímavosť organizmu na alergény a závažnosť anafylaktických reakcií.

Psoriáza

Pacienti s anamnézou psoriázy v súvislosti s liečbou betablokátormi majú užívať karvedilol len po zvážení pomeru prínosu a rizika.

Zvýšená opatrnosť pri preskripcii betablokátorov je potrebná aj u pacientov so psoriázou, pretože kožné reakcie sa môžu zvýrazniť.

Metabolizmus debrizochínu

Pacienti, o ktorých je známe, že sú pomalí metabolizéri debrizochínu, musia byť na začiatku liečby starostlivo sledovaní (pozri časť 5.2).

Labilná a sekundárna hypertenzia

Pre nedostatok klinických skúseností sa karvedilol nemá podávať pacientom s labilnou alebo sekundárnou hypertenziou, ortostázou, akútnym zápalovým ochorením srdca, hemodynamicky významnou obštrukciou srdcových chlopní alebo výtokovej časti srdca, ochorením periférnych artérií v poslednom štádiu a u pacientov súbežne liečených antagonistami alfa-1 receptorov alebo agonistami alfa-2 receptorov.

Prvo stupňová zástava srdca

Pretože karvedilol má na srdce negatívny dromotropný účinok, je potrebná zvýšená opatrnosť pri podávaní lieku u pacientov s atrioventrikulárnou blokádou 1. stupňa.

Abstinenčný syndróm

Podobne ako iné betablokátory, karvedilol sa nesmie náhle vysadiť z liečby. Týka sa to najmä pacientov s ischemickou chorobou srdca. Karvedilol sa musí vysadiť z liečby postupne v priebehu 2 týždňov, napríklad znížením dennej dávky o polovicu každé tri dni. Ak je to nutné, súčasne sa má začať náhradná liečba, aby sa predišlo exacerbácii angíny pectoris.

Laktóza

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Karvedilol je substrát a zároveň aj inhibítor P-glykoproteínu. Z toho dôvodu biologická dostupnosť liečiva transportovaného P-glykoproteínom sa môže zvýšiť súbežným podaním karvedilolu. Okrem toho biologická dostupnosť karvedilolu môže byť modifikovaná induktormi alebo inhibítormi P-glykoproteínu.

Inhibítory ako aj induktory CYP2D6 a CYP2C9 môžu stereoselektívne modifikovať systémový a/alebo presystémový metabolizmus karvedilolu, 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 vyčerpávajúci.

Digoxín

V súvislosti so súbežným podávaním karvedilolu a digoxínu sa u hypertenzných pacientov pozorovalo zvýšenie hladín digoxínu v rovnovážnom stave o približne 15 % a digitoxínu o približne 13 %. Spoločne digoxín a karvedilol spomaľovali atrioventrikulárne vedenie. Odporúča sa zvýšené monitorovanie plazmatických koncentrácií digoxínu na začiatku liečby, pri vysadení lieku alebo pri úprave liečby karvedilolom (pozri časť 4.4).

Rifampicín

V štúdiu u 12 zdravých osôb, podávanie rifampicínu viedlo k zníženiu plazmatických hladín karvedilolu o približne 70 % s najväčšou pravdepodobnosťou indukciou P-glykoproteínu, ktorá viedla k zníženiu absorpcie karvedilolu z čreva.

Cyklosporín

V dvoch štúdiách vykonaných u pacientov po transplantácii obličiek a srdca, ktorí dostávali perorálne cyklosporín, sa preukázalo zvýšenie plazmatických koncentrácií cyklosporínu po začatí liečby

karvedilolom. U približne 30 % pacientov sa dávkovanie cyklosporínu muselo znížiť, aby sa udržali koncentrácie cyklosporínu v terapeutickom rozsahu, zatiaľ čo u zvyšných pacientov nebola potrebná úprava dávkovania. V priemere, dávka cyklosporínu bola znížená u 20 % pacientov. Z dôvodu širokej interindividuálnej variability vo vyžadovanom úprave dávkovania, odporúča sa pozorne monitorovať koncentrácie cyklosporínu po začatí liečby karvedilolom a primerane sa má upraviť dávkovanie.

Amiodarón

U pacientov so zlyhaním srdca, amiodarón znižoval klírens S-karvedilolu pravdepodobne inhibíciou CYP2C9. Priemerné plazmatické koncentrácie R-karvedilolu neboli pozmenené. Z toho dôvodu existuje potenciálne riziko zvýšenej blokády beta receptorov vyvolané zvýšením plazmatickej koncentrácie S-karvedilolu.

