

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Atram 6,25 mg tablety

Atram 12,5 mg tablety

Atram 25 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 6,25 mg karvedilolu.

Jedna tableta obsahuje 12,5 mg karvedilolu.

Jedna tableta obsahuje 25 mg karvedilolu.

Pomocné látky se známým účinkem: sacharóza, laktóza a sodík.

Jedna tableta obsahuje 13,285 mg sacharózy, 85,687 mg laktózy (jako monohydrát) a 0,232 mg sodíku.

Jedna tableta obsahuje 12,500 mg sacharózy, 80,625 mg laktózy (jako monohydrát) a 0,219 mg sodíku.

Jedna tableta obsahuje 25,000 mg sacharózy, 161,251 mg laktózy (jako monohydrát) a 0,437 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Atram 6,25 mg: žluté tablety s ojedinělými skvrnami, s karate rýhou na jedné straně, s vyraženou číslicí „6“ na straně druhé. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Atram 12,5 mg: okrové tablety s ojedinělými skvrnami, s karate rýhou na jedné straně, s vyraženou číslicí „12“ na straně druhé. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Atram 25 mg: okrové tablety s ojedinělými skvrnami, s karate rýhou na jedné straně, s vyraženou číslicí „25“ na straně druhé. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Esenciální hypertenze,
- Chronická stabilní angina pectoris,
- Přídatná léčba chronického středně těžkého až těžkého stabilizovaného srdečního selhání.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Esenciální hypertenze

Dospělí pacienti

Doporučuje se dávkování jednou denně.

Doporučená počáteční dávka je 12,5 mg 1krát denně po dobu prvních dvou dnů. Následně léčba pokračuje dávkou 25 mg 1krát denně. Je-li to nutné, může být dávka dále postupně zvyšována v intervalech nejméně dvou týdnů až do doporučené maximální dávky 50 mg 1krát denně nebo rozděleně 2krát denně.

Karvedilol se může používat buď v monoterapii, nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy, zvláště pak s thiazidovými diuretiky.

Starší pacienti

Doporučená počáteční dávka je 12,5 mg 1krát denně. Je-li terapeutická odezva neadekvátní, může být dávka postupně zvyšována v intervalu nejméně dvou týdnů až na doporučenou maximální denní dávku, tj. 50 mg, podávanou v rozdělených dávkách.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost podávání u dětí (ve věku do 18 let) nebyla stanovena.

Chronická stabilní angina pectoris

Doporučená počáteční dávka je 12,5 mg 2krát denně po dobu prvních dvou dnů. Potom je doporučené dávkování 25 mg 2krát denně. V případě nutnosti může být dávka zvýšena v odstupu minimálně dvou týdnů až do maximální doporučené denní dávky 100 mg podávaných rozděleně (2krát denně).

Doporučovaná maximální denní dávka pro starší pacienty je 50 mg podávaných rozděleně (2krát denně).

Starší pacienti

Doporučená počáteční dávka je 12,5 mg 2krát denně po dobu dvou dnů.

Dále se v léčbě pokračuje dávkou 25 mg 2krát denně, což je doporučená maximální denní dávka.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost podávání u dětí (ve věku do 18 let) nebyla stanovena.

Chronické srdeční selhání

Dávkování musí být stanoveno pro každého pacienta individuálně a pacient musí být při postupném zvyšování dávek pečlivě sledován lékařem.

Karvedilol se může použít jako adjuvans při léčbě standardní, avšak lze jej také použít u pacientů s intolerancí k ACE inhibitorům, nebo u pacientů, kteří nejsou léčeni digitalisem, hydralazinem nebo nitrátovými přípravky.

U pacientů, kteří užívají uvedené léky, by se mělo před zahájením léčby karvedilolem dávkování digoxinu, diuretik a inhibitorů ACE stabilizovat.

Doporučená počáteční dávka je 3,125 mg 2krát denně po dobu dvou týdnů. Pokud pacient toto dávkování snáší, lze ji postupně zvýšit až na 6,25 mg 2krát denně v odstupu minimálně dvou týdnů, následně 12,5 mg 2krát denně a potom 25 mg 2krát denně. Dávkování by se mělo zvyšovat až do nejvyšší hladiny, kterou ještě pacient snáší. Doporučená maximální dávka je 25 mg 2krát denně u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním a u pacientů s lehkým až středně těžkým městnavým srdečním selháním vážících do 85 kg. U pacientů s lehkým a středně těžkým městnavým srdečním selháním vážících nad 85 kg je maximální doporučená dávka 50 mg 2krát denně.

Na počátku léčby, nebo při navýšování dávky může dojít k přechodnému zhoršení symptomů srdečního selhání, a to zvláště u pacientů s těžkým srdečním selháním a/nebo u pacientů užívajících vysoké dávky diuretik. Obvykle to nevede k nutnosti přerušit léčbu, avšak dávka by se neměla navýšovat. Lékař/kardiolog by měl pacienta sledovat dvě hodiny po zahájení léčby karvedilolem, nebo při navýšení dávky. Před každým zvýšením dávky by se mělo provést vyšetření kvůli možnému zhoršení symptomů srdečního selhání, nebo symptomům nadměrné vazodilatace (např. funkce ledvin, tělesná hmotnost, krevní tlak, srdeční frekvence a srdeční rytmus). Zhoršení srdečního selhání, nebo retence tekutin se léčí zvýšenými dávkami diuretik a dávka karvedilolu by se neměla zvyšovat, dokud není pacient stabilizován. Pokud se objeví bradykardie nebo se prodlouží vedení AV, měla by se nejdříve sledovat hladina digoxinu. Někdy může být nutné snížit dávku karvedilolu, nebo léčbu dočasně zcela přerušit. Ale i v takových případech se může často v titraci dávky karvedilolu úspěšně pokračovat.

Při titraci dávky by se měla pravidelně sledovat funkce ledvin, trombocyty a glukóza (v případě inzulin nondependentní diabetes mellitus (NIDDM) nebo při inzulindependentní diabetes mellitus (IDDM)). Nicméně po titraci dávky se může frekvence sledování snížit.

Jestliže bylo podávání karvedilolu přerušeno po dobu delší než dva týdny, měla by se léčba znovu zahájit dávkou 3,125 mg 2krát denně a zvyšovat postupně v souladu s výše uvedenými doporučeními.

Starší pacienti

Starší pacienti by měli být sledováni pečlivěji, neboť mohou být na účinky karvedilolu citlivější.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost podávání u dětí (ve věku do 18 let) nebyla stanovena.

Porucha funkce jater

Karvedilol by se neměl používat u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (viz bod 4.3). U středně závažné poruchy funkce jater může být nutná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

Dávka se musí stanovit individuálně pro každého pacienta, avšak podle farmakokinetických parametrů neexistuje žádný důkaz toho, že by byla u pacientů se selháním ledvin nutná úprava dávkování karvedilolu.

Přerušení léčby

Použití karvedilolu by se nemělo přerušovat náhle, zvláště pak ne u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Léčba by se měla ukončovat postupně po dobu 7-10 dní, např. půlením denní dávky každý třetí den.

Způsob podání

Tablety se užívají s jídlem a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

Léčivý přípravek Atram je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- nestabilním nebo dekompenzovaným srdečním selháním patřícím do skupiny NYHA IV podle klasifikace New York Heart Association, vyžadujícím intravenózní inotropní podporu;
- klinicky manifestní dysfunkcí jater.

Stejně tak jako jiné beta-blokátory je Atram kontraindikován u pacientů s:

- bronchospasmem nebo astmatem v anamnéze;
- A-V blokádou 2. a 3. stupně (pokud není implantován trvalý kardiostimulátor);
- těžkou bradykardií (< 50 TF);
- kardiogenním šokem;
- syndromem dysfunkce sinusového uzlu (včetně sinoatriálního bloku);
- těžkou hypotenzí (systolický krevní tlak < 85 mmHg);

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Chronické městnavé srdeční selhání

U pacientů s městnavým srdečním selháním může dojít během zvyšování dávek karvedilolu k prohloubení srdečního selhání nebo retence tekutin. Pokud se tyto příznaky objeví, má se zvýšit dávka diuretik a dokud se klinický stav nestabilizuje, nemá se zvyšovat dávka karvedilolu. V některých případech může být nutné snížit dávku karvedilolu nebo, ve vzácných případech, jeho užívání dočasně přerušit. Takovéto komplikace ovšem nevylučují další úspěšnou vzestupnou titraci karvedilolu.

U pacientů s chronickým srdečním selháním léčených digoxinem, diuretiky a/nebo ACE inhibitory je nutno karvedilol používat opatrně, protože digoxin a karvedilol zpomalují atrioventrikulární vedení (viz bod 4.5).

Funkce ledvin u městnavého srdečního selhání

K reverzibilnímu zhoršení funkce ledvin může dojít při terapii karvedilolem u pacientů s chronickým srdečním selháním s nízkým krevním tlakem (systolický TK < 100 mmHg), ischemickou srdeční chorobou a difúzním cévním onemocněním a/nebo u pacientů trpících nedostatečností ledvin.

U pacientů s chronickým srdečním selháním s těmito rizikovými faktory by měly být během zvyšování dávky pečlivě sledovány funkce ledvin a podávání léku by mělo být přerušeno nebo dávkování sníženo, jakmile se objeví zhoršení funkce ledvin.

Dysfunkce levé komory srdeční po akutním infarktu myokardu

Před zahájením léčby karvedilolem musí být pacient klinicky stabilní a měl by užívat ACE inhibitory nejméně 48 hodin. Dávkování ACE inhibitoru by mělo být stabilní po dobu nejméně 48 hodin.

Chronická obstrukční onemocnění plic

U pacientů s chronickým obstrukčním onemocněním plic s bronchospastickou složkou, kteří nejsou léčeni perorálními nebo inhalačními léky, by měl být karvedilol používán s opatrností a jen tehdy, pokud předpokládaný přínos převažuje nad potenciálním rizikem.

U pacientů se sklonem k bronchospazmu mohou nastat poruchy dýchání, jako následek možného zvýšení odporu v dýchacích cestách. Pacient musí být při zahájení léčby a během zvyšování dávek karvedilolu sledován a při náznaku bronchospazmu během léčby musí být dávka karvedilolu snížena.

Diabetes

Opatrnosti je třeba při podávání karvedilolu u pacientů s diabetem mellitem, protože může být spojeno se zhoršením kontroly glykemie, nebo první příznaky akutní hypoglykémie mohou být maskovány nebo oslabeny. Proto se vyžaduje pravidelné monitorování hladiny krevní glukózy u diabetiků na začátku terapie karvedilolem, nebo při zvyšování dávky a úprava případné hypoglykémie (viz body 4.4 a 4.5).

Beta-blokátory mohou zvyšovat inzulínovou rezistenci a maskovat příznaky hypoglykemie. Mnoho studií však prokázalo, že vazodilatační beta-blokátory (jako karvedilol) jsou spojeny s příznivými účinky na glykemický a lipidový profil.

Karvedilol vykazuje mírné inzulín-senzitizační vlastnosti a může zmírnit některé příznaky metabolického syndromu.

Periferní cévní onemocnění a Raynaudův fenomén

Karvedilol je nutno používat s opatrností u pacientů s periferním cévním onemocněním (např. Raynaudův fenomén), neboť beta-blokátory mohou vyvolat nebo zhoršit symptomy arteriální insuficience.

Tyreotoxikóza

Karvedilol, stejně jako ostatní beta-blokátory, může maskovat symptomy tyreotoxikózy.

Bradykardie

Karvedilol může způsobit bradykardii. Sníží-li se tepová frekvence pod 55 tepů za minutu, musí se dávkování karvedilolu snížit.

Hypersenzitivita

Opatrnost je třeba při podávání karvedilolu pacientům, kteří mají v anamnéze vážné projevy hypersenzitivní reakce a u pacientů, kteří se podrobují desenzibilizační terapii, neboť beta-blokátory mohou zvýšit jak citlivost k alergenům, tak i možnost rozvoje závažného anafylaktického šoku.

Riziko anafylaktické reakce

Při užívání beta-blokátorů mohou pacienti s těžkou anafylaktickou reakcí na různé alergeny v anamnéze více reagovat na opakovanou expozici, ať už náhodnou, diagnostickou nebo terapeutickou. Tito pacienti nemusí reagovat na epinefrin v dávkách obvykle používaných k léčbě alergické reakce.

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

Během léčby karvedilolem byly velmi vzácně hlášeny případy závažných kožních nežádoucích účinků, jako je toxická epidermální nekrolýza (TEN) a Stevens-Johnsonův syndrom (viz bod 4.8). Karvedilol je nutné u pacientů, u kterých se objeví závažné kožní nežádoucí účinky, které by mohly souviset s podáváním karvedilolu, trvale vysadit.

Psoriáza

Pacienti, kteří mají v anamnéze onemocnění lupénkou spojené s terapií beta-blokátory, mohou užívat karvedilol pouze po zvážení poměru rizika a přínosu léčby.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Bylo hlášeno mnoho důležitých farmakokinetických a farmakodynamických interakcí (např. s digoxinem, cyklosporinem, rifampicinem, anestetiky, antiarytmiky) (další informace viz bod 4.5).

Anestezie a chirurgické zákroky

Opatrnost je nutná u pacientů podstupujících chirurgický zákrok, neboť dochází k synergickému působení negativně inotropního účinku karvedilolu a anestetik.

Feochromocytom

U pacientů s feochromocytomem je nutno podat alfa-blokátor před použitím beta-blokátoru. Přesto že karvedilol má jak alfa- tak beta-blokující farmakologický účinek, nejsou žádné zkušenosti s jeho používáním za těchto podmínek. Proto je při podávání karvedilolu pacientům, u nichž je podezření na feochromocytom, nutná opatrnost.

Prinzmetalova variantní angina

Léky s neselektivní beta-blokující aktivitou mohou vyvolat bolesti na prsou u pacientů s Prinzmetalovou anginou pectoris. U těchto pacientů nejsou žádné klinické zkušenosti s podáváním karvedilolu, nicméně alfa-blokující účinek karvedilolu by mohl těmto symptomům zabránit. V každém případě je nutno dát pozor při podávání karvedilolu pacientům s podezřením na Prinzmetalovu anginu pectoris.

Kontaktní čočky

Stejně jako u jiných beta-blokátorů si pacienti, kteří používají kontaktní čočky, musí být vědomi možnosti snížené tvorby slz.

Příznaky z vysazení

Léčba karvedilolem (stejně jako jinými beta-blokátory) nesmí být přerušena náhle, a to zvláště u pacientů trpících ischemickou chorobou srdeční. Vysazení karvedilolu musí být u těchto pacientů postupné (v průběhu 2 týdnů).

Sacharóza

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu. Pacienti s vrozenými problémy intolerance fruktózy, malabsorpcí glukózo-galaktózy nebo sacharózo-izomaltázovou nedostatečností, by tento přípravek neměli užívat.

Monohydrát laktózy

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

- Karvediol se musí používat s opatrností u pacientů s labilní nebo sekundární hypertenzí.
- Opatrnosti je třeba u pacientů trpících depresí a onemocněním myasthenia gravis.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost karvedilolu u pacientů do 18 let věku nebyla stanovena (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Studie hodnotící starší pacienty s hypertenzí neprokázaly žádný rozdíl v profilu nežádoucích účinků ve srovnání s mladšími pacienty. Další studie, do které byli zahrnuti pacienti s ischemickou chorobou srdeční, neprokázala žádný rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků oproti mladším pacientům. U starších pacientů proto není nutná žádná úprava úvodní dávky (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Při chronické léčbě karvedilolem je autoregulační přívod krve do ledvin zachován a glomerulární filtrace nezměněna. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování karvedilolu (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Karvedilol je kontraindikován u pacientů s klinicky manifestní poruchou funkce jater (viz bod 4.3). Farmakokinetická studie u pacientů s cirhózou prokázala, že expozice (AUC) karvedilolu je u pacientů s poruchou funkce jater zvýšena 6,8násobně ve srovnání se zdravými subjekty.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Účinky karvedilolu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Karvedilol je substrát stejně tak jako inhibitor glykoproteinu P. Proto biologická dostupnost látek přenášených glykoproteinem P může být zvýšena díky lékům podávaným současně s karvedilolem. Kromě toho může být biologická dostupnost karvedilolu pozměněna induktory nebo inhibitory glykoproteinu P.

Digoxin

V některých studiích u zdravých subjektů a u pacientů se srdečním selháním byla prokázána zvýšená expozice digoxinu až o 20 %. U mužů byly pozorovány větší účinky než u žen. Doporučuje se proto zvýšené sledování hladin digoxinu na začátku, při titrování a při přerušení léčby karvedilolem (viz bod 4.4). Karvedilol nemá žádný vliv na digoxin podávaný intravenózně.

Cyklosporin a takrolimus

Dvě studie provedené u pacientů po transplantaci ledvin a srdce, kteří užívali cyklosporin perorálně, ukázaly zvýšení plazmatické koncentrace cyklosporinu po zahájení užívání karvedilolu. Zdá se, že karvedilol zvyšuje expozici perorálnímu cyklosporinu o přibližně 10 až 20 %. Pro udržení terapeutických hladin cyklosporinu byla potřeba u přibližně 30 % pacientů redukce dávky cyklosporinu, zatímco u ostatních pacientů nebyla žádná úprava dávkování nutná. U těchto pacientů byla dávka snížena přibližně o 20 %. Mechanismus této interakce není znám, ale může se na ní podílet inhibice intestinálního glykoproteinu P. Vzhledem k široké interindividuální variabilitě, hladin cyklosporinu je doporučeno přísně kontrolovat koncentrace cyklosporinu po zahájení terapie karvedilolem a vhodně upravit dávky cyklosporinu. V případě intravenózního podávání cyklosporinu není interakce očekávána. Dále existují důkazy, že CYP3A4 se účastní metabolismu karvedilolu. Protože takrolimus je substrátem P-glykoproteinu a CYP3A4, může být prostřednictvím mechanismů interakce jeho farmakokinetika ovlivněna i karvedilolem.

Účinky jiných léků na farmakokinetiku karvedilolu

Inhibitory i induktory CYP2D6 a CYP2C9 mohou modifikovat systémový a/nebo presystémový metabolismus karvedilolu stereoselektivně, což vede ke zvýšení nebo snížení plazmatických koncentrací R- a S-karvedilolu (viz bod 5.1). Některé případy pozorované u pacientů nebo u zdravých subjektů jsou zaznamenány níže, avšak seznam není úplný.

