

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Coryol 6,25  
Coryol 12,5  
Coryol 25  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta Coryolu 6,25 obsahuje 6,25 mg karvedilolu.  
Každá tableta Coryolu 12,5 obsahuje 12,5 mg karvedilolu.  
Každá tableta Coryolu 25 obsahuje 25 mg karvedilolu.

Pomocné látky so známym účinkom: monohydrát laktózy, sacharóza.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Coryol 6,25 sú oválne slabo bikonvexné biele tablety, na jednej strane s deliacou ryhou s označením S2 na opačnej strane.

Coryol 12,5 sú oválne slabo bikonvexné biele tablety, na jednej strane s deliacou ryhou s označením S3 na opačnej strane.

Coryol 25 sú okrúhle slabo bikonvexné biele tablety, na okrajoch zrezané, s deliacou ryhou na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba esenciálnej hypertenzie. Coryol sa môže užívať samostatne alebo v kombinácii s inými antihypertenzívami.
- Profylaktická liečba chronickej stabilnej angíny pectoris.
- Symptomatická liečba chronického srdcového zlyhávania.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Coryol sa užíva po jedle, aby sa spomalila jeho absorpcia a zmiernil ortostatický účinok. Dávkovanie je individuálne. Liečba sa začne nízkymi dávkami, ktoré sa postupne zvyšujú každých 7 až 14 dní, pokiaľ sa nedosiahne optimálny klinický účinok.

Po prvej dávke a po každej zvýšenej dávke sa odporúča kontrolovať pacientov krvný tlak v stoji 1 hodinu po užití dávky, aby sa vylúčila možná hypotenzia. Liečba Coryolom sa ukončuje postupne, dlhšie ako 1 až 2 týždne. Ak sa liečba preruší na viac ako 2 týždne, musí sa začať s najnižšou dávkou.

#### Dávkovanie

#### **Esenciálna hypertenzia**

Odporúčané dávkovanie je raz denne.

#### *Dospelí*

Odporúčaná začiatková dávka Coryolu je 12,5 mg jedenkrát denne ráno po raňajkách alebo 6,25 mg Coryolu dvakrát denne (ráno a večer). Po 2 dňoch sa dávka môže zvýšiť na 25 mg ráno (1 tableta po 25 mg) alebo 12,5 mg dvakrát denne. Po 14 dňoch liečby sa dávka môže opäť zvýšiť na 2-krát 25 mg Coryolu denne. Odporúčaná maximálna denná dávka Coryolu na liečbu hypertenzie je 25 mg 2-krát denne (t. j. 50 mg denne).

Dávku je možné zvyšovať v intervaloch najmenej 2 týždne.

#### *Starší pacienti*

Odporúčaná úvodná dávka lieku je 12,5 mg. V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu je možné zvýšiť dávku až na maximálnu dennú dávku 50 mg podávanú v jednej alebo viacerých dávkach.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť karvedilolu nebola u detí a dospievajúcich do 18 rokov stanovená.

### **Chronická stabilná angína pectoris**

#### *Dospelí*

Začiatková odporúčaná dávka je 12,5 mg Coryolu dvakrát denne po jedle. Po 2 dňoch liečby sa dávka môže zvýšiť na 2-krát 25 mg denne (t. j. 50 mg). Ak dávka nie je dostačujúca po 14 dňoch liečby a pacient ju toleruje dobre, môže sa zvýšiť na 2-krát 50 mg denne (t. j. 100 mg). Celková denná dávka pri liečbe chronickej angíny pectoris nesmie prevýšiť 50 mg Coryolu dvakrát denne (t. j. 100 mg).

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov dávka nesmie prekročiť 25 mg dvakrát denne (t. j. 50 mg).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť karvedilolu nebola u detí a dospievajúcich do 18 rokov stanovená.

### **Chronické srdcové zlyhávanie**

Liečba Coryolom sa začína v nemocnici pod dohľadom lekára až po dôkladnom zhodnotení stavu pacienta.

Kvôli stabilizácii klinického stavu je potrebné, aby pred každou úpravou dávky pacienta vyšetril lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou srdcového zlyhávania. Dávka karvedilolu sa nesmie zvyšovať u pacientov so zhoršeným srdcovým zlyhávaním od poslednej návštevy resp. u pacientov s prejavmi dekompenzovaného alebo nestabilného srdcového zlyhania.

Dávkovanie je individualizované.

Coryol sa odporúča ako doplnok k štandardne používaným liekom, ako sú diuretiká, ACE inhibítory a/alebo digoxín. Môže sa podávať pacientom, ktorí netolerujú ACE inhibítory. Pacientovi sa môže podať Coryol, až keď sú stabilizované dávky diuretík, ACE inhibítorov a digoxínu (ak sa podáva). Pacient musí byť pod prísny lekársky dohľad počas prvých 2 až 3 hodín po začiatkovej dávke alebo po zvýšení dávky a sa musí sledovať tolerovanie lieku. Ak sa objaví bradykardia (pulz pod 55 tepov/minútu), dávka Coryolu sa musí znížiť.

Pri zvyšovaní dávky lieku u pacientov so systolickým tlakom krvi < 100 mmHg môže dôjsť k zhoršeniu funkcie obličiek alebo srdca. Z tohto dôvodu je pri každom zvyšovaní dávky u týchto pacientov potrebné vyhodnotiť funkciu obličiek a zistiť príznaky zhoršenia srdcového zlyhávania alebo vazodilatácie. Ak sa objaví prechodné zhoršenie srdcového zlyhávania, vazodilatácia alebo retencia tekutín, je potrebné najprv znížiť dávku diuretika alebo ACE inhibítora, a ak tieto opatrenia nie sú účinné, zvyčajne sa odporúča zníženie dávky alebo dočasné prerušenie liečby Coryolom. Keď sa klinický stav stabilizuje, liečba Coryolom a/alebo zvyšovanie dávky môže pokračovať.

### *Dospelí*

Začiatočná odporúčaná dávka je 3,125 mg dvakrát denne. Ak je táto dávka dobre tolerovaná, môže sa postupne (v dvojtyždňových intervaloch) zvyšovať na ďalšiu dávku 6,25 mg dvakrát denne, a ďalej 12,5 mg dvakrát denne až nakoniec 25 mg dvakrát denne, čo je zvyčajná dávka. Dávkovanie je potrebné zvýšiť až na maximálnu úroveň tolerovanú pacientom.

Odporúčaná maximálna denná dávka pre všetkých pacientov s ťažkým srdcovým zlyhávaním a pre pacientov s miernym a stredne ťažkým chronickým srdcovým zlyhávaním vážiach menej ako 85 kg je 25 mg dvakrát denne. Pre pacientov s miernym až stredne ťažkým srdcovým zlyhaním vážiach viac ako 85 kg je odporúčaná maximálna denná dávka karvedilolu 50 mg dvakrát denne.

U pacientov, ktorí prestali užívať Coryol na viac ako 2 týždne, sa liečba obnovuje dávkou 3,125 mg dvakrát denne v súlade s vyššie uvedenými odporúčaniami.

### *Starší pacienti*

Dávkovanie je rovnaké ako u dospelých.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku nebola u detí a dospievajúcich do 18 rokov stanovená.

### *Pacienti s pridruženým ochorením pečene*

Coryol je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene.

### *Pacienti s pridruženým ochorením obličiek*

U pacientov so systolickým tlakom krvi nad 100 mmHg nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

### Vynechaná dávka

Vynechaná dávka sa má užiť čo najskôr, ako je to možné. Ak sa však blíži čas ďalšej dávky, pacient neužije vynechanú dávku, ale užije nasledujúcu dávku podľa zvyčajnej dávkovacej schémy.

## **4.3 Kontraindikácie**

Coryol je kontraindikovaný u pacientov s precitlivosťou na karvedilol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, u pacientov s výraznejšou retenciou tekutín alebo objemovým preťažením vyžadujúcim si intravenóznú inotropnú liečbu. Ďalšou kontraindikáciou je bronchiálna astma, chronické obštrukčné ochorenie pľúc, pľúcna hypertenzia, anamnéza bronchospazmu, pľúcne srdcové preťaženie a kardiálny šok.

Coryol sa nesmie podať pacientom s nestabilným/dekompenzovaným srdcovým zlyhaním, ťažkou bradykardiou (menej ako 50 pulzov za minútu), so syndrómom ochorenia sínusového uzla (vrátane S-A bloku) alebo so srdcovým A-V blokom druhého alebo tretieho stupňa (v prípade, že nie je umiestnený permanentný kardiostimulátor), s ťažkou hypotenziou (systolický tlak krvi < 85 mmHg), s metabolickou acidózou a s feochromocytómom (v prípade nedostatočnej kontroly  $\alpha$ -sympatolytikami).

Coryol sa neodporúča podávať pri ťažkej poruche funkcie pečene.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Chronické kongestívne zlyhávanie srdca

Počas titrácie dávky karvedilolu nahor môže u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním dôjsť k jeho zhoršeniu, resp. k retencii tekutín. Ak sa objavia tieto príznaky, je potrebné zvýšiť dávkovanie diuretika, pričom dávkovanie karvedilolu sa nesmie ďalej zvyšovať až do stabilizácie klinického stavu. Príležitostne môže byť potrebné znížiť dávku karvedilolu, alebo dočasne prerušiť jeho podávanie. Uvedené prípady nevyklučujú následnú úspešnú titráciu dávkovania karvedilolu nahor. Je potrebná zvýšená opatrnosť pri použití karvedilolu v kombinácii s digoxínom, pretože obe liečivá spomaľujú A-V vedenie.

U pacientov s hypertenziou, u ktorých sa chronické srdcové zlyhávanie liečilo pomocou digoxínu, diuretik alebo ACE inhibítorov, treba postupovať opatrne, pretože digoxín aj Coryol môžu spomaľiť

A-V vedenie.

#### Funkcia obličiek pri kongestívnom srdcovom zlyhávaní

U pacientov s chronickým zlyhávaním srdca a nízkym tlakom krvi (systolický tlak krvi < 100 mmHg), s ischemickou chorobou srdca a difúznym postihnutím ciev a/alebo renálnou insuficienciou sa počas liečby karvedilolom pozorovalo reverzibilné zhoršenie funkcie obličiek.

U pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním a uvedenými rizikovými faktormi je počas zvyšovania dávky Coryolu potrebné sledovať funkciu obličiek. V prípade zhoršenia zlyhávania obličiek je nutné znížiť dávkovanie alebo ukončiť podávanie lieku.

#### Dysfunkcia ľavej komory po akútnom infarkte myokardu

Pred začatím liečby karvedilolom je nutné, aby klinický stav pacienta bol stabilizovaný; pacient má dostávať ACE inhibítora najmenej 48 hodín pred začatím liečby karvedilolom, pričom dávka ACE inhibítora má byť stabilná minimálne počas 24 predchádzajúcich hodín.

#### Chronická obštrukčná choroba pľúc

Nakoľko betablokátory môžu zhoršiť bronchiálnu obštrukciu, pacienti s chronickým obštrukčným ochorením pľúc by ich nemali vo všeobecnosti užívať.

Pacientom s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc so sklonom ku bronchospazmom, ktorí sa neliečia perorálnymi alebo inhalačnými liekmi, sa má karvedilol podávať s opatnosťou a len vtedy, keď očakávaný prospech preváži potenciálne riziko. Pacientom s miernou formou ochorenia možno podávať Coryol výnimočne, ak liečba inými liekmi neprebíhala úspešne. U pacientov so sklonom k bronchospazmu môžu nastať poruchy dýchania ako následok možného zvýšenia odporu v dýchacích cestách. Pacientov treba pozorne sledovať na začiatku liečby a počas zvyšovania dávok karvedilolu a pri náznaku bronchospazmu počas liečby sa má dávka karvedilolu znížiť.

#### Diabetes

Opatnosť je potrebná pri podávaní karvedilolu pacientom s diabetom mellitus vzhľadom na to, že to môže byť spojené so zhoršením kontroly hladiny glukózy v krvi alebo prvé príznaky akútnej hypoglykémie môžu byť maskované alebo oslabené. U pacientov, ktorým sa podáva inzulín, sa zvyčajne uprednostňujú alternatívy betablokátorov. Preto je u diabetických pacientov pri začatí liečby karvedilolom alebo zvyšovaní jeho dávky potrebné pravidelne monitorovať hladinu glukózy v krvi a podľa toho upraviť hypoglykemickú terapiu (pozri časť 4.5).

#### Ochorenie periférnych ciev a Raynaudov fenomén

Karvedilol má byť používaný s opatnosťou u pacientov s ochorením periférnych ciev (napr. Raynaudov fenomén), pretože betablokátory môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy arteriálnej insuficiencie. Avšak tieto účinky sú z väčšej miery kompenzované alfa-sympatolytickým účinkom Coryolu.

#### Tyreotoxikóza

Podobne ako iné betablokátory, aj Coryol môže zamaskovať príznaky tyreotoxikózy.

#### Bradykardia

Karvedilol môže spôsobiť bradykardiu. Ak je srdcová frekvencia nižšia ako 55 úderov za minútu, je potrebné znížiť dávkovanie Coryolu.

#### Hypersenzitivita

Opatnosť je potrebná pri podávaní Coryolu pacientom s anamnézou závažných hypersenzitívnych reakcií a pacientom podrobujúcim sa desenzibilizácii, pretože betablokátory môžu zvýšiť citlivosť voči alergénom aj závažnosť hypersenzitívnych reakcií.

#### Ťažké kožné nežiaduce reakcie (SCAR)

Počas liečby karvedilolom boli hlásené veľmi zriedkavé prípady ťažkých kožných nežiaducich reakcií, ako toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) (pozri časť 4.8).

Užívanie karvedilolu sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyskytnú ťažké kožné reakcie

pravdepodobne spôsobené karvedilolom.

### Psoriáza

Pacientom s anamnézou psoriázy spojenej s liečbou betablokátormi je možné podať Coryol len v prípade, ak očakávaný prínos liečby prevažuje nad možným rizikom.

### Interakcie s inými liekmi

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

### Feochromocytóm

U pacientov s feochromocytómom sa liečba alfablokátorom má začať pred podaním ľubovoľného betablokátora. Napriek tomu, že karvedilol má alfa- aj beta-blokujúci farmakologický účinok, doposiaľ nie sú skúsenosti s jeho použitím pri tomto ochorení. Z toho dôvodu je potrebná opatrnosť pri podávaní Coryolu pacientom so suspektným alebo diagnostikovaným feochromocytómom.

### Prinzmetalova variantná angína

Látky s neselektívnymi beta-sympatolytickými vlastnosťami môžu u pacientov s Prinzmetalovou variantnou angínou vyvolať bolesti na hrudníku. Zatiaľ sa nezískali žiadne klinické skúsenosti s použitím karvedilolu u týchto pacientov, hoci jeho alfa-sympatolytická aktivita by mala skôr predchádzať týmto príznakom. V každom prípade je pri podávaní karvedilolu pacientom s podozrením na Prinzmetalovu variantnú angínu pectoris potrebná opatrnosť.

### Kontaktné šošovky

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

### Syndróm z prerušenia liečby

Liečba karvedilolom sa nesmie náhle prerušiť, najmä u pacientov s ischemickou chorobou srdca. Ak sa liečba Coryolom (tak, ako inými betablokátormi) preruší náhle, môže sa objaviť potenie, tachykardia, dyspnoe, exacerbácia angíny pectoris. Najviac sú ohrození pacienti s angínou pectoris, u ktorých sa môže rozvinúť srdcový infarkt. Dávka sa má znižovať postupne v priebehu 2 týždňov.

### Nízky tlak krvi

Liek sa neodporúča podávať pacientom s nízkym krvným tlakom.

Obzvlášť pri začatí liečby Coryolom a pri zvyšovaní dávky, sa môže objaviť ortostatická hypotenzia sprevádzaná točením hlavy a slabosťou. Viac ohrození sú pacienti so srdcovým zlyhávaním, starší a pacienti užívajúci súbežne iné antihypertenzíva alebo diuretiká. Týmto účinkom možno predchádzať užívaním nízkych začiatkových dávok Coryolu, opatrnou titráciou na udržiavaciu dávku a užívaním lieku po jedle. Pacienti musia byť oboznámení, ako predchádzať ortostatickým ťažkostiam (pri závrate sa pacient uloží do sedu alebo ľahu).

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Coryolu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov nebola stanovená, preto sa jeho užívanie v tejto populácii neodporúča.

### **Laktóza**

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

### **Sacharóza**

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### ***Farmakokinetické interakcie***

### *Účinky karvedilolu na farmakokinetiku iných liekov*

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

Inhibítory, ako aj induktory CYP2D6 a CYP2C9, môžu stereoselektívne ovplyvniť systémový a/alebo presystémový metabolizmus karvedilolu, a tým zvýšiť alebo znížiť koncentráciu R- a S-karvedilolu v plazme. Nižšie sú uvedené niektoré príklady pozorované u pacientov alebo u zdravých dobrovoľníkov, avšak zoznam nie je úplný.

#### *Digoxín:*

V niektorých štúdiách so zdravými jedincami a s pacientmi so srdcovým zlyhávaním sa ukázala zvýšená expozícia digoxínu až o 20%. Výrazne vyšší účinok sa pozoroval u mužov v porovnaní so ženami. Odporúča sa preto pozorne sledovať hladinu digoxínu na začiatku liečby, pri upravovaní dávky alebo ukončení liečby karvedilolom (pozri časť 4.4). Karvedilol nemá vplyv na digoxín podávaný intravenózne.

#### *Cyklosporín:*

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

### *Účinky iných liekov na farmakokinetiku karvedilolu*

#### *Rifampicín:*

V štúdiu s 12 zdravými jedincami sa expozícia karvedilolu znížila približne o 60% počas súbežného podávania s rifampicínom a bol pozorovaný znížený účinok karvedilolu na systolický krvný tlak. Mechanizmus interakcie nie je známy, ale môže byť spôsobený indukciou intestinálneho P glykoproteínu rifampicínom. Odporúča sa pozorné monitorovanie miery  $\beta$ -blokady u pacientov užívajúcich súbežne karvedilol s rifampicínom.

#### *Amiodarón:*

In vitro štúdia s mikrozómami ľudskej pečene preukázala, že amiodarón a desetylamiodarón inhibovali oxidáciu R- a S-karvedilolu. Reziiduálna koncentrácia R- a S-karvedilolu ( $c_{\text{trough}}$ ) sa významne zvýšila 2,2-krát u pacientov so srdcovým zlyhávaním užívajúcich karvedilol súbežne s amiodarónom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi karvedilol v monoterapii. Účinok na S-karvedilol bol pripísaný desetylamiodarónu, metabolitu amiodarónu, ktorý je silný inhibítor CYP2C9. Odporúča sa monitorovanie miery  $\beta$ -blokady u pacientov liečených kombináciou karvedilolu a amiodarónu.

#### *Fluoxetín a paroxetín:*

V randomizovanej skríženej štúdiu u 10 pacientov so srdcovým zlyhávaním viedlo súbežné podávanie fluoxetínu, silného inhibítora CYP2D6, k stereoselektívnej inhibícii metabolizmu karvedilolu so zvýšením AUC R(+) enantioméru v priemere o 77 % a štatisticky nevýznamnému 35% zvýšeniu AUC S(-) enantioméru v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo. Avšak, nebol zaznamenaný žiadny rozdiel v nežiaducich účinkoch, krvnom tlaku a srdcovej frekvencii medzi oboma liečenými skupinami. Účinok jednej dávky paroxetínu, silného inhibítora CYP2D6 na farmakokinetiku karvedilolu bol skúmaný u 12 zdravých jedincov po jednorazovom perorálnom podaní. Napriek významnému zvýšeniu expozície R- a S-karvedilolu, u zdravých jedincov neboli pozorované

klinické účinky.

### ***Farmakodynamické interakcie***

Zriedkavo môžu niektoré narkotiká, lieky na liečbu angíny pectoris, iné beta-blokátory (napr. v podobe očných kvapiek) a kardioglykozidy potencovať účinok Coryolu. Preto je potrebná opatrnosť pri určovaní dávky týchto liekov pri súbežnom užívaní s Coryolom.

#### *Inzulín alebo perorálne hypoglykemiká:*

Liečivá s betablokujúcimi vlastnosťami môžu zosilňovať účinok inzulínu a perorálnych hypoglykemík na znižovanie hladiny cukru v krvi. Prejavy hypoglykémie môžu byť maskované alebo zoslabené (obzvlášť tachykardia). Preto sa u pacientov dostávajúcich inzulín alebo perorálne hypoglykemiká odporúča pravidelne sledovať koncentráciu glukózy v krvi.

#### *Lieky znižujúce hladinu katecholamínov:*

Pacienti, ktorí užívajú liečivá s betablokujúcimi vlastnosťami a liek, ktorý môže znižovať hladinu katecholamínov (napr. rezerpín a inhibitory monoaminoxidázy), sa majú pozorne sledovať z hľadiska príznakov hypotenzie a/alebo závažnej bradykardie.

#### *Digoxín:*

Kombinované podávanie betablokátorov a digoxínu môže mať za následok ďalšie predĺženie času A-V vedenia.

#### *Nedihydropyridínové blokátory vápnikových kanálov alebo iné antiarytmiká:*

V kombinácii s karvedilolom sa môže zvýšiť riziko porúch A-V prenosu vzruchu (pozri časť 4.4). Boli pozorované ojedinelé prípady poruchy vedenia (zriedkavo s porušenou hemodynamikou) pri súbežnom užívaní s diltiazemom. Tak ako pri iných liečivách s betablokujúcim účinkom, ak sa karvedilol perorálne podáva spolu s nedihydropyridínovými blokátormi vápnikových kanálov typu verapamil a diltiazem, odporúča sa sledovať EKG a krvný tlak.

#### *Klonidín:*

Súbežné podanie klonidínu s liekmi, ktoré majú beta-blokujúce vlastnosti, môže zosilniť účinky na zníženie krvného tlaku a na zníženie srdcového tepu. Ak sa má súbežná terapia liekmi s beta-blokujúcou aktivitou a klonidínom ukončiť, musí sa najprv prerušiť podávanie betablokátora. Liečba klonidínom sa potom môže ukončiť o niekoľko dní neskôr postupným znižovaním dávky.

#### *Antihypertenzíva:*

Tak ako iné lieky s beta-blokujúcou aktivitou, aj karvedilol môže zvyšovať účinok iných súbežne podávaných liekov, ktoré pôsobia antihypertenzne (napr. antagonisty alfa<sub>1</sub>-receptorov), alebo pri ktorých hypotenzia patrí do profilu ich nežiaducich účinkov.

#### *Anestetiká:*

Počas celkovej anestézie je potrebné pozorne sledovať vitálne funkcie kvôli možným synergickým negatívne inotropným a hypotenzným účinkom karvedilolu a určitých anestetík (pozri časť 4.4).

#### *Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID):*

Súbežné užívanie nesteroidných protizápalových liekov (NSAID- nonsteroidal anti-inflammatory drugs) a betablokátorov môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku a zníženej kontrole krvného tlaku.

#### *Beta-mimetické bronchodilatanciá:*

Účinok nekardioselektívnych betablokátorov bráni bronchodilatačnému účinku beta-mimetických bronchodilatancií. Odporúča sa starostlivé sledovanie pacientov.

#### *Alkohol:*

Pacienti sú upozornení na zákaz užívania alkoholu počas liečby, pretože môže potencovať účinok Coryolu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

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

Štúdie na zvieratách nie sú dostatočné z hľadiska ovplyvnenia gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu a postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Gravidné ženy nesmú užívať liek s výnimkou urgentných stavov, ak očakávaný prínos pre matku prevýši možné riziko pre plod.

Betablokátoory redukujú placentovú perfúziu, čo môže mať za následok vnútromaternicové úmrtie plodu a nedokončený vývin a predčasné pôrody. Okrem toho sa u plodu a novorodenca môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (najmä hypoglykémia a bradykardia). U novorodenca v postnatálnom období môže byť zvýšené riziko srdcových a pľúcnych komplikácií. Štúdie na zvieratách nepriniesli skutočný dôkaz teratogenity karvedilolu (pozri tiež časť 5.3).

### Dojčenie

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

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na účinky karvedilolu na schopnosť pacientov viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Vzhľadom na individuálnu variabilitu reakcií (napr. závraty, únava) môže byť narušená schopnosť viesť vozidlá, obsluhovať stroje alebo pracovať bez pevnej opory. Platí to najmä na začiatku liečby, po zvýšení dávky, pri zmene liekov a pri kombinácii s alkoholom. Preto je potrebné pacientov varovať pred vedením vozidiel a obsluhou strojov pri pocite únavy.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Kategórie frekvencie sú nasledovné:

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

### *Infekcie a nákazy*

Časté: Bronchitída, pneumónia, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest.

### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

Časté: Anémia.  
Zriedkavé: Trombocytopenia.  
Veľmi zriedkavé: Leukopénia.

### *Poruchy imunitného systému*

Veľmi zriedkavé: Precitlivenosť (alergická reakcia).

#### *Poruchy metabolizmu a výživy*

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

#### *Psychické poruchy*

Časté: Depresia, skl'účenosť.

Menej časté: Poruchy spánku.

Zriedkavé: Zmeny nálady.

#### *Poruchy nervového systému*

Veľmi časté: Závraty, bolesti hlavy.

Menej časté: Presynkopa, synkopa, podráždenosť, parestézia.

#### *Poruchy oka*

Časté: Poruchy videnia, znížená tvorba sl'z (suché oči), podráždené oči.

#### *Poruchy ucha a labyrintu*

Zriedkavé: Zvonenie v ušiach.

#### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Veľmi časté: Zlyhávanie srdca.

Časté: Bradykardia, poruchy vedenia vzruchu, palpitácie, opuch (vrátane generalizovaného, periférneho, závislého a genitálneho opuchu, opuch nôh), hypervolémia, objemové preťaženie.

Menej časté: Átrioventrikulárny blok, angína pectoris.

#### *Poruchy ciev*

Veľmi časté: Hypotenzia.

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

#### *Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*

Časté: Dyspnoe, pľúcny edém, astma u predisponovaných pacientov.

Zriedkavé: Upchaný nos, príznaky podobné chrípke.

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Časté: Nauzea, hnačka, vracanie, dyspepsia, bolesti brucha.

Menej časté: Zápcha.

Zriedkavé: Sucho v ústach.

#### *Poruchy pečene a žľových ciest*

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

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

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

Veľmi zriedkavé: Vážne kožné nežiaduce reakcie (napr. multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).

#### *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*

Časté: Bolesť končatín.

#### *Poruchy obličiek a močových ciest*

Časté: Zlyhávanie obličiek a porucha funkcie obličiek u pacientov s difúznym ochorením ciev a/alebo primárnou obličkovou nedostatočnosťou.  
Zriedkavé: Poruchy močenia.  
Veľmi zriedkavé: Inkontinencia moču u žien.

#### *Poruchy reprodukčného systému a prsníkov*

Menej časté: Erektálna dysfunkcia.

#### *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Veľmi časté: Asténia (únava).  
Časté: Edém, bolesť.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Frekvencia nežiaducich účinkov nie je závislá od dávky, s výnimkou závratu, abnormálneho videnia a bradykardie.

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

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

Často hláseným nežiaducim účinkom pri podávaní či už placebo alebo karvedilolu je u pacientov srdcové zlyhanie (14,5 % a 15,4 % v uvedenom poradí, a to u pacientov s dysfunkciou ľavej komory po akútnom infarkte myokardu).

Počas užívania karvedilolu po uvedení lieku na trh boli zistené nasledujúce nežiaduce udalosti. Keďže sú tieto udalosti hlásené z populácie neurčitej veľkosti, nie je vždy možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu a/alebo stanoviť príčinnú súvislosť s expozíciou lieku:

Blokátory beta-adrenergických receptorov, ako trieda liečiv, môžu spôsobiť manifestáciu latentného diabetu, zhoršenie už zjavného diabetu a inhibíciu kontra-regulácie hladiny glukózy v krvi.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm (pozri časť 4.4).

Karvedilol môže spôsobiť inkontinenciu moču u žien, ktorá ustúpi po ukončení užívania lieku.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

#### Príznaky

Predávkovanie môže spôsobiť vážnu hypotenziu a bradykardiu, ktoré môžu prejsť do srdcového zlyhania, kardiogénneho šoku a zastavenia srdca. Predávkovanie môže spôsobiť aj dýchacie ťažkosti, bronchospazmus, vracanie, poruchu vedomia a generalizované kŕče.

#### Liečba

U pacientov sa majú monitorovať vyššie uvedené prejavy a príznaky a majú sa liečiť podľa najlepšieho uváženia ošetroujúcich lekárov a podľa štandardného postupu u pacientov s predávkovaním  $\beta$ -blokátormi (podávaním napr. atropínu, glukagónu, intravenóznym podaním tekutín, inhibítorov fosfodiesterázy ako sú amrinón alebo milrinón,  $\beta$ -sympatomimetík).

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

V prípade ťažkého predávkovania spojeného s príznakmi šoku je potrebné pokračovať vo vyššie opísanej podpornej liečbe dostatočne dlho, t. j. až do stabilizácie stavu pacienta, pretože je možné očakávať dlhší polčas eliminácie a redistribúciu karvedilolu z hlbších kompartmentov.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Betablokátory, alfablokátory a betablokátory, ATC kód: C07AG02.

Karvedilol účinkuje dvomi spôsobmi. Liečivo karvedilol je racemická zmes dvoch stereoizomérov. Enantioméry majú rôzny účinok a metabolizmus. S(-) enantiomér blokuje  $\alpha$  a  $\beta$  adrenergne receptory, R(+) enantiomér blokuje len alfa-adrenergne receptory. Cez kardioselektívnu blokádu beta-adrenergných receptorov znižuje arteriálny krvný tlak, srdcovú frekvenciu a minútový objem srdca. Coryol znižuje krvný tlak v pľúcnici a tlak v pravej srdcovej predsieni. Cez blokádu alfa-1-adrenergných receptorov vyvoláva periférnu vazodilatáciu a znižuje systémovú vaskulárnu rezistenciu. Pre tieto účinky uľahčuje prácu srdcového svalu a predchádza výskytu angíny pectoris. U pacientov so srdcovým zlyhávaním karvedilol zvyšuje ejekčnú frakciu ľavej komory.

Coryol nemá vnútornú sympatomimetickú aktivitu.

Účinok na krvný tlak a srdcový tep je najvýraznejší 1 až 2 hodiny po užití.

U hypertonikov s normálnou funkciou obličiek Coryol znižuje renálnu vaskulárnu rezistenciu bez zmeny glomerulárnej filtrácie, renálneho plazmatického prietoku a vylučovania elektrolytov.

Karvedilol spravidla nemá významný účinok na hladiny lipoproteínov v sére.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní 25 mg kapsuly zdravým osobám sa karvedilol rýchlo absorbuje s maximálnou plazmatickou koncentráciou  $c_{max}$  21 mg/l dosiahnutou po približne 1,5 hodine ( $t_{max}$ ). Hodnoty  $c_{max}$  sú lineárne závislé od dávky. Po perorálnom podaní karvedilol prechádza rozsiahlym metabolizmom prvého prechodu, čo vedie k absolútnej biologickej dostupnosti približne 25% u zdravých mužov. Karvedilol je racemát a zdá sa, že S(-)-enantiomér sa metabolizuje rýchlejšie ako R(+)-enantiomér, vykazujúci absolútnu perorálnu biologickú dostupnosť 15% v porovnaní s 31% pre R(+)-enantiomér. Maximálna plazmatická koncentrácia R-karvedilolu je približne 2-krát vyššia ako koncentrácia S-karvedilolu.

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

Jedlo nemá vplyv na biologickú dostupnosť, čas zotrvania alebo maximálnu koncentráciu v sére, hoci čas potrebný na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie sa predlžuje.

#### Distribúcia

Karvedilol je vysoko lipofilný, vykazujúci väzbu na proteíny plazmy približne 95%. Distribučný objem sa pohybuje medzi 1,5 a 2 l/kg a zvyšuje sa u pacientov s cirhózou pečene.

#### Metabolizmus

U ľudí sa karvedilol extenzívne metabolizuje v pečeni prostredníctvom oxidácie a konjugácie na rôzne metabolity, ktoré sa prevažne eliminujú žlčou.

Farmakokinetické štúdie u ľudí ukázali, že oxidatívny metabolizmus karvedilolu je stereoselektívny. Výsledky štúdie *in vitro* naznačujú, že rôzne izoenzýmy cytochrómu P450 môžu byť zapojené do oxidačných a hydroxylačných procesov vrátane CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 a tiež CYP1A2.

Štúdie u zdravých dobrovoľníkov a u pacientov ukázali, že R-enantióm je prednostne metabolizovaný cez CYP2D6. S-enantióm sa prevažne metabolizuje pomocou CYP2D6 a CYP2C9.

#### Genetický polymorfizmus

Výsledky klinických farmakokinetických štúdií u ľudí ukázali, že CYP2D6 má kľúčový význam v metabolizme R- a S-karvedilolu. V dôsledku toho sú zvýšené plazmatické koncentrácie R- a S-karvedilolu u pomalých CYP2D6 metabolizátorov. Význam genotypu CYP2D6 vo farmakokinetike R- a S-karvedilolu bol potvrdený v populačných farmakokinetických štúdiách, zatiaľ čo iné štúdie toto pozorovanie nepotvrdili. Dospelo sa k záveru, že genetický polymorfizmus CYP2D6 môže mať limitovaný klinický význam.

#### Eliminácia

Po jednorazovom perorálnom podaní 50 mg karvedilolu sa približne 60% vylučuje do žlče a eliminuje sa stolicou vo forme metabolitov počas 11 dní. Po jednorazovej perorálnej dávke sa iba asi 16% vylučuje do moču vo forme karvedilolu alebo jeho metabolitov. Vylučovanie nezmeneného lieku močom predstavuje menej ako 2%. Po intravenóznei infúzii 12,5 mg zdravým dobrovoľníkom plazmatický klírens karvedilolu dosahuje približne 600 ml/min a počas eliminácie asi 2,5 hodiny. Počas eliminácie 50 mg kapsuly pozorovaný u tých istých osôb bol 6,5 hodiny, čo zodpovedá skutočnému počasu absorpcie z kapsuly. Po perorálnom podaní je celkový telesný klírens S-karvedilolu približne 2-krát väčší ako R-karvedilolu.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší ľudia*

Vek nemá štatisticky významný vplyv na farmakokinetiku karvedilolu u hypertenzných pacientov.

##### *Deti*

Vyšetrovanie v pediatrii ukázalo, že klírens upravený hmotnosťou je v pediatrii výrazne väčší v porovnaní s dospelými.

##### *Porucha funkcie pečene*

V štúdiu u pacientov s cirhózou pečene sa ukázalo, že biologická dostupnosť karvedilolu je štyrikrát väčšia a maximálna plazmatická koncentrácia je päťkrát vyššia ako u zdravých osôb.

##### *Porucha funkcie obličiek*

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

##### *Srdcové zlyhávanie*

V štúdiu s 24 japonskými pacientmi so srdcovým zlyhávaním bol klírens R- a S-karvedilolu signifikantne nižší, ako predtým odhadovaný u zdravých jedincov. Tieto výsledky naznačujú, že farmakokinetika R- a S-karvedilolu je srdcovým zlyhávaním signifikantne zmenená u japonských pacientov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Štúdie akútnej toxicity u laboratórnych zvierat dokázali nízku toxicitu karvedilolu.

Orálne LD<sub>50</sub> hladiny boli 2,9 g/kg u myší, viac ako 5 g/kg u potkanov a viac ako 1 g/kg u psov.

Po intraperitoneálnej aplikácii boli hladiny LD<sub>50</sub> u myší 1,61-1,81 g/kg a u potkanov 0,77-1,35 g/kg.

Po intravenóznei aplikácii boli LD<sub>50</sub> u myší 27 mg/kg a u potkanov 25 mg/kg.

Neboli pozorované toxické zmeny u potkanov po perorálnej aplikácii 30 mg/kg karvedilolu denne (približne 100-násobok terapeutickej dávky pre človeka) po dobu 13 týždňov alebo u psov v dávke 10 mg/kg.

Pri vyšších dávkach boli zistené rôzne morfológické a funkčné zmeny v pečeni, slezine a maternici potkanov a zníženie pohybovej aktivity a telesnej hmotnosti u psov.

Dávky vyššie ako 200 mg/kg/deň vyvolali sedáciu a zníženie telesnej hmotnosti u potkanov.

Tiež sa znížil počet úspešných párení u samíc, predĺžil sa čas párenia, znížil sa počet žltých teliesok a nidácií. Úplná resorpcia bola pozorovaná u 18 % plodov. V dávke 60 mg/kg/deň (10-násobok MRHD) neboli pozorované toxické zmeny alebo poruchy fertility.

Karvedilol a/alebo jeho metabolity (ako iné betablokátory) prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka. Bola pozorovaná zvýšená mortalita novonarodených mláďat potkanov liečených dávkou 60 mg/kg/deň.

U potkanov dostávajúcich karvedilol v dávkach do 75 mg/kg/deň 2 roky, karvedilol nemal karcinogénny účinok.

Karvedilol nemal mutagénny účinok pri posudzovaní genotoxicity v mikronukleotidoch *in vitro* u škrečkov alebo *in vivo* v ľudských lymfocytoch.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

sacharóza  
monohydrát laktózy  
povidón K25  
koloidný oxid kremičitý bezvodý  
krosopovidón  
stearát horečnatý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu fólia).

Obsah balenia: 28, 30 alebo 90 tabliet.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2017/05025-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2016/05943-Z1B, 2016/05944-Z1B

## **8. REGISTRACNÉ ČÍSLA**

Coryol 6,25: 77/0173/03-S

Coryol 12,5: 77/0174/03-S

Coryol 25: 77/0175/03-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. máj 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. jún 2008

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Marec 2021