Fluoxetín

V randomizovanom krížovom skúšaní s 10 pacientmi so zlyháváním srdca, súbežné podanie fluoxetínu, silného inhibítora CYP2D6, viedlo k stereoselektívnej inhibícii metabolizmu karvedilolu s 77 % nárastom v priemernom AUC R(+) enantioméru. Avšak sa nezistil žiaden rozdiel v nežiaducich účinkoch, krvnom tlaku alebo frekvencii srdca medzi liečenými skupinami.

Farmakodynamické interakcie

Verapamil, diltiazem, amiodarón a iné antiarytmiká

V kombinácii s karvedilolom sa môže zvýšiť riziko porúch atrioventrikulárneho vedenia (pozri časť 4.4). Tak ako pri iných betablokátorech, je potrebné pri súbežnom užívaní s blokátormi vápnikových kanálov typu verapamil a diltiazem starostlivo sledovať krvný tlak a EKG, pretože je zvýšené riziko porúch atrioventrikulárneho vedenia alebo riziko zlyhania srdca (synergický účinok). Starostlivé sledovanie si vyžaduje súbežné užívanie karvedilolu a antiarytmik I. triedy alebo (perorálne podaného) amiodarónu. U pacientov užívajúcich amiodarón krátko po začatí liečby betablokátormi bola hlásená bradykardia, zástava srdca a fibrilácia komôr. Pri súbežnom vnútrožilovom podaní antiarytmik triedy Ia alebo Ic vzniká riziko zlyhania srdca.

Látky redukujúce katecholamíny

Pacienti, ktorí užívajú súbežne látky s betablokujúcou aktivitou a lieky, ktoré môžu redukovať katecholamíny (napr. rezerpín, guanetidín, metyldopa, guanfacín a inhibítory monoaminoxidázy (s výnimkou MAO-B inhibítov) majú byť pozorne sledovaní na prejavy hypotenzie a/alebo závažnej bradykardie.

Digoxín

Kombinované používanie betablokátorov a digoxínu môže viesť k ďalšiemu predĺženiu atrioventrikulárnemu (AV) času vedenia. V súvislosti so súbežným podávaním karvedilolu a digoxínu sa u hypertenzných pacientov pozorovalo zvýšenie hladín digoxínu v rovnovážnom stave o približne 16 % a digitoxínu o približne 13 %. Spoločne digoxín a karvedilol spomaľovali atrioventrikulárne vedenie. Odporúča sa zvýšené monitorovanie plazmatických koncentrácií digoxínu na začiatku liečby, pri vysadení lieku alebo pri úprave liečby karvedilolom (pozri časť 4.4).

Blokátory vápnikových kanálov (pozri časť 4.4)

Boli pozorované izolované prípady porúch vedenia (zriedkavo s hemodynamickým kompromisom), ak sa karvedilol podával súbežne s diltiazemom. Podobne ako u iných látok s betablokujúcou aktivitou, ak sa karvedilol podáva perorálne s blokátormi vápnikových kanálov typu verapamilu a diltiazemu, odporúča sa monitorovať EKG a krvný tlak.

Súbežné podávanie dihydropyridínov a karvedilolu má byť starostlivo sledované, pretože boli hlásené prípady zlyhania srdca a ťažkej hypotenzie.

Nitráty

Zosilnenie hypotenzných účinkov.

Antihypertenzíva

Podobne ako u iných látok s betablokujúcou aktivitou, karvedilol môže potencovať účinky iných súbežne podávaných antihypertenzív (napr. antagonistov alfa₁-receptorov) a liekov s antihypertenzným vedľajším účinkom, ako sú napr. barbituráty, fenotiazíny, tricyklické antidepresíva, vazodilatanciá a alkohol.

Inzulín alebo perorálne hypoglykemiká

Látky s betablokujúcou aktivitou môžu zvýšiť hladinu cukru v krvi znížením účinku inzulínu a perorálnych hypoglykemík. Prejavy hypoglykémie môžu byť maskované alebo zoslabené (najmä tachykardia). Preto u diabetických pacientov sa odporúča pravidelne sledovať glykemický profil.

Klonidín

Súbežné podávanie klonidínu s látkami s betablokujúcou aktivitou môžu potencovať účinky na zníženie krvného tlaku a srdcovej frekvencie.

Pri ukončení kombinovanej liečby karvedilolu a klonidínu, je potrebné najprv vysadiť z liečby karvedilol niekoľko dní pred postupným znižovaním dávky klonidínu.

Anestetiká

Počas anestézie je potrebné brať do úvahy možné negatívne inotropné a hypotenzné interakcie karvedilolu a anestetík. Preto sa odporúča pozorne sledovať vitálne funkcie (pozri časť 4.4).

NSAID

Súbežné používanie nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) a betablokátorov môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku a zníženiu kontroly nad krvným tlakom.

NSAID, estrogény a kortikosteroidy

Antihypertenzný účinok karvedilolu je znížený v dôsledku retencie tekutín a nátría.

Lieky indukujúce alebo inhibujúce enzýmy cytochrómu P450

Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, ak užívajú lieky, ktoré indukujú enzýmy cytochrómu P450 (napr. rifampicín a barbituráty) alebo inhibujú enzýmy cytochrómu P450 (napr. cimetidín, ketokonazol, fluoxetín, haloperidol, verapamil, erytromycín), pretože sérové koncentrácie karvedilolu sú induktormi enzýmu znížené a inhibítormi enzýmu zvýšené.

Sympatikomimetiká s alfa-mimetickými a beta-mimetickými účinkami

Riziko hypertenzie a nadmernej bradykardie.

Ergotamín

Zvýšenie vazokonstrikcie.

Beta agonistické bronchodilátory

Nekardioselektívne betablokátory bránia bronchodilatačnému účinku beta agonistických bronchodilátorov. Odporúča sa pozorne monitorovať pacientov.

Neuromuskulárne blokátory

Zvýšenie neuromuskulárnej blokády.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii adekvátne klinické skúsenosti s karvedilolom u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách sú nedostačujúce s ohľadom účinkov na graviditu, embryo-fetálny vývoj, pôrod a postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí je neznáme.

Karvedilol sa nemá podávať počas gravidity pokiaľ potenciálny prínos neprevýši potenciálne riziko.

Betablokátory znižujú placentárnu perfúziu, ktorej následkom je intrauterinné odumretie plodu, pôrod nezrelého plodu alebo predčasný pôrod. Okrem toho sa u plodu alebo u novorodenca môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie (najmä hypoglykémia, bradykardia, respiračná depresia a hypotermia). U novorodenca v postnatálnom období je zvýšené riziko výskytu kardiálnych a pulmonálnych komplikácií. Štúdie na zvieratách nepreukázali jednoznačný dôkaz na teratogenitu s karvedilolom (pozri tiež časť 5.3). Liečba sa má ukončiť 2 – 3 dni pred očakávaným pôrodom. Ak to nie je možné, je potrebné novorodenca sledovať počas prvých 2 – 3 dní života.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách preukázali, že karvedilol alebo jeho metabolity sa vylučujú do materského mlieka. Nie je známe, či sa karvedilol vylučuje do materského mlieka u ľudí. Preto sa neodporúča dojiť počas podávania karvedilolu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli vykonané žiadne štúdie, v ktorých by sa sledovali účinky karvedilolu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Z dôvodu individuálnych variabilných reakcií (napr. závrat, únava), schopnosť viesť vozidlá, obsluhovať stroje alebo vykonávania prác bez pevnej opory môže byť znížená. Týka sa to najmä na začiatku liečby, po zvýšení dávky, zmene lieku a v kombinácii s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

(a) Súhrn profilu bezpečnosti

Frekvencia nežiaducich reakcií nie je závislá na dávke s výnimkou závratu, abnormálneho videnia a bradykardie.

(b) Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Riziko väčšiny nežiaducich reakcií spojené s karvedilolom je podobné naprieč všetkými indikáciami. Výnimky sú popísané v pododdieli (c).

Kategórie frekvencií sú nasledovné:

Veľmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Menej časté	$\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
Zriedkavé	$\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
Veľmi zriedkavé	$< 1/10\ 000$

	<i>Veľmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Zriedkavé</i>	<i>Veľmi zriedkavé</i>
<i>Infekcie a nákazy</i>		Bronchitída, pneumónia, infekcia horného dýchacieho traktu, infekcia močového traktu			
<i>Poruchy krvi a lymfatického</i>		Anémia		Trombocyt opénia	Leukopénia

<i>systému</i>					
<i>Poruchy imunitného systému</i>					Hypersenzitivita (alergická reakcia)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		Zvýšenie hmotnosti, hypercholesterolémia, zhoršená kontrola krvnej glukózy (hyperglykémia, hypoglykémia) u pacientov s existujúcou cukrovkou			
<i>Psychické poruchy</i>		Depresia, zhoršená nálada	Poruchy spánku		
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závrat, bolesť hlavy		Presynkopa, synkopa, parestézia		
<i>Poruchy oka</i>		Zhoršenie zraku, pokles slzenia (suchosť v očiach), podráždenie očí			
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Zlyhanie srdca	Bradykardia, edém, hypervolémia, preťaženie tekutinami	Atrioventrikulárna blokáda, angína pectoris		
<i>Poruchy ciev</i>	Hypotenzia	Ortostatická hypotenzia, poruchy periférnej cirkulácie (studené končatiny, periférne vaskulárne ochorenie, exacerbácia intermitentnej klaudikácie a Raynaudov fenomén)			
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		Dyspnoe, pľúcny edém, astma u predisponovaných pacientov		Kongescia nosovej sliznice	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		Nauzea, hnačka, vracanie, dyspepsia, bolesť brucha	Zápcha	Suchosť v ústach	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>					Zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a amaglutamyltransferázy (GGT)

<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>			Kožné reakcie (napr. alergický exantém, dermatitída, urtikária, svrbenie, psoriaziformné a lichen planus podobné kožné lézie), alopecia		Závažné kožné nežiaduce reakcie (napr. multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		Bolesť v končatinách			
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		Zlyhanie obličiek a abnormality vo funkcii obličiek u pacientov s difúznym vaskulárnym ochorením a/alebo pridruženou renálnou insuficienciou, poruchy močenia			Inkontinencia moča u žien
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>			Erektálna dysfunkcia		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Asténia (únava)	Bolesť			

(c) Popis vybraných nežiaducich reakcií

Závrat, synkopa, bolesť hlavy a asténia sú zvyčajne mierne a s väčšou pravdepodobnosťou sa vyskytujú na začiatku liečby.

U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca sa môže počas zvyšovania titrácie dávky karvedilolu objaviť zhoršenie srdcového zlyhania a retencia tekutín (pozri časť 4.4).

U pacientov s dysfunkciou ľavej komory po akútnom infarkte myokardu bolo často hlásenou nežiaducou udalosťou zlyhanie srdca v oboch skupinách – na placebe (14,5 %) a liečenej karvedilolom (15,4 %).

Reverzibilné zhoršenie funkcie obličiek bolo pozorované počas liečby karvedilolom u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca s nízkym krvným tlakom, ischemickou chorobou srdca a difúznym vaskulárnym ochorením a/alebo pridruženou renálnou insuficienciou (pozri časť 4.4).

Betablokátory ako trieda môžu spôsobiť, že latentná cukrovka sa stane zjavnou, zjavná cukrovka sa zhorší a inhibuje sa spätná regulácia krvnej glukózy.

Karvedilol môže u žien spôsobiť inkontineciu moča, ktorá sa upraví po vysadení 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 prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

V prípade predávkovania sa môže vyskytnúť závažná hypotenzia, bradykardia, srdcové zlyhanie, kardiogénny šok a zástava srdca. Môžu sa tiež vyskytnúť respiračné ťažkosti, bronchospazmus, vracanie, porucha vedomia a generalizované záchvaty.

Liečba

Okrem celkovej podpornej liečby sa musia monitorovať vitálne parametre a ak je to potrebné, ich úpravu vykonať za podmienok intenzívnej starostlivosti. Potrebné je prijať nasledujúce podporné opatrenia:

Atropín sa môže použiť pri výraznej bradykardii, pričom sa odporúča podpora funkcie komôr intravenóznym podaním glukagónu alebo sympatomimetík (dobutamín, izoprenalín). Ak sa vyžaduje pozitívny inotropný účinok, má sa zväziť podanie inhibítorov fosfodiesterázy (PDE). Ak periférna vazodilatácia dominuje profilu intoxikácie, potom sa majú podať adrenalín a noradrenalín za kontinuálneho monitorovania krvného obehu. V prípade bradykardie rezistentnej na lieky sa má začať liečba kardiostimulátorom.

Pri bronchospazme sa môžu podať β -sympatomimetiká (vo forme aerosólu alebo intravenózne) alebo sa môže podať intravenózne aminofylín ako pomalá injekcia alebo infúzia. V prípade záchvatov sa odporúča pomalá intravenózna injekcia diazepamu alebo klonazepamu.

Atropín: 0,5 mg – 2 mg intravenózne (na liečbu závažnej bradykardie)

Glukagón: najprv 1 – 10 mg intravenózne, v prípade potreby pokračovať pomalou infúziou 2 – 5 mg/hod. (s cieľom udržať funkciu kardiovaskulárneho systému).

Sympatikomimetiká podľa ich účinnosti a podľa telesnej hmotnosti pacienta: dobutamín, izoprenalín alebo adrenalín.

Ak je dominantným príznakom predávkovania periférna vazodilatácia, pacientovi sa musí podať noradrenalín alebo etilefrín. Kontinuálne je potrebné sledovať pacientov krvný obeh.

Ak sa u pacienta vyskytne bradykardia nereagujúca na farmakoterapiu, je potrebné zaviesť kardiostimulačnú liečbu. Pri bronchospazme je potrebné pacientovi podať betasympatikomimetiká (vo forme aerosolu, pri jej nedostatočnej odpovedi aj intravenózne) alebo intravenózne teofylín. Ak má pacient kŕče, môže sa podať diazepam ako pomalá intravenózna injekcia.

Karvedilol sa veľmi silno viaže na plazmatické proteíny, preto dialýza nie je účinná.

V prípadoch závažného predávkovania s príznakmi šoku, podporná liečba musí prebiehať dostatočne dlhý čas, t.z. pokiaľ sa stav pacienta stabilizuje, pretože sa očakáva predĺženie polčasu eliminácie a redistribúcia karvedilolu z hlbších kompartmentov.

Dĺžka liečby antidotami závisí od stupňa predávkovania, podporná liečba musí prebiehať až do stabilizácie pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: blokátory beta a alfa₁ receptorov, ATC kód: C07AG02

Karvedilol je vazodilatačný neselektívny betablokátor, ktorý znižuje periférnu vaskulárnu rezistenciu selektívnou blokádou alfa₁ receptorov a neselektívnou blokádou beta receptorov potlačuje aktivitu renín-angiotenzínového systému. Aktivita plazmatického renínu je znížená a preto retencia tekutín je zriedkavá.

Karvedilol nemá vnútornú sympatikomimetickú aktivitu (ISA). Podobne ako propranolol má stabilizujúci účinok na membrány.

Karvedilol je racemát dvoch stereoizomérov. Na zvieracích modeloch sa zistilo, že obidva enantioméry majú schopnosť blokovať alfa-adrenergické receptory. Neselektívna blokáda beta₁- a beta₂- receptorov sa pripisuje najmä S(-)enantioméru.

Antioxidačné vlastnosti karvedilolu a jeho metabolitov boli potvrdené *in vitro* a *in vivo* na zvieracích štúdiách a *in vitro* na mnohých druhoch ľudských buniek.

U hypertenzných pacientov nie je pokles krvného tlaku sprevádzaný so súčasným zvýšením periférnej rezistencie, ako to bolo pozorované u čistých betablokátorov. Srdcová frekvencia je mierne znížená. Vývrhový objem srdca je nezmenený. Prietok krvi obličkami a funkcia obličiek zostávajú v norme, ako aj prietok krvi periférnymi tkanivami. Preto studené končatiny, ktoré sú často sprievodným javom pri liečbe betablokátormi, sú pri liečbe karvedilolom zriedkavé. U pacientov s hypertenziou karvedilol zvyšuje plazmatickú hladinu noradrenalínu.

Pri dlhodobej liečbe pacientov s anginou pectoris má karvedilol antiischemický účinok a zmierňuje bolesť. Hemodynamické štúdie preukázali, že karvedilol znižuje preload a afterload srdcových komôr. U pacientov s dysfunkciou ľavej komory alebo kongestívnym srdcovým zlyhaním má karvedilol priaznivý účinok na hemodynamiku, ejekčnú frakciu a rozmery ľavej komory.

Karvedilol nemá negatívny účinok na profil sérových lipidov alebo elektrolytov. Pomer medzi HDL (vysokodenzitné lipoproteíny) a LDL (nízkodenzitné lipoproteíny) zostáva v norme.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecný opis.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť perorálne podaného karvedilolu je približne 25 %. Maximálne plazmatické hladiny sa dosiahnu približne za 1 hodinu po podaní. Medzi dávkou lieku a plazmatickými koncentraciami existuje lineárna závislosť. U pacientov s pomalou hydroxyláciou debrizochínu sú plazmatické koncentrácie karvedilolu sú zvýšené 2 – 3-násobne v porovnaní s pacientmi, ktorí sú rýchlymi metabolizérm debrizochínu. Jedlo neovplyvňuje biologickú dostupnosť lieku, aj keď sa maximálna plazmatická koncentrácia dosiahne za dlhší čas.

Distribúcia

Karvedilol je vysoko lipofilná látka. Približne 98 až 99 % karvedilolu sa viaže na plazmatické proteíny. Distribučný objem je približne 2 l/kg.

Biotransformácia

Efekt prvého prechodu pečňou je po perorálnom podaní lieku 60 – 75 %.

Zistilo sa, že karvedilol sa vo veľkej miere metabolizuje na rôzne metabolity, ktoré sa vylučujú najmä žľou. Karvedilol sa metabolizuje najmä v pečeni oxidáciou aromatického jadra a glukuronidáciou.

Demetyláciou a hydroxyláciou fenolového jadra vznikajú tri aktívne metabolity s aktivitou betablokátora. Tieto metabolity majú v porovnaní s karvedilolom slabý vazodilatačný účinok. Na základe predklinických štúdií sa zistilo, že 4-hydroxyfenolový metabolit má 13-násobne silnejšiu betablokačnú schopnosť ako karvedilol. U ľudí je však koncentrácia metabolitov 10-násobne nižšia, ako je koncentrácia karvedilolu. Dva z hydroxykarbazolových metabolitov karvedilolu sú veľmi silné antioxidanty, ktorých účinok je 30 – 80-krát vyšší ako je účinok karvedilolu.

Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie karvedilolu je v rozsahu od 6 do 10 hodín. Plazmatický klírens je približne 590 ml/min. Eliminuje sa najmä žľou. Primárne sa karvedilol vylučuje stolicou. Menší podiel sa vylučuje obličkami vo forme metabolitov.

Vlastnosti lieku u pacienta

Farmakokinetiku karvedilolu ovplyvňuje vek pacienta; plazmatické hladiny karvedilolu sú približne o 50 % vyššie u starších pacientov ako u mladých jedincov. V štúdií s pacientmi s cirhózou pečene bola biologická dostupnosť karvedilolu 4-krát vyššia, maximálna plazmatická hladina 5-krát vyššia a distribučný objem 3-krát vyšší ako u zdravých jedincov. V porovnaní s pacientmi s normálnou činnosťou obličiek sa u niektorých hypertenzných pacientov so stredne závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu 20 – 30 ml/min.) alebo závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu menej ako 20 ml/min.) pozorovalo zvýšenie plazmatických koncentrácií karvedilolu o 44 – 50 %. Avšak rozdiely vo výsledkoch boli dosť veľké.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie na potkanoch a myšiach neodhalili karcinogénny potenciál karvedilolu v dávkach 75 mg/kg a 200 mg/kg (38 – 100-krát vyšších ako maximálna denná dávka u ľudí).

V štúdiách *in vitro* alebo *in vivo* na cicavcoch a iných zvieratách sa nezistil mutagénny potenciál karvedilolu.

Pri podávaní vysokých dávok karvedilolu gravidným potkanom (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 násobok maximálnej dennej dávky u ľudí) sa pozorovali nežiaduce účinky na graviditu a fertilitu. Fyzický rast a vývoj plodu bol oneskorený pri dávkach ≥ 60 mg/kg (≥ 30 násobok maximálnej dennej dávky u ľudí). Vyskytla sa embryotoxicita (zvýšená mortalita po implantácii embrya), ale u potkanov pri dávke 200 mg/kg a u králikov pri dávke 75 mg/kg (38 – 100 násobok maximálnej dennej dávky u ľudí) neboli zaznamenané deformácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza

Monohydrát laktózy

Krospondón

Povidón

Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Magnéziumstearát

Obal tablety:
Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Trietyltrát
Makrogol
Polydextróza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

PVC/ALU blister: 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/ALU blister.

Veľkosť balenia: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 a 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Carvedigamma 6,25 mg filmom obalené tablety: 77/0081/05-S
Carvedigamma 12,5 mg filmom obalené tablety: 77/0082/05-S
Carvedigamma 25 mg filmom obalené tablety: 77/0083/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 05. mája 2005

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05757-Z1A

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. mája 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022