Amiodaron

Studie in vitro na lidských jaterních mikrozomech prokázaly, že amiodaron a desethylamiodaron inhibují oxidaci R- a S-karvedilolu. Minimální koncentrace R- a S-karvedilolu byly výrazně zvýšené (2,2násobně) u pacientů se srdečním selháním, kteří dostávali karvedilol a amiodaron současně, ve srovnání s pacienty užívajícími karvedilol v monoterapii. Účinky na S-karvedilol byly připisovány desethylamiodaronu, metabolitu amiodaronu, což je silný inhibitor CYP2C9. U pacientů léčených kombinací karvedilolu a amiodaronu se doporučuje monitorování aktivity blokády beta-adrenergických receptorů.

Rifampicin

Ve studii u 12 zdravých subjektů současné podávání rifampicinu snížilo plazmatické hladiny karvedilolu o přibližně 60 % a také snížilo hypotenzní účinek karvedilolu na systolický krevní tlak. Mechanismus této interakce není znám, ale může být způsoben indukci intestinálního glykoproteinu P rifampicinem. U pacientů léčených současně karvedilolem a rifampicinem je proto třeba pečlivě monitorovat aktivitu blokády beta-adrenergických receptorů.

Fluoxetin a paroxetin

V randomizované, zkřížené studii s 10 pacienty se srdečním selháním, mělo současné podání fluoxetinu, silného inhibitoru CYP2D6, za výsledek stereoselektivní inhibice metabolismu karvedilolu spolu se 77% zvýšením průměru AUC R(+) enantiomeru a statisticky nevýznamnému 35% zvýšení AUC S(-) enantiomeru ve srovnání s placebovou skupinou. Nicméně, mezi léčenými skupinami nebyly zaznamenány žádné rozdíly v nežádoucích účincích, krevním tlaku nebo srdečním rytmu.

Účinek jednotlivé dávky paroxetinu, silného inhibitoru CYP2D6, na farmakokinetiku karvedilolu byl hodnocen u 12 zdravých subjektů po podání jedné perorální dávky. Navzdory významnému zvýšení expozice R- a S-karvedilolu nebyly u těchto zdravých subjektů zaznamenány žádné klinické účinky.

Klonidin

Současné podávání klonidinu s látkami s vlastnostmi β -blokátoru může zvýrazňovat jejich účinky na snížení krevního tlaku a srdeční frekvence. Pokud je třeba ukončit souběžnou léčbu látkami s vlastnostmi β -blokátoru a klonidinem, látka s vlastnostmi β -blokátoru se vysazuje první. Léčba klonidinem může být poté ukončena o několik dní později pomocí postupného snižování dávky.

Cimetidin

Studie na 10 zdravých dobrovolnících prokázala, že souběžná medikace karvedilolu s cimetidinem vedla k významnému 30% zvýšení AUC karvedilolu, zatímco maximální koncentrace se nezměnila a jen mírně zpozdila. Kvůli zvýšení AUC pacienti mají být pečlivě sledováni během prvních dnů kombinované léčby karvedilolem a cimetidinem.

Alkohol

Současná konzumace alkoholu může ovlivnit antihypertenzní účinek karvedilolu a způsobit různé nežádoucí účinky. Ukázalo se, že příjem alkoholu má akutní hypotenzní účinky, které pravděpodobně posilují snížení krevního tlaku způsobené karvedilolem. Protože je karvedilol jen málo rozpustný ve vodě, ale je rozpustný v ethanolu, může přítomnost alkoholu ovlivnit rychlost a/nebo rozsah střevní absorpce karvedilolu zvýšením jeho rozpustnosti. Dále se ukázalo, že karvedilol je částečně metabolizován CYP2E1, což je enzym, o kterém je známo, že je indukován i inhibován alkoholem.

Grapefruitový džus

Bylo prokázáno, že konzumace jedné dávky 300 ml grapefruitového džusu má za následek 1,2násobné zvýšení AUC karvedilolu v porovnání s vodou. I když je klinický význam tohoto pozorování nejasný, je vhodné, aby se pacienti vyhnuli souběžné konzumaci grapefruitového džusu, dokud nebude prokázán stabilní vztah mezi dávkou a odpovědí.

Farmakodynamické interakce

Inzulin a perorální antidiabetika

Přípravky s vlastnostmi beta-blokátorů mohou zvýšit účinek inzulínu a perorálních antidiabetik na snižování krevního cukru. Znamky hypoglykémie mohou být zkráceny nebo oslabeny (zejména tachykardie). U pacientů užívajících inzulin a perorální antidiabetika je doporučeno pravidelné sledování krevní glukózy (viz bod 4.4).

Látky snižující množství katecholaminů

Pacienti užívajících současně beta-blokátory a léky, které mohou snižovat množství katecholaminů (např. reserpin a inhibitory MAO) mají být pečlivě sledováni pro známky hypotenze a/nebo závažné bradykardie.

Digoxin

Současné užívání beta-blokátorů a digoxinu může mít za následek aditivní prodloužení času atrioventrikulárního (AV) přenosu.

Non-dihydropyridinové blokátory kalciového kanálu, amiodaron nebo jiná antiarytmika

Při současném perorálním podávání karvedilolu a diltiazemu, amiodaronu nebo verapamilu nebo antiarytmik I. třídy může dojít k poruše AV přenosu vzruchu (jen vzácně s hemodynamickou odezvou). Při současném podávání karvedilolu s diltiazemem byly hlášeny izolované případy poruchy vedení vzruchu (vzácně s hemodynamickou odezvou). Stejně jako u ostatních beta-blokátorů, pokud musí být karvedilol podáván perorálně společně s non-dihydropyridinovými blokátory kalciových kanálů (verapamil nebo diltiazem), amiodaronem nebo jinými antiarytmiky, doporučuje se pečlivé monitorování EKG a krevního tlaku. Tyto léky nesmí být podávány současně intravenózně.

Antihypertenziva

Stejně jako jiné beta-blokátory, karvedilol může zvyšovat účinek jiných současně užívaných antihypertenziv (např. antagonisté alfa₁-receptorů) nebo léků, u nichž vzniká hypotenze jako nežádoucí účinek.

Anestetika

Při anestezii je doporučeno pečlivě monitorovat životní funkce kvůli synergnímu negativně inotropnímu, nebo hypotenznímu účinku karvedilolu a anestetik.

Nesteroidní antirevmatika (NSAID)

Souběžné užívání NSAID a beta-adrenergických blokátorů může vést ke zvýšení krevního tlaku a snížení kontroly krevního tlaku.

Beta-mimetika

Nekardioselektivní beta blokátory brání bronchodilatačnímu účinku bronchodilatátorů typu beta agonistů. Je doporučeno pečlivé sledování u těchto pacientů.

Dihydropyridiny

Podání dihydropyridinů současně s karvedilolem by se mělo provádět za přísného dohledu, neboť byly hlášeny případy srdečního selhání a těžké hypotenze.

Estrogeny a kortikosteroidy

Antihypertenzní účinek karvedilolu je nižší díky retenci vody a sodíku.

Ergotamin

Dochází ke zvýšení vazokonstrikce.

Látky blokující nervosvalové spoje

Nervosvalová blokáce je zvýšena.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické zkušenosti s použitím karvedilolu u těhotných žen dosud nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Karvedilol nemá být užíván v průběhu těhotenství, pokud potenciální přínos nepřevažuje potenciální riziko. Beta blokátory obecně snižují placentární perfúzi, což může zapříčinit nitroděložní smrt plodu, nedonošení nebo předčasný porod. Dále může dojít k různým nežádoucím účinkům na plod a novorozence (především hypoglykémie a bradykardie). Může být zvýšené riziko srdečních a plicních komplikací v neonatálním a postnatálním období.

Studie na zvířatech neukázaly podstatné důkazy o teratogenitě karvedilolu (viz bod 5.3).

Kojení

Studie na zvířatech ukázaly, že karvedilol nebo jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka potkanů. Není známo, zdali je karvedilol vylučován do lidského mléka. Většina beta-blokátorů, zejména lipofilních, se do lidského mateřského mléka v různé míře vylučuje. Proto se v průběhu podávání karvedilolu kojení nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Z důvodu individuálně variabilních reakcí (např. závratě, ospalost), může být narušena schopnost řídit, obsluhovat stroje nebo pracovat ve výškách. Toto platí zvláště na počátku, při zvýšení dávky, při změně léčivého přípravku nebo ve spojení s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

a) Souhrnný bezpečnostní profil

Frekvence nežádoucích účinků není závislá na dávce, kromě závratí, zrakových poruch a bradykardie.

b) Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Riziko nejzávažnějších nežádoucích reakcí spojených s karvedilolem je stejné u všech indikací. Výjimky jsou popsány v podsekcí (c).

Nežádoucí účinky jsou níže uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a kategorií četností CIOMS: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Klinické studie

Tabulka 1 níže shrnuje nežádoucí účinky, které byly hlášeny v souvislosti s používáním karvedilolu v klíčových klinických studiích v následujících indikacích: chronické srdeční selhání, dysfunkce levé komory srdeční po akutním infarktu myokardu, hypertenze a dlouhodobá léčba ischemické choroby srdeční.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky v klinických studiích

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Bronchitida, pneumonie, infekce horních cest dýchacích, infekce močového ústrojí
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anémie
	Vzácné	Trombocytopenie
	Velmi vzácné	Leukopenie
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Hypersenzitivita (alergická reakce)
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti, hypercholesterolemie, narušená kontrola krevní glukózy (hyperglykémie, hypoglykémie) u pacientů se stávajícím diabetem
Psychiatrické poruchy	Časté	Deprese, depresivní nálada
	Méně časté	Poruchy spánku
	Není známo	Halucinace*
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závrať, bolest hlavy
	Méně časté	Presynkopa, synkopa, parestézie
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku, snížená tvorba slz (suché oči), podráždění očí
Srdeční poruchy	Velmi časté	Srdeční selhání
	Časté	Bradykardie, hypervolemie, zavodnění organismu
	Méně časté	Atrioventrikulární blokáda, angina pectoris
	Není známo	Sinusová zástava (u predisponovaných pacientů)*
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypotenze
	Časté	Ortostatická hypotenze, poruchy periferního cévního oběhu (chladné končetiny, porucha periferních cév, zhoršení intermitentní klaudikace a Reynaudova fenoménu)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe, plicní edém, astma u predisponovaných pacientů
	Vzácné	Nosní kongesce
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nevolnost, průjem, zvracení, dyspepsie, bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a gama-glutamyltransferázy (GMT)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Kožní reakce (např. alergický exantém, dermatitida, kopřivka, vyrážka, psoriáza, kožní léze připomínající lišej), alopecie
	Velmi vzácné	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza
	Není známo	Hyperhidróza*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Bolest v končetinách
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Selhání ledvin a abnormální renální funkce u pacientů s difúzní cévní onemocněním a/nebo se stávající porucha funkce ledvin, poruchy mikce
	Velmi vzácné	Močová inkontinence u žen
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektivní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie (únava)
	Časté	Edém, bolest

*Hlášení po uvedení přípravku na trh

c) Popis vybraných nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků není závislá na dávce, kromě závratí, poruch zraku a bradykardie. Závratě, synkopa, bolest hlavy a astenie jsou obvykle mírného charakteru a nejčastěji se objevují na začátku léčby.

U pacientů s kongestivním srdečním selháním se v průběhu titrace dávky karvedilolu může objevit zhoršení srdečního selhání a zadržování tekutin (viz bod 4.4).

Srdeční selhání je často hlášeným nežádoucím účinkem u obou skupin pacientů léčených jak placebem, tak karvedilolem (14,5 % respektive 15,4 % u pacientů s dysfunkcí levé komory srdeční a následujícím akutním infarktem myokardu).

Při léčbě karvedilolem u pacientů s chronickým srdečním s nízkým krevním tlakem, ischemickou chorobou srdeční a difúzním cévním onemocněním a/nebo se základní poruchou funkce ledvin, byla pozorována reverzibilní zhoršení renální funkce (viz bod 4.4).

Blokáda beta-adrenergních receptorů může způsobit manifestaci latentního diabetu, zhoršení manifestního diabetu nebo inhibici kontraregulace hladiny glukózy v krvi.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky a známky

V případě předávkování může vzniknout těžká hypotenze, bradykardie, srdeční selhání, kardiogenní šok a srdeční zástava. Mohou nastat i dechové obtíže, bronchospazmus, zvracení, poruchy vědomí a generalizované křeče.

