

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Talliton 6,25 mg
Talliton 12,5 mg
Talliton 25 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta Talliton 6,25 mg obsahuje 6,25 mg karvedilolu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 50 mg monohydrátu laktózy a 12,50 mg sacharózy.

Každá tableta Talliton 12,5 mg obsahuje 12,5 mg karvedilolu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 0,006 mg oranžovej žltej (E 110), 50 mg monohydrátu laktózy a 12,50 mg sacharózy.

Každá tableta Talliton 25 mg obsahuje 25 mg karvedilolu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 50 mg monohydrátu laktózy a 12,50 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Talliton 6,25 mg tableta:

Svetložltá podlhovastá tableta, s deliacou ryhou na jednej strane, so štylizovaným E a znakom 341 na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Talliton 12,5 mg tableta:

Svetlooranžová nepravidelne bodkovaná okrúhla plochá tableta, na okraji šikmo zrezaná, s deliacou ryhou na jednej strane, so štylizovaným E a znakom 342 na druhej strane. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehlnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Talliton 25 mg tableta:

Biela okrúhla plochá tableta, na okraji šikmo zrezaná, s deliacou ryhou na jednej strane, so štylizovaným E a znakom 343 na druhej strane. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehlnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba chronického srdcového zlyhávania

Talliton je indikovaný na liečbu stabilného mierneho, stredne ťažkého a ťažkého chronického srdcového zlyhávania u euvolemických pacientov ako doplnok štandardnej liečby napr. diuretikami, digoxínom a ACE inhibítormi.

Hypertenzia

Talliton je indikovaný na liečbu hypertenzie.

Angína pectoris

Talliton je indikovaný na profylaktickú liečbu stabilnej angíny pectoris.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Symptomatické chronické srdcové zlyhávanie

Liečba Tallitonom 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 zhoršením srdcového zlyhávania od poslednej návštevy resp. u pacientov s prejavmi dekompenzovaného alebo nestabilného srdcového zlyhávania.

Dávka sa upravuje na základe individuálnych požiadaviek.

U pacientov dostávajúcich diuretiká a/alebo digoxín a/alebo ACE inhibítory je pred liečbou Tallitonom potrebné stabilizovať dávkovanie týchto liekov.

Dospelí

Odporúčaná úvodná dávka lieku je 3,125 mg dvakrát denne počas 2 týždňov. V prípade tolerancie tejto dávky je možné dávkovanie následne zvyšovať na 6,25 mg dvakrát denne, 12,5 mg dvakrát denne a 25 mg dvakrát denne v intervaloch najmenej 2 týždne. Dávkovanie je potrebné zvýšiť až na maximálnu úroveň tolerovanú pacientom.

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

Pri zvyšovaní dávky lieku u pacientov so systolickým tlakom krvi < 100 mmHg môže dôjsť k zhoršeniu funkcie obličiek alebo srdca. Z toho dôvodu je pri každej titrácii dávky smerom nahor u týchto pacientov potrebné zhodnotiť funkciu obličiek a pátrať po príznakoch zhoršenia srdcového zlyhávania alebo vazodilatácie. Prechodné zhoršenie srdcového zlyhávania, vazodilatáciu alebo retenciu tekutín je možné zvládnuť úpravou dávkovania diuretik alebo ACE inhibítorov, prípadne úpravou dávkovania alebo prechodným vysadením liečby Tallitonom. Za týchto okolností nie je možné zvyšovať dávku Tallitonu až do stabilizácie príznakov prehlbeného srdcového zlyhávania alebo vazodilatácie.

U pacientov, ktorí prestali užívať Talliton počas obdobia dlhšieho ako 2 týždne, sa liečba obnovuje dávkou 3,125 mg dvakrát denne a postupne sa dávka zvyšuje v súlade s vyššie uvedenými odporúčaniami ohľadom dávkovania.

Starší ľudia

Dávkovanie je rovnaké ako u dospelých.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich do 18 rokov neboli stanovené.

Hypertenzia

Odporúčané dávkovanie je raz denne.

Dospelí

Odporúčaná úvodná dávka Tallitonu je 12,5 mg raz denne počas prvých dvoch dní. V nasledujúcom období je odporúčaná dávka 25 mg raz denne. Pre väčšinu pacientov je táto dávka dostačujúca, avšak v prípade potreby je možné dávku zvýšiť až na odporúčanú maximálnu dennú dávku 50 mg podávanú v jednej alebo viacerých dávkach.

Dávku je možné zvyšovať v intervaloch najmenej 2 týždne.

Starší ľudia

Odporúčaná úvodná denná dávka lieku je 12,5 mg. V niektorých prípadoch vedie táto dávka k uspokojivej kontrole tlaku krvi. V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu je možné zvýšiť dávku lieku až na odporúčanú maximálnu dennú dávku 50 mg podávanú v jednej alebo viacerých dávkach.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospelých do 18 rokov neboli stanovené.

Angína pectoris

Dospelí

Odporúčaná úvodná dávka Tallitonu je 12,5 mg dvakrát denne počas prvých dvoch dní.

V nasledujúcom období je odporúčaná dávka 25 mg dvakrát denne.

Starší ľudia

Odporúčaná maximálna denná dávka je 50 mg podávaná vo viacerých dávkach.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospelých do 18 rokov neboli stanovené.

Porucha funkcie pečene

Talliton je kontraindikovaný u pacientov s dysfunkciou pečene (pozri časti 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so systolickým tlakom krvi nad 100 mmHg nie je potrebná úprava dávkovania (tiež pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa zapíjajú tekutinami. U pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním sa tablety Talliton užívajú spolu s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Nestabilné/dekompenzované srdcové zlyhávanie.
- Klinicky manifestná dysfunkcia pečene.
- A-V blok 2. a 3. stupňa (ak nie je implantovaný trvalý kardiostimulátor).
- Ťažká bradykardia (< 50 úderov za minútu).
- Syndróm chorého sínusu (vrátane sinoatriálneho bloku).
- Ťažká hypotenzia (systolický krvný tlak < 85 mmHg).
- Kardiogénny šok.
- Bronchospazmus alebo astma v anamnéze.
- Pacienti s obštrukčnou chorobou pľúc.
- Pacienti s metabolickou acidózou a feochromocytómom (v prípade nedostatočnej kontroly alfa sympatolytikami).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Chronické kongestívne zlyhávanie srdca

U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca môže nastať zhoršenie srdcového zlyhávania alebo retencie tekutín počas zvyšovania dávok karvedilolu. Ak k tomu dôjde, má sa zvýšiť dávkovanie diuretík a dávkovanie karvedilolu sa nemá zvyšovať dovedy, kým sa klinický stav nestabilizuje. V niektorých prípadoch môže byť nevyhnutné znížiť dávku karvedilolu alebo, