

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Coryol 3,125 mg tablety
Coryol 6,25 mg tablety
Coryol 12,5 mg tablety
Coryol 25 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Coryol 3,125 mg: Jedna tableta obsahuje 3,125 mg karvedilolu.
Coryol 6,25 mg: Jedna tableta obsahuje 6,25 mg karvedilolu.
Coryol 12,5 mg: Jedna tableta obsahuje 12,5 mg karvedilolu.
Coryol 25 mg: Jedna tableta obsahuje 25 mg karvedilolu.

Pomocné látky se známým účinkem

	Tableta 3,125 mg	Tableta 6,25 mg	Tableta 12,5 mg	Tableta 25 mg
laktosa	71,61 mg	68,64 mg	137,28 mg	80,75 mg
sacharosa	5 mg	5 mg	10 mg	60 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku:

Coryol 3,125 mg: kulaté, mírně bikonvexní, bílé tablety se zkosenými hranami.

Coryol 6,25 mg: podlouhlé, mírně bikonvexní, bílé tablety, označené na jedné straně S2, s půlicí rýhou na druhé straně.

Coryol 12,5 mg: podlouhlé, mírně bikonvexní, bílé tablety, označené na jedné straně S3, s půlicí rýhou na druhé straně.

Coryol 25 mg: kulaté, mírně bikonvexní, bílé tablety se zkosenými hranami, s půlicí rýhou na jedné straně.

Tablety přípravků Coryol 6,25 mg, Coryol 12,5 mg a Coryol 25 mg lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Esenciální hypertenze.

Chronická stabilní angina pectoris.

Doplňková léčba mírného až závažného stupně chronického srdečního selhání.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Esenciální hypertenze:

Karvedilol se může užívat při léčbě hypertenze samotný nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy, zejména s thiazidovými diuretiky. Doporučuje se dávkování jednou denně; doporučená maximální jednorázová dávka je 25 mg a doporučená maximální denní dávka je 50 mg.

Dospělí

Doporučená zahajovací dávka je 12,5 mg jednou denně po dobu prvních dvou dnů. Poté léčba pokračuje dávkou 25 mg /den. Je-li třeba, lze dávku dále postupně zvyšovat v intervalech dvou týdnů nebo v delších intervalech.

Starší pacienti

Doporučená zahajovací dávka při hypertenzi je 12,5 mg jednou denně, která může být též dostatečná pro pokračování léčby. Je-li terapeutická odpověď při této dávce nedostatečná, může být tato dávka dále postupně zvyšována v dvoutýdenních nebo delších intervalech až na doporučenou maximální denní dávku 50 mg podávanou jednou denně nebo v rozdělených dávkách.

Chronická stabilní angina pectoris:

Doporučuje se podávání ve dvou dílčích dávkách.

Dospělí

Zahajovací dávka je 12,5 mg dvakrát denně po dobu prvních dvou dnů. Poté pokračuje léčba dávkou 25 mg dvakrát denně. V případě nutnosti se dávka může dále postupně zvyšovat v dvoutýdenních nebo delších intervalech až na doporučenou maximální dávku 100 mg denně rozdělených na dvě dávky (dvakrát denně).

Starší pacienti

Doporučená zahajovací dávka je 12,5 mg dvakrát denně po dobu dvou dnů. Poté léčení pokračuje dávkou 25 mg dvakrát denně, což je doporučená maximální celková denní dávka.

Srdeční selhání:

Karvedilol se podává při mírném až závažném stupni srdečního selhání jako doplňková léčba při konvenční základní terapii diuretiky, inhibitory ACE, digitalisem a/nebo vasodilatačními léčivými přípravky. Pacient má být klinicky stabilní (beze změny v zařazení do třídy NYHA, bez hospitalizace následkem srdečního selhání) a základní terapie musí být stabilizovaná alespoň 4 týdny před nasazením doplňkové léčby. Navíc má mít pacient sníženou ejekční frakci levé komory a jeho srdeční tepová frekvence má být > 50 tepů/min a systolický krevní tlak > 85 mm Hg (viz bod 4.3).

Počáteční dávka je 3,125 mg dvakrát denně po dobu dvou týdnů. Pokud je tato dávka tolerovaná, může se pomalu zvyšovat v intervalech alespoň dvou týdnů do dosažení dávky 6,25 mg dvakrát denně, poté do 12,5 mg dvakrát denně a konečně až do dávky 25 mg dvakrát denně. Dávkování se má zvyšovat do dosažení nejvyšší tolerované dávky.

Doporučená maximální dávka je 25 mg dvakrát denně pro všechny pacienty se závažným městnavým srdečním selháním a pro pacienty s lehkým až středně těžkým městnavým srdečním selháním vážící méně než 85 kg, a 50 mg dvakrát denně pro pacienty s lehkým nebo středně těžkým městnavým srdečním selháním vážící více než 85 kg.

K přechodnému zhoršení příznaků srdečního selhání může dojít na počátku léčby nebo následkem zvýšení dávky, zejména u pacientů se závažným srdečním selháním a/nebo při léčbě vysokými dávkami diuretik. Tento stav obvykle nevyžaduje přerušování léčby, avšak dávka se nemá zvyšovat. Pacient má být sledován lékařem/kardiologem po dobu 2 hodin po zahájení léčby nebo po zvýšení dávky. Před každým zvýšením dávky se má provést vyšetření se zaměřením na možné příznaky zhoršení srdečního selhání nebo příznaky spojené s nadměrným rozšířením cév (například kontrola renálních funkcí, tělesné hmotnosti, krevního tlaku, srdeční tepové frekvence a srdečního rytmu). Zhoršení srdečního selhání nebo retence tekutin se léčí zvýšením dávky diuretika a dávka karvedilolu se nemá zvyšovat do té doby,

než je pacient stabilizován. Pokud se vyskytne bradykardie nebo dojde k prodloužení AV přenosu, je třeba nejprve sledovat hladinu digoxinu. Příležitostně může být nezbytné snížit dávku karvedilolu nebo dočasně přerušit léčbu úplně. Dokonce i v těchto případech lze často úspěšně pokračovat v titraci dávky karvedilolu.

V průběhu titrace dávky se má pravidelně sledovat renální funkce, trombocyty a glukóza v případě diabetu mellitu nezávislém na inzulínu (NIDDM) nebo diabetu mellitu na inzulínu závislém (IDDM). Po vytitrování dávky lze frekvenci sledování snížit.

Pokud byl karvedilol vysazen po dobu delší než jeden týden, má se léčba opětovně zahajovat nižší dávkou dvakrát denně s postupným zvyšováním podle výše uvedených doporučení.

Zvláštní pokyny pro dávkování

Stejně jako u všech beta-blokátorů nemá být léčba ukončena náhle, ale spíše postupně snižována v týdenních intervalech. To je zvláště důležité v případě pacientů se souběžnou ischemickou chorobou srdeční (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Farmakokinetické údaje a klinické studie u pacientů s poruchou funkce ledvin (včetně selhání ledvin) naznačují, že u středně těžké až těžké poruchy funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater

Stav pacienta může vyžadovat úpravu dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost karvedilolu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena (viz bod 5.1). Není k dispozici dostatek údajů o účinnosti a bezpečnosti karvedilolu.

Starší pacienti

Starší osoby mohou být vnímavější vůči účinkům karvedilolu a je nutné jejich pečlivější sledování.

Způsob podání

Tablety se mají užívat s přiměřeným množstvím tekutiny. Tablety se užívají nezávisle na jídle. Avšak doporučuje se, aby pacienti se srdečním selháním užívali karvedilol s jídlem, aby se umožnilo pomalejší vstřebávání a snížilo se tak riziko ortostatické hypotenze.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Nestabilní/dekompenzované srdeční selhání.
- Srdeční selhání patřící do třídy IV klasifikace srdečního selhání NYHA vyžadující intravenózní inotropní léčbu.
- Obstrukční choroba dýchacích cest.
- Bronchospasmus nebo astma v anamnéze.
- Klinicky významná dysfunkce jater.
- Atrioventrikulární (AV) blokáda srdce 2. nebo 3. stupně (pokud není trvale zaveden kardiostimulátor).
- Závažná bradykardie (< 50 tepů/min).
- Sick sinus syndrom (včetně sinoatriálního bloku).
- Kardiogenní šok.
- Závažná hypotenze (systolický krevní tlak nižší než 85 mm Hg).
- Prinzmetalova angína.
- Neléčený feochromocytom.
- Metabolická acidóza.

- Závažné periferní arteriální cirkulační poruchy.
- Současná intravenózní léčba verapamilem nebo diltiazemem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Chronické městnavé srdeční selhání: U pacientů s městnavým chronickým srdečním selháním, se může při titraci dávky přípravku Coryol vyskytnout zhoršení srdečního selhání nebo retence tekutin. Pokud se takové příznaky vyskytnou, je třeba zvýšit dávku diuretik a dávky přípravku Coryol se nesmí dále zvyšovat, dokud není klinický stav stabilizován. Občas může být nutné snížit dávku přípravku Coryol nebo ji ve vzácných případech dočasně vysadit. Tyto příhody nebrání následné úspěšné vzestupné titraci dávky přípravku Coryol.

Coryol musí být užíván s opatrností v kombinaci s digitalisovými glykosidy, protože obě látky zpomalují AV vedení (viz bod 4.5).

Renální funkce při městnavém srdečním selhání: Reverzibilní zhoršení renálních funkcí bylo pozorováno při léčbě karvedilolem u pacientů s chronickým srdečním selháním při nízkém krevním tlaku (systolický tlak < 100 mm Hg), ischemickou chorobou srdeční a difúzní vaskulární chorobou, a/nebo poruchou funkce ledvin jako základním onemocněním. U pacientů s chronickým srdečním selháním s těmito rizikovými faktory, je třeba monitorovat funkce ledvin během titrace dávky přípravku Coryol a vysadit lék nebo snížit dávku pokud se objeví zhoršení selhání ledvin.

Dysfunkce levé komory po akutním infarktu myokardu: Před zahájením léčby karvedilolem musí být pacienti s dysfunkcí levé komory po akutním infarktu myokardu hemodynamicky stabilní a mají dostávat inhibitor ACE po dobu nejméně předcházejících 48 hodin a dávka ACE inhibitoru má být stabilní po dobu nejméně předcházejících 24 hodin.

Chronická obstrukční plicní nemoc: Karvedilol má být u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) s bronchospastickou složkou, kteří nedostávají perorální nebo inhalační léčbu, užíván s opatrností a pouze pokud přínos léčby převyší potencionální riziko. U pacientů se sklonem k bronchospasmu se může objevit dechová tíseň jako odpověď na možné zvýšení odporu v dýchacích cestách. Pacienti musí být během zahajování léčby a titrace karvedilolu pečlivě monitorováni a pokud se během léčby objeví příznaky bronchospasmu, musí se dávka karvedilolu snížit.

Diabetes: Při podávání přípravku Coryol je třeba věnovat péči pacientům s diabetem mellitem, protože může být spojeno se zhoršením kontroly hladiny glukózy v krvi, nebo časně známky akutní hypoglykémie mohou být maskovány nebo utlumeny. Obecně jsou u inzulín-dependentních pacientů upřednostňovány alternativy k beta-blokátorům. Proto pokud je u diabetiků zahajována léčba přípravkem Coryol nebo při titraci dávky, je vyžadováno pravidelné monitorování glukózy v krvi a společně úprava hypoglykemické léčby (viz bod 4.5). Hladiny krevní glukózy musí být také pečlivě monitorovány po delší době hladovění.

Periferní vaskulární choroba a Raynaudův syndrom: Coryol je nutné užívat s opatrností u pacientů s periferní vaskulární chorobou (např. Raynaudův syndrom), protože beta-blokátory mohou urychlit nebo zhoršit symptomy arteriální nedostatečnosti.

Thyreotoxikóza: Coryol může maskovat symptomy tyreotoxikózy.

Bradykardie: Coryol může vyvolat bradykardii. Jestliže se puls pacienta sníží na méně než 55 tepů za minutu, je třeba snížit dávku přípravku Coryol.

Srdeční blokáda prvního stupně: Vzhledem k negativně dromotropnímu účinku má být karvedilol podáván u pacientů se srdeční blokádou prvního stupně s opatrností.

Hypersenzitivita: Při podávání přípravku Coryol se má věnovat péče pacientům s anamnézou závažných alergických reakcí a pacientům podstupujícím desenzibilizační terapii, neboť beta-blokátory mohou

zvyšovat citlivost vůči alergenům i závažnost hypersenzitivních reakcí.

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 (SJS) (viz bod 4.8). Karvedilol je nutně u pacientů, u kterých se objeví závažné kožní nežádoucí účinky, které mohou souviset s podáváním karvedilolu, trvale vysadit.

Psoriáza: U pacientů s anamnézou psoriázy v souvislosti s beta-blokátory je možné předepsat přípravek Coryol jen po zvážení poměru rizika a prospěchu.

Interakce s jinými léčivými přípravky

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

Současné užívání debrisochinu: Pacienti, o kterých je známo, že špatně metabolizují debrisochin, mají být v průběhu zahájení léčby pečlivě sledováni.

Feochromocytom: U pacientů s feochromocytomem je třeba zahájit léčbu alfa-blokátorem před užitím beta-blokátoru. Ačkoliv má karvedilol alfa i beta blokující aktivitu, není v tomto případě s použitím karvedilolu žádná zkušenost. Je třeba být opatrný, pokud je přípravek Coryol podáván pacientům s podezřením na feochromocytom.

Prinzmetalova angina pectoris: Látky s neselektivní beta-blokující aktivitou mohou u pacientů s Prinzmetalovou anginou pectoris vyvolat bolest na hrudi. S použitím karvedilolu není u těchto pacientů žádná zkušenost, ačkoli alfa-blokující aktivita přípravku Coryol může těmto příznakům předejít. Při podání přípravku Coryol je třeba být opatrný u pacientů s podezřením na Prinzmetalovu anginu pectoris.

Kontaktní čočky: Osoby, které nosí kontaktní čočky, mají být informovány o možném snížení tvorby slz.

Syndrom z vysazení: Léčba karvedilolem nesmí být náhle přerušena, zvláště u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Vysazení karvedilolu musí být postupné (v průběhu 2 týdnů).

Laktosa: Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Sacharosa: Tento léčivý přípravek obsahuje sacharosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Účinky karvedilolu na farmakokinetiku jiných léků

Karvedilol je substrátem i inhibítozem P-glykoproteinu. Proto biologická dostupnost léků transportovaných P-glykoproteinem může být při současném podávání karvedilolu zvýšena. Kromě toho může být biologická dostupnost karvedilolu změněna induktory nebo inhibitory P-glykoproteinu.

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 výrazně větší účinky než u žen. Při zahájení, úpravě nebo přerušení léčby karvedilolem se proto doporučuje monitorování hladin digoxinu (viz bod 4.4). Karvedilol nemá žádný vliv na digoxin podávaný intravenózně.

Cimetidin: Zvyšuje AUC asi o 30 %, ale nezpůsobuje změny C_{max} .

Péči je třeba věnovat při současném užití inhibitorů oxidáz se smíšenou funkcí, např. cimetidin, protože se sérové koncentrace mohou zvýšit.

Vzhledem k relativně malému vlivu cimetidinu na hladiny karvedilolu je však pravděpodobnost klinicky významné interakce minimální.

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 redukce dávky cyklosporinu přibližně o 10-20 %. Mechanismus této interakce není znám, ale může se na ní podílet inhibice intestinálního glykoproteinu P karvedilolem. 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 těchto interakčních mechanismů jeho farmakokinetika ovlivněna i karvedilolem.

Účinky jiných léků na farmakokinetiku karvedilolu

Inhibitory i induktory CYP2D6 a CYP2C9 mohou měnit systémový a/nebo presystémový metabolismus karvedilolu stereoselektivně, což vede ke zvýšení nebo snížení plazmatických koncentrací R- a S-karvedilolu. Některé příklady pozorované u pacientů nebo u zdravých jedinců jsou uvedeny níže, ale výčet není úplný.

Rifampicin: Ve studii u 12 zdravých subjektů bylo pozorováno snížení expozice karvedilolu o přibližně 60 % při společném podávání s rifampicinem a snížení účinku 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.

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.

Fluoxetin a paroxetin: V randomizované zkřížené studii s 10 pacienty se srdečním selháním vedlo současné podání fluoxetinu, silného inhibitoru CYP2D6, ke stereoselektivní inhibici metabolismu karvedilolu se 77% zvýšením průměrného AUC R(+) enantiomeru a nestatisticky významnému 35% zvýšení AUC S(-) enantiomeru ve srovnání s placebovou skupinou. U nežádoucích účinků, krevního tlaku a tepové frekvence však nebyl zaznamenán žádný rozdíl mezi léčenými skupinami. 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 pozorovány žádné klinické účinky.

Alkohol: Ukázalo se, že příjem alkoholu má akutní hypotenzní účinky, které mohou posílit snížení krevního tlaku způsobené karvedilolem. Protože je karvedilol rozpustný v ethanolu, může přítomnost alkoholu ovlivnit rychlost a/nebo rozsah střevní absorpce karvedilolu. 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 nejasný, pacienti se mají vyvarovat souběžné konzumaci grapefruitového džusu, dokud nebude prokázán stabilní vztah mezi dávkou a odpovědí.

Farmakodynamické interakce

Inzulín a perorální antidiabetika: Látky s beta-blokujícími vlastnostmi mohou zvýšit účinek inzulínu a perorálních antidiabetik na redukci cukru v krvi. Příznaky hypoglykemie mohou být maskovány nebo utlumeny (zvláště tachykardie). U pacientů, kteří užívají inzulín nebo perorální antidiabetika se proto doporučuje pravidelné monitorování glukosy v krvi.

Látky vychytávající katecholaminy: Pacienti, kteří užívají současně beta-blokátory a látky vychytávající katecholaminy (např. reserpin a inhibitory monoaminoxidázy), mají být pečlivě sledováni na příznaky hypotenze a/nebo závažné bradykardie.

Digoxin: Současné užívání beta-blokátorů a digoxinu může vést k aditivnímu prodloužení atrioventrikulárního (AV) převodního času.

Non-dihydropyridinové blokátory kalciového kanálu, amiodaron nebo jiná antiarytmika: Současné podávání non-dihydropyridinových blokátorů kalciového kanálu, amiodaronu nebo jiných antiarytmik s karvedilolem může zvýšit riziko poruchy AV vedení (viz bod 4.4). Při současném podávání karvedilolu s diltiazemem byly pozorovány 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 typu verapamilu nebo diltiazemu, amiodaronem nebo jinými antiarytmiky, doporučuje se monitorování EKG a krevního tlaku.

U pacientů, kteří užívali amiodaron byla krátce po zahájení léčby beta-blokátory hlášena bradykardie, zástava srdce a ventrikulární fibrilace. Při současném intravenózním podání antiarytmik třídy Ia nebo Ic je riziko srdečního selhání.

Klonidin: Současné podání klonidinu s látkami s beta-blokujícími vlastnostmi může potencovat účinky na snížení krevního tlaku a srdečního rytmu. Když se ukončuje podávání současné léčby s látkami s beta-blokujícími vlastnostmi a klonidinem, je třeba ukončit nejdříve podávání beta-blokátorů. Léčba klonidinem může být ukončena o několik dnů později postupným snižováním dávky.

Antihypertenziva: Tak jako jiné látky s beta-blokující aktivitou, i karvedilol může potencovat účinek jiných současně podávaných léků s antihypertenzním účinkem (např. antagonisté alfa₁-receptorů) nebo s hypotenzním účinkem, který je součástí jejich profilu nežádoucích účinků.

Anestetika: Pečlivou pozornost je třeba dbát během anestezie synergickému negativně inotropnímu a hypertenznímu účinku karvedilolu a anestetik (viz bod 4.4).

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), estrogeny a kortikosteroidy. Antihypertenzní účinek karvedilolu se snižuje následkem retence vody a sodíku. Souběžné užívání NSAID a beta-adrenergických blokátorů může vést ke zvýšení krevního tlaku a poruše řízení krevního tlaku.

Nitráty: Zvýšené hypotenzní účinky.

Ergotamin. Zvýšená vasokonstrikce.

Bronchodilatancia na bázi beta-agonistů: Nekardioselektivní beta-blokátory působí proti bronchodilatačním účinkům bronchodilatací na bázi beta-agonistů. Doporučuje se pečlivé sledování pacientů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické zkušenosti s užíváním karvedilolu u těhotných žen nejsou dostupné.

Studie na zvířatech prokázaly vliv na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod, reprodukční toxicitu a postnatální vývoj (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Karvedilol se smí užívat během těhotenství, jen pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko.

Beta-blokátory snižují placentární perfúzi, což může vést k intrauterinní smrti plodu a nezralým a předčasným porodům. Navíc může dojít k nežádoucím účinkům (zejména hypoglykémie a bradykardie) u plodu a novorozence. Může být zvýšené riziko srdečních a plicních komplikací u novorozenců v postnatálním období. Studie na zvířatech neprokázaly podstatný důkaz teratogenity karvedilolu (viz také bod 5.3).

Kojení

Studie na zvířatech prokázaly, že se karvedilol a/nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka potkanů. Vylučování karvedilolu do mateřského mléka u člověka nebylo prokázáno. Většina beta-blokátorů, zejména lipofilní látky, však do mateřského mléka u člověka prochází, i když v různém rozsahu. Proto se po podání karvedilolu kojení nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie vlivu na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Schopnost řídit dopravní prostředky, obsluhovat stroje nebo práce bez pevné podpory může být zhoršena vzhledem k individuálním reakcím (např. závrať, únava). To platí především na začátku léčby, po zvýšení dávky nebo při změně léčby a ve spojení s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

(a) Souhrn bezpečnostního profilu

Frekvence nežádoucích účinků není závislá na dávce, s výjimkou závratí, poruch zraku a bradykardie.

(b) Seznam nežádoucích účinků

U většiny nežádoucích účinků souvisejících s léčbou karvedilolem je riziko výskytu podobné ve všech indikacích. Výjimky jsou popsány v podbodě (c).

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny během léčby karvedilolem (např. z klinických hodnocení, z poregistračních studií bezpečnosti nebo ze spontánních hlášení), jsou rozděleny do následujících kategorií v pořadí podle četnosti:

Kategorie četností jsou následující:

- 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)

Infekce a infestace

- Časté: Bronchitida, pneumonie, infekce horního dýchacího traktu, infekce močových cest

Poruchy krve a lymfatického systému

- Časté: Anemie
- Vzácné: Trombocytopenie
- Velmi vzácné: Leukopenie

Poruchy imunitního systému

- Velmi vzácné: Hypersenzitivita (alergická reakce)

Poruchy metabolismu a výživy

- Časté: Zvýšení tělesné hmotnosti, hypercholesterolemie, porucha kontroly krevní glukosy (hyperglykemie, hypoglykemie) u pacientů s preexistujícím diabetem

Psychiatrické poruchy

- Časté: Deprese, depresivní nálada
- Méně časté: Poruchy spánku

Poruchy nervového systému

- Velmi časté: Závrať, bolest hlavy
- Časté: Presynkopa, synkopa
- Méně časté: Parestezie

Poruchy oka

- Časté: Poruchy vidění, snížená tvorba slz (suché oko), podráždění oka

Srdeční poruchy

- Velmi časté: Srdeční selhání
- Časté: Bradykardie, otok (včetně generalizovaného, periferního a závislého otoku, otoku genitálií a končetin), hypervolemie, retence tekutin
- Méně časté: Atrioventrikulární blokáda, angina pectoris

Cévní poruchy

- Velmi časté: Hypotenze
- Časté: Ortostatická hypotenze, poruchy periferní cirkulace (chladné končetiny, periferní vaskulární choroba, projevy intermitentní klaudikace a Raynaudova syndromu), hypertenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

- Časté: Dyspnoe, plicní otok, astma u predisponovaných pacientů
- Vzácné: Nosní kongesce, příznaky podobné chřípce

Gastrointestinální poruchy

- Časté: Nausea, průjem, zvracení, dyspepsie, bolest žaludku
- Méně časté: Zácpa
- Vzácné: Sucho v ústech

Poruchy jater a žlučových cest

- Velmi vzácné: Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a gamma-glutamyltransferázy (GGT)

Poruchy kůže a podkožní tkáň

- Méně časté: Kožní reakce (např. alergický exantém, dermatitida, kopřivka, svědění, psoriatické léze a léze typu lichen planus), alopecie

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

- Časté: Bolest končetin

Poruchy ledvin a močových cest

- Časté: Selhání ledvin a abnormality ve funkci ledvin u pacientů s difúzní vaskulární chorobou a/nebo poruchou funkce ledvin jako základním onemocněním
- Vzácné: poruchy močení
- Velmi vzácné: Inkontinence moči u žen

Poruchy reprodukčního systému a prsu

- Méně časté: Erektální dysfunkce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- Velmi časté: Astenie (únava)
- Časté: Edém, bolest

(c) Popis vybraných nežádoucích účinků

Četnost nežádoucích účinků není závislá na dávce, s výjimkou závratí, poruchy zraku a bradykardie. Závrať, synkopa, bolest hlavy a astenie jsou většinou mírné a většinou se vyskytují na začátku léčby.

U pacientů s městnavým srdečním selháním, se může při titraci dávky karvedilolu vyskytnout zhoršení srdečního selhání nebo retence tekutin (viz bod 4.4).

Srdeční selhání bylo velmi často hlášený nežádoucí účinek u placebo (14,5 %) i u pacientů léčených karvedilolem (15,4 %) u pacientů s poruchou funkce levé srdeční komory po akutním infarktu myokardu.

U pacientů s chronickým srdečním selháním a nízkým krevním tlakem, ischemickou chorobou srdeční a difúzním cévním onemocněním a/nebo se základní poruchou funkce ledvin léčených karvedilolem bylo pozorováno reverzibilní zhoršení renální funkce (viz bod 4.4).

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny po uvedení karvedilolu na trh. Vzhledem k tomu, že tyto účinky jsou hlášeny u skupiny pacientů nejisté velikosti, není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich četnost a/nebo stanovit příčinný vztah k expozici léku.

Poruchy metabolismu a výživy

Beta-blokátory jako třída mohou způsobit manifestaci latentního diabetu mellitu, zhoršení manifestovaného diabetu mellitu a inhibici regulace glukózy v krvi.

Psychiatrické poruchy

Karvedilol může způsobit halucinace.

Srdeční poruchy

U predisponovaných pacientů (např. starší pacienti nebo pacienti s preexistující bradykardií, dysfunkcí sinusového uzlu nebo atrioventrikulární bloádou) může dojít k sinusové zástavě.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Závažné kožní nežádoucí účinky (toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom (viz bod 4.4)).

Hyperhidróza.

Poruchy ledvin a močových cest

Karvedilol může způsobit inkontinenci moči u žen, která po vysazení léčby odezní.

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Symptomy

V případě předávkování může dojít k závažné hypotenzi, bradykardii, srdečnímu selhání, kardiogennímu šoku, sinusové zástavě a srdeční zástavě. Mohou také vzniknout problémy s dechem, bronchospasmus, zvracení, poruchy vědomí a generalizované záchvaty.

Léčba

Pacienty je třeba monitorovat s ohledem na výše zmíněné známky a příznaky a léčit je podle nejlepšího posouzení ošetřujícího lékaře a v souladu se standardy péče o pacienty s předávkováním beta-blokátory (např. atropin, transvenózní stimulace, glukagon, inhibitory fosfodiesterázy jako např. amrinon nebo milrinon, beta-sympatomimetika).

Během prvních několika hodin po požití může být užitečný výplach žaludku nebo indukované zvracení.

Při závažném předávkování, kdy je pacient v šoku, je třeba pokračovat v popsané podpůrné léčbě po dostatečně dlouhou dobu, dokud není pacient stabilizován, protože může být očekáván prodloužený poločas eliminace a redistribuce karvedilolu z hlubších kompartmentů. Délka trvání léčby s použitím antidot závisí na závažnosti předávkování; podpůrná terapie musí pokračovat do stabilizace pacienta.

Karvedilol se vysokou měrou váže na bílkoviny, proto jej nelze odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Karvedilol je racemickou směsí dvou stereoisomerů. Oba enantiomery mají alfa-adrenergický blokující účinek v modelech na zvířatech. Blokáda beta-adrenergických receptorů je spojena s S-enantiomerem a neselektivní pro beta₁- a beta₂-adrenoreceptory, zatímco oba enantiomery mají stejné blokovací vlastnosti specifické pro alfa₁-adrenergické receptory. Karvedilol nemá žádnou vlastní sympatomimetickou aktivitu (ISA). Podobně jako propranolol vykazuje membránové stabilizační vlastnosti. Ve vyšších koncentracích má karvedilol také slabou až střední aktivitu blokující kalciové kanály.

Antioxidační vlastnosti karvedilolu a jeho metabolitů byly prokázány ve studiích na zvířatech *in vitro* a *in vivo* a u řady typů lidských buněk *in vitro*.

Farmakodynamické účinky

Karvedilol je vasodilatační neselektivní beta-blokátor, který snižuje periferní vaskulární odpor prostřednictvím selektivní blokády alfa₁-receptorů a potlačuje systém renin-angiotensin neselektivní beta-blokádou. Plazmatická reninová aktivita se snižuje a retence tekutin je vzácná. Tlumí zvýšení krevního tlaku vyvolané fenylefrinem, agonistou alfa₁-adrenoreceptoru, ale ne zvýšení vyvolané

angiotensinem II. Aktivita karvedilolu blokující kalciové kanály může zvýšit průtok krve ve specifických cévních lůžkách, jako je kožní oběh.

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, je vychytávačem reaktivních kyslíkových radikálů a má antiproliferativní účinky na lidské buňky hladkého svalstva cév.

Klinická účinnost a bezpečnost

V klinických studiích bylo prokázáno, že díky vyváženému působení na vasodilataci a beta-blokádu má karvedilol následující účinky:

Hypertenze

U pacientů s hypertenzí není snížení krevního tlaku spojené se současným vzrůstem periferního odporu, jak se pozoruje u čistých beta-blokátorů. Srdeční tepová frekvence se mírně snižuje. Tepový objem zůstává nezměněný. Průtok krve ledvinou a renální funkce zůstávají normální, stejně tak jako periferní průtok krve. Bylo prokázáno, že karvedilol udržuje tepový objem a snižuje celkový periferní odpor, aniž by ohrozil přívod krve do různých orgánů a cévních lůžek, např. ledvin, kosterních svalů, předloktí, dolních končetin, kůže, mozku nebo krční tepny. Výskyt studených končetin a předčasné únavy při fyzické aktivitě je snížen.

Hypertenzní pacienti s poruchou funkce ledvin

Několik otevřených studií ukázalo, že karvedilol je účinný lék 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 v dialyzačních i nedialyzačních dnech a hypotenzní účinek je srovnatelný s účinkem pozorovaným u pacientů s normálními renálními funkcemi.

Stabilní angina pectoris

U pacientů se stabilní anginou pectoris karvedilol prokázal antiischemické (zlepšená celková doba zátěže, čas do 1 mm deprese úseku ST a doba do anginy pectoris) a antianginózní vlastnosti, které byly zachovány během dlouhodobé léčby. Akutní hemodynamické studie prokázaly, že karvedilol významně snižuje spotřebu kyslíku v myokardu a nadměrnou aktivitu sympatiku a snižuje jak srdeční preload (tlak v plicnici a tlak v zaklínění), tak afterload (celkový periferní odpor) s následným zlepšením systolické a diastolické funkce levé komory bez podstatných změn srdečního výdeje.

Karvedilol nemá žádný nežádoucí účinek na metabolické rizikové faktory ischemické choroby srdeční. Nenarušuje normální profil sérových lipidů a u hypertenzních pacientů s dyslipidemií byly po šesti měsících perorální léčby hlášeny příznivé účinky na sérové lipidy.

Ve dvou studiích byl karvedilol v dávce 25 mg dvakrát denně porovnáván s jinými antianginózními léčivými přípravky s uznávanou hodnotou u pacientů s chronickou stabilní námahovou anginou. Byly zvoleny dávkovací režimy široce používané v klinické praxi. Obě hodnocení byla dvojité zaslepená s paralelními skupinami. Primárním cílem byl celkový čas cvičení (TET).

Zpráva č.:	Kontrola (dávka)	Počty pacientů karvedilol/srovnávací lék	Délka léčby
060	Verapamil (120 mg 3krát denně)	126/122	12 týdnů
061	ISDN s.r. (40 mg 2krát denně)	93/94	12 týdnů

ISDN = isosorbit-dinitrát

Výsledky obou hodnocení jasně prokázaly, že pro TET při minimálních hladinách léku v krvi po 12 týdnech léčby nebyl mezi léčebnými skupinami žádný statisticky významný rozdíl. Poměry rizik získané z Coxova modelu proporcionálních rizik však ukázaly trend ve prospěch karvedilolu, což naznačuje, že karvedilol byl v průměru o 114 % tak účinný jako verapamil (90% CI: 85–152 %) a o 134 % tak účinný jako ISDN (90% CI: 96–185 %). To platilo i pro dobu do vzniku anginy pectoris (TTA) a deprese úseku ST (TST) v době minima. Nárůst TET byl asi 50 sekund ve všech skupinách;

zlepšení TTA a TST bylo asi 30 sekund, což je klinicky významné.

Ve studii 060 prokázala analýza dat 48hodinového Holterova monitorování snížení počtu a trvání depresí úseku ST (tichá ischemie myokardu) v obou léčebných skupinách. Karvedilol také snižoval výskyt předčasných síňových a komorových kontrakcí (PAC, PVC), kupletů a běhů.

Chronické srdeční selhání

U pacientů s ischemickým i neischemickým chronickým srdečním selháním karvedilol významně snižuje úmrtnost a nutnost hospitalizace a zlepšuje příznaky a funkci levé srdeční komory. Účinek karvedilolu je závislý na dávce.

Chronické srdeční selhání u pacientů s poruchou funkce ledvin

Karvedilol snižuje morbiditu i mortalitu u dialyzovaných pacientů s dilatační kardiomyopatií, stejně jako mortalitu ze všech příčin, kardiovaskulární mortalitu a mortalitu z důvodu srdečního selhání nebo první hospitalizaci u pacientů se srdečním selháním s lehkým až středně těžkým chronickým onemocněním ledvin nezávislým na dialýze. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií zahrnující velký počet pacientů (> 4 000) s lehkým až středně těžkým chronickým onemocněním 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. Vzhledem k malému počtu účastníků ve srovnání se studiemi u dospělých a obecnému nedostatku optimálního dávkovacího schématu pro děti a dospívající nejsou dostupné údaje dostatečné ke stanovení bezpečnostního profilu karvedilolu u dětí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání 25mg tobolky zdravým subjektům se karvedilol rychle vstřebával s maximální plazmatickou koncentrací C_{max} 21 $\mu\text{g/l}$, 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 u zdravých mužů. Karvedilol je racemát a zdá se, že S(-)-enantiomer je metabolizován rychleji než R(+)-enantiomer, S(-)-enantiomer vykazuje absolutní perorální biologickou dostupnost 15 % 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. U pacientů s pomalou hydroxylací debrisochinu se koncentrace karvedilolu v plazmě zvyšují 2× až 3× ve srovnání s rychlými metabolizátory debrisochinu. Potrava neovlivňuje biologickou dostupnost, retenční čas ani maximální sérovou koncentraci, avšak čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace se prodlouží.