Léčba

Pacient musí být monitorován s ohledem na výše zmíněné příznaky a známky a vhodně léčen podle nejlepšího posouzení lékaře a v souladu se standardy péče o pacienty s předávkováním beta-blokátory (tj. atropin, transvenózní stimulace, glukagon, inhibitory fosfodiesterázy jako např. amrinon nebo milrinon, beta-sympatomimetika).

Poznámka:

V případě těžké intoxikace se symptomy šoku musí být podpůrná terapie antidoty prováděna po dostatečně dlouhou dobu, neboť lze očekávat prodloužení poločasu vylučování a redistribuci karvedilolu z hlubších kompartmentů. Trvání terapie závisí na míře předávkování; proto je nutno pokračovat v podpůrné léčbě, dokud pacient není stabilizovaný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: sympatolytika, alfa- a beta-blokátory

ATC kód: C07AG02

Mechanismus účinku

Karvedilol je vasodilatační, neselektivní, beta-blokátor s antioxidačními vlastnostmi. Vasodilatace je zprostředkována primárně selektivní blokadou alfa-1 adrenoreceptorů. Karvedilol snižuje periferní vaskulární odpor rozšířením cév a potlačuje pomocí beta-blokády renin-angiotenzin-aldosteronový systém. Aktivita plazmatického reninu je snižena a k retenci tekutin dochází jen vzácně.

Karvedilol nemá vnitřní sympatomimetickou aktivitu a má vliv na stabilizaci membrány.

Karvedilol je racemická směs 2 stereoizomerů. V živočišném modelu bylo zjištěno, že oba enantiomery mají vlastnosti alfa-blokátoru. Inhibiční účinky jsou neselektivní pro beta1 a beta2-adrenoceptory a jsou spojeny s jeho S(-) enantiomerem.

Farmakodynamické účinky

Kromě kardiovaskulárních účinků vyplývajících z blokády beta-adrenergických receptorů, které jsou podrobněji popsány v následujícím bodě, karvedilol snižuje periferní vaskulární rezistenci prostřednictvím selektivní blokády alfa₁-adrenoreceptorů. Navíc jeho aktivita blokující vápníkové kanály může zvýšit průtok krve ve specifických cévních lůžkách, jako je kožní oběh. Karvedilol svým beta-blokujícím účinkem potlačuje systém renin-angiotenzin-aldosteron, čímž snižuje uvolňování reninu a zadržování tekutin je vzácné. Tlumí zvýšení krevního tlaku vyvolané fenylefrinem, agonistou alfa₁-adrenoreceptoru, ale nikoli zvýšení vyvolané angiotenzinem II. Bylo také prokázáno, že karvedilol má účinky na ochranu orgánů, které pravděpodobně vyplývají alespoň z části z dalších vlastností, které přesahují blokádu adrenergických receptorů. Má silné antioxidační vlastnosti spojené s oběma enantiomery a je vychytávačem reaktivních kyslíkových radikálů. Pokles oxidačního stresu byl prokázán v klinických studiích měřením různých markerů během chronické léčby pacientů karvedilolem. Dále má antiproliferativní účinky na buňky hladkého svalstva cév u člověka.

Karvedilol nemá nežádoucí účinky na lipidový profil. Je udržován normální poměr lipoproteinů s vysokou hustotou k lipoproteinům s nízkou hustotou. (HDL/LDL). Není narušena iontová rovnováha.

Klinická účinnost a bezpečnost

Hypertenze

Některá omezení týkající se tradičních beta-blokátorů pravděpodobně nebudou platit pro vazodilatační beta-blokátory, jako je karvedilol. V klinických studiích bylo prokázáno, že díky vyváženému působení na vazodilataci a beta-blokádu nemá karvedilol u pacientů s hypertenzí snížení krevního tlaku spojeno se současným vzrůstem celkového periferního odporu, jak bylo pozorováno u čistě beta-blokujících látek. Srdeční frekvence se účinkem terapeutických dávek karvedilolu mírně sníží. Průtok krve ledvinami a funkce ledvin jsou zachovány. Periferní průtok krve je zachován, a proto pocit chladných končetin (často pozorovaný při užívání čistých beta-blokátorů) je popisován velmi zřídka.

Ischemická choroba srdeční

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční karvedilol prokázal antiischemické a antianginózní vlastnosti, které přetrvaly po dlouhou dobu léčby. Karvedilol snižuje komorový pre- a afterload. U pacientů s levostrannou ventrikulární dysfunkcí nebo s chronickým srdečním selháním prokázal karvedilol příznivý účinek na hemodynamiku a zlepšení ejekční frakce.

Chronické srdeční selhání

V klinických studiích u pacientů s chronickým srdečním selháním bylo prokázáno, že karvedilol zlepšuje funkci levé srdeční komory, významně snižuje úmrtnost a nutnost hospitalizace, zlepšuje kvalitu života a zpomaluje progresi onemocnění. Účinek karvedilolu je závislý na dávce.

Porucha funkce ledvin

Několik otevřených studií ukázalo, že karvedilol je účinný u pacientů s renální hypertenzí. To samé platí u pacientů s chronickým renálním selháním, pacientů na hemodialýze nebo u pacientů po transplantaci ledvin. Karvedilol vede k postupnému snížení krevního tlaku u dialyzovaných i nedialyzovaných pacientů a hypotenzní účinek je srovnatelný s účinkem pozorovaným u pacientů s normálními renálními funkcemi.

Na základě výsledků získaných ze srovnávacích studií u hemodialyzovaných pacientů bylo stanoveno, že karvedilol je účinnější než blokátory kalciových kanálů a je i lépe tolerovaný.

Karvedilol snižuje morbiditu i mortalitu u dialyzovaných pacientů s dilatační kardiomyopatií. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií zahrnující velký počet pacientů (> 4 000) s lehkou až středně těžkou chronickou poruchou funkce ledvin potvrdila, že léčba karvedilolem u pacientů s dysfunkcí levé komory srdeční (se symptomatickým srdečním selháním i bez něj) snižuje výskyt všech případů mortality i souvisejících příhod srdečního selhání.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost karvedilolu u dětí a dospívajících nebyla stanovena z důvodu omezeného počtu a rozsahu studií. Dostupné studie byly zaměřeny na léčbu pediatrického srdečního selhání, které se však liší od onemocnění u dospělých, pokud jde o charakteristiky a etiologii. I když řada předběžných a pozorovacích studií týkajících se tohoto stavu, včetně studií srdečního selhání sekundárně po svalové dystrofii, uváděla možné příznivé účinky karvedilolu, důkazy týkající se účinnosti z randomizovaných kontrolovaných hodnocení jsou protichůdné a neprůkazné.

Údaje o bezpečnosti z těchto studií naznačují, že nežádoucí účinky byly obecně srovnatelné mezi skupinami léčenými karvedilolem a kontrolní skupinou. Avšak vzhledem k malému počtu účastníků ve srovnání se studii u dospělých a obecnému nedostatku optimálního dávkovacího schématu pro děti a dospívající nejsou dostupné údaje dostatečné ke stanovení bezpečnostního profilu karvedilolu u dětí. Protože chybí podstatné informace týkající se přínosů a rizik, je použití karvedilolu u pediatrických pacientů proto bezpečnostním rizikem a nedoporučuje se.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání 25mg tobolky zdravým subjektům se karvedilol rychle vstřebával s maximální plazmatickou koncentrací C_{max} 21 mg/l, které dosahoval přibližně za 1,5 hodiny (t_{max}). Hodnoty C_{max} jsou přímo úměrné dávce. Po perorálním podání prochází karvedilol výrazným metabolismem prvního průchodu, který vede k přibližně 25% biologické dostupnosti karvedilolu u zdravých mužů. Karvedilol je racemát a zdá se, že S(-)-enantiomer je metabolizován rychleji než R(+)-enantiomer, což ukazuje na absolutní perorální biologickou dostupnost 15 % u S(-)-enantiomeru ve srovnání s 31 % u R(+)-enantiomeru. Maximální plazmatické koncentrace R-karvedilolu jsou přibližně dvojnásobné ve srovnání s S-karvedilolem. Studie in vitro prokázaly, že karvedilol je substrátem efluxního transportéru glykoproteinu P. Role glykoproteinu P v dispozici karvedilolu byla prokázána rovněž in vivo u zdravých dobrovolníků. Mezi dávkou a sérovou koncentrací je lineární vztah. Potrava neovlivňuje biologickou dostupnost ani maximální sérovou koncentraci, avšak čas k dosažení maximální koncentrace je prodloužen.

Distribuce

Karvedilol je vysoce lipofilní, přibližně 95 % je vázáno na plazmatické proteiny. Distribuční objem je přibližně 1,5 - 2 l/kg a vzrůstá u pacientů s cirhózou jater. Enterohepatální cirkulace původní substance byla prokázána u zvířat.

Biotransformace

Karvedilol je v játrech rozsáhle metabolizován pomocí oxidace a konjugace na řadu metabolitů, které jsou vylučovány hlavně žlučí. Karvedilol je metabolizován játry, především vazbou na kyselinu glukuronovou. Demethylací a hydroxylací fenolového jádra vznikají tři aktivní metabolity s beta-blokační aktivitou. Na základě preklinických studií má metabolit 4-hydroxyfenol přibližně 13x větší beta-blokační účinek než karvedilol. Ve srovnání s karvedilolem vykazují tři aktivní metabolity slabou vazodilatační aktivitu. U člověka je jejich koncentrace 10krát nižší než je hladina mateřské látky. Navíc jsou dva hydroxykarbazolové metabolity karvedilolu extrémně účinné antioxidanty, vykazující 30-80krát větší antioxidační účinnost než karvedilol.

Farmakokinetické studie u člověka ukázaly, že oxidativní metabolismus karvedilolu je stereoselektivní. Výsledky studie in vitro ukazují, že na oxidaci a hydroxylaci se mohou podílet odlišné izoenzymy cytochromu P450 a to CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 a CYP1A2. Studie se zdravými dobrovolníky i pacienty ukázaly, že R-enantiomer je převážně metabolizován pomocí CYP2D6, zatímco S-enantiomer je metabolizován hlavně CYP2D6 a CYP2C9.

Genetický polymorfismus

Výsledky farmakokinetických studií u člověka prokázaly, že CYP2D6 hraje hlavní roli v metabolismu R- a S-karvedilolu. V důsledku toho dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací R- a S-karvedilolu u pomalých metabolizátorů CYP2D6. Důležitost genotypu CYP2D6 ve farmakokinetice R- a S-karvedilolu byla potvrzena v populačních farmakokinetických studiích, zatímco jiné studie toto pozorování nepotvrdily. Z toho bylo vyvozeno, že genetický polymorfismus CYP2D6 může mít omezený klinický význam. Toto hodnocení je rovněž podporováno pozorováním, že rozdíly ve farmakokinetických vlastnostech způsobené polymorfismem CYP2D6 neměly významné účinky na farmakodynamickou odpověď u zdravých dobrovolníků a že neexistovala žádná souvislost mezi genotypem nebo fenotypem CYP2D6 a dávkou karvedilolu nebo výskytem nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním.

Farmakokinetika karvedilolu je ovlivněna věkem; plazmatické koncentrace karvedilolu jsou přibližně o 50 % vyšší u starších pacientů, než u mladých. Tato skutečnost je zohledněna v doporučeném dávkování u starších pacientů s hypertenzí a anginou pectoris (viz.bod 4.2). Ve studii s pacienty s cirhotickým onemocněním jater byla biologická dostupnost karvedilolu čtyřikrát větší a maximální plazmatická koncentrace pětkrát vyšší, než u zdravých jedinců. Klinická studie prováděná u starších pacientů s hypertenzí neprokázala žádný rozdíl v profilu nežádoucích účinků v porovnání s mladšími pacienty. Jiná klinická studie prováděná u starších pacientů s ischemickou chorobou srdeční neprokázala žádný rozdíl v profilu nežádoucích příhod v porovnání s mladšími pacienty. Uvedený bezpečnostní profil nebyl ověřen u ostatních skupin pacientů, u nichž je podávání karvedilolu indikováno (chronické srdeční selhání, dysfunkce levé komory po akutním infarktu myokardu).

U některých hypertenzních pacientů se střední až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) byly pozorovány průměrné hodnoty AUC pro karvedilol o 40-50 % vyšší ve srovnání s hypertenzními pacienty s normální funkcí ledvin.

Rovněž hodnoty maximální plazmatické koncentrace byly u pacientů s poruchou funkce ledvin vyšší v průměru o 10-20 %. Navzdory těmto rozdílům se individuální hodnoty AUC a maximální plazmatické koncentrace mezi oběma skupinami pacientů překrývaly z důvodu široké individuální variability v každé ze skupin. Rozdíly ve farmakokinetice mezi oběma skupinami byly tudíž mírné a statisticky nesignifikantní. Karvedilol byl u obou skupin pacientů dobře tolerován. U pacientů s poruchou funkce ledvin se vylučování nemetabolizované léčivé látky ledvinami snižuje, nicméně vzhledem k minimálnímu vylučování karvedilolu ledvinami (méně než 2 % podané dávky) jsou změny ve farmakokinetických parametrech mírné.

Eliminace

Po jednorázové perorální dávce 50 mg karvedilolu se přibližně 60 % látky vyloučí do žluči a odchází stolicí ve formě metabolitů v průběhu 11 dnů. Po jednorázové perorální dávce se pouze asi 16 % vyloučí do moči ve formě karvedilolu nebo jeho metabolitů. Močí se v nezměněné formě vyloučí méně než 2 % podané látky. Po intravenózní infuzi 12,5 mg zdravým dobrovolníkům dosahuje plazmatická clearance karvedilolu 600 ml/min a eliminační poločas přibližně 2,5 hodiny. Eliminační poločas 50mg tobolky podané stejným osobám byl 6,5 hodiny, což odpovídá poločasu absorpce z tobolky. Po perorálním podání je celková tělesná clearance S-karvedilolu přibližně dvojnásobná než R-karvedilolu.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Zkoumáním radioreceptorovým testem bylo zjištěno, že vazba karvedilolu na adrenergní receptory a kinetika enantiomerů jsou úměrné dávce, s celkovým hladkým lineárním vztahem mezi odpovědí na léčbu měřenou ergometrickým zvýšením srdeční frekvence a log-transformovanou dávkou, log-transformovanými koncentracemi obsazení S-enantiomeru a beta₁-adrenergního receptoru. Podobně jako u jiných beta-blokátorů existuje časová prodleva mezi expozicí léku a farmakodynamickým účinkem, protože maximálního účinku na srdeční frekvenci a krevní tlak je dosaženo později než maximální plazmatické koncentrace. Bylo zjištěno, že metabolické rozdíly způsobené odlišnými genotypy CYP2D6 vedou k významným farmakokinetickým změnám, ale nemají žádný vliv na srdeční frekvenci, krevní tlak nebo nežádoucí účinky, pravděpodobně kvůli kompenzaci aktivními metabolity a celkovému plochému vztahu koncentrace-účinek. Celkově jsou vztah dávka-účinek a kineticko-dynamické vztahy karvedilolu určeny komplexními interakcemi mezi enantiospecifickou kinetikou a dynamikou, vazbou na proteiny a zapojením aktivních metabolitů, jak je uvedeno výše v tomto bodě.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pediatrická populace

Hodnocení u pediatrických pacientů ukázalo, že clearance upravená podle tělesné hmotnosti je výrazně vyšší u pediatrických pacientů ve srovnání s dospělými.

Starší pacienti

Věk nemá žádný statisticky významný vliv na farmakokinetiku karvedilolu u pacientů s hypertenzí.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s hypertenzí a renální insuficiencí se plocha pod křivkou plazmatických koncentrací, eliminační poločas ani maximální plazmatické koncentrace významně nemění. Renální exkrece nezměněné látky klesá u pacientů s poruchou funkce ledvin, změny farmakokinetických parametrů jsou však mírné.

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin není potřeba upravovat dávkování karvedilolu (viz.bod 4.2). Karvedilol se neeliminuje v průběhu dialýzy, protože neprochází dialyzační membránou, pravděpodobně v důsledku vysoké vazby na plazmatické bílkoviny.

Porucha funkce jater

Viz body 4.3 a 4.4.

Srdeční selhání

Ve studii u 24 japonských pacientů se srdečním selháním byla významně snižena clearance R a S-karvedilolu, než předtím u zdravých dobrovolníků. Tyto výsledky naznačují, že farmakokinetika R a S-karvedilolu je významně změněna srdečním selháním.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita

Ve studiích karcinogenity prováděných na potkanech a myších v koncentracích do 75 mg/kg/den resp. 200 mg/kg/den (38x až 100x vyšší než je doporučená maximální dávka pro člověka) nevyvolal karvedilol karcinogenní účinek.

Mutagenita

Karvedilol neprokázal mutagenní účinky ve studiích provedených *in vivo* a *in vitro* na savcích ani na jiných zvířecích modelech.

Fertilita

Podávání toxických dávek karvedilolu (≥ 200 mg/kg = 100krát vyšší než je doporučená maximální dávka) dospělým samicím potkanů vedlo ke zhoršení plodnosti (slabá reprodukční aktivita, nižší výskyt žlutých tělísek a zhoršená implantace).

Teratogenita

Ve studiích na zvířatech nebyly prokázány žádné teratogenní účinky. Dávky ≥ 60 mg/kg (30krát větší než doporučená maximální dávka) způsobily zpomalení fyzického růstu/vývoje potomků. Dávky 200 mg/kg nebo respektive 75 mg/kg, (38-100krát větší než doporučená maximální dávka) u potkanů a králíků působily embryotoxicky (nikoli však teratogenně).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Atram 6,25 mg: sacharóza, povidon 30, monohydrát laktózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát, žlutý oxid železitý.

Atram 12,5 mg a Atram 25 mg: sacharóza, povidon 30, monohydrát laktózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: PVC/PVDC/Al blistr, bílý, neprůhledný, příbalová informace, krabička.

Velikost balení:

Atram 6,25 mg: 15 a 30 tablet

Atram 12,5 mg: 15 a 30 tablet

Atram 25 mg: 30 a 90 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Atram 6,25 mg tablety: 77/154/03-C

Atram 12,5 mg tablety: 77/155/03-C

Atram 25 mg tablety: 77/156/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 4. 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 4. 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 12. 2024