Distribuce

Karvedilol je vysoce lipofilní látka, která se z přibližně 95 % váže na plazmatické bílkoviny. Distribuční objem se pohybuje mezi 1,5 a 2 l/kg a vzrůstá u pacientů s cirhózou jater.

Biotransformace

Karvedilol je u člověka v játrech rozsáhle metabolizován pomocí oxidace a konjugace na řadu různých metabolitů, které jsou vylučovány hlavně žlučí. U zvířat byla prokázána enterohepatální cirkulace mateřské látky.

Demethylací a hydroxylací fenolového jádra vznikají tři aktivní metabolity s aktivitou beta-blokátoru. Na základě preklinických studií má metabolit 4'-hydroxyfenol přibližně 13× větší beta-blokační účinek

než karvedilol. Ve srovnání s karvedilolem vykazují tři aktivní metabolity slabou vasodilatační aktivitu. U člověka je koncentrace tří aktivních metabolitů asi 10× nižší, než koncentrace mateřské látky. Dva hydroxykarbazolové metabolity karvedilolu jsou extrémně účinné antioxidanty, vykazující 30–80× 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 různé 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 klinických 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.

Eliminace

Po jednorázovém perorálním podání 50 mg karvedilolu se přibližně 60 % látky vyloučí do žluče 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 přibližně 600 ml/min a eliminační poločas okolo 2,5 hodiny. Eliminační poločas 50mg tobolky pozorovaný u stejných jedinců byl 6,5 hodiny, což odpovídá poločasu absorpce z tobolky. Po perorálním podání je celková tělesná clearance S-karvedilolu přibližně dvojnásobná než R-karvedilolu.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

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

Porucha funkce jater

Ve studii na pacientech s jaterní cirhózou byla zjištěna biologická dostupnost karvedilolu čtyřikrát vyšší, maximální hladina v krevní plazmě pětkrát vyšší a distribuční objem třikrát vyšší než u zdravých osob.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že je karvedilol primárně vylučován stolicí, významná akumulace u pacientů s poruchou funkce ledvin není pravděpodobná.

U pacientů s hypertenzí a poruchou funkce ledvin se plocha pod křivkou plazmatické koncentrace, eliminační poločas ani maximální plazmatická koncentrace významně nemění. Renální exkrece nezměněného léku klesá u pacientů s poruchou funkce ledvin, změny farmakokinetických parametrů jsou však mírné.

Karvedilol není v průběhu dialýzy eliminován, protože neprochází dialyzační membránou, pravděpodobně v důsledku vysoké vazby na plazmatické bílkoviny.

Srdeční selhání

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Porucha fertility

Při podání vysokých dávek karvedilolu březím potkanům (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 násobek maximální denní dávky v humánním použití) byly pozorovány nežádoucí účinky na březost a fertilitu (slabá reprodukční aktivita, nižší výskyt žlutých tělísek a zhoršená implantace).

Teratogenita

Ve studiích na zvířatech nebyly prokázány žádné teratogenní účinky.

Embryotoxicita

Růst a fyzický vývoj plodu byly opožděny při dávkách ≥ 60 mg/kg (≥ 30 násobek maximální denní dávky u člověka). Embryotoxicita (zvýšená mortalita po implantaci embrya) se vyskytla, avšak nedošlo k žádným deformacím u potkanů nebo králíků při dávkách 200 mg/kg respektive 75 mg/kg (38násobek až 100násobek maximální denní dávky při humánním použití). Význam těchto zjištění pro člověka je nejistý. Studie na zvířatech navíc prokázaly, že karvedilol prochází placentární bariérou, a proto je třeba mít na paměti také možné důsledky alfa- a beta-blokády u lidského plodu a novorozence (viz také bod 4.6).

V souhrnu byly účinky v neklinických studiích pozorovány pouze při expozicích považovaných za dostatečně převyšující maximální expozici u člověka, což naznačuje malý význam pro klinické použití (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Monohydrát laktosy
Povidon K25
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

HDPE lahvička s PP uzávěrem: Uchovávejte v původním obalu.

Blistr (OPA/Al/PVC fólie – hliníková fólie): Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (laminovaný OPA/Al/PVC fólie – hliníková fólie) obsahující 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 a 100 tablet.

HDPE lahvička (PP uzávěr a vysoušecí vložka z PE naplněná silikagelem) obsahující 100 a 250 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Coryol 3,125 mg: 77/047/05-C

Coryol 6,25 mg: 77/015/04-C

Coryol 12,5 mg: 77/016/04-C

Coryol 25 mg: 77/017/04-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Coryol 3,125 mg: 23. 2. 2005/26. 8. 2009

Coryol 6,25 mg: 21. 1. 2004/26. 8. 2009

Coryol 12,5 mg: 21. 1. 2004/26. 8. 2009

Coryol 25 mg: 21. 1. 2004/26. 8. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 8. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.gov.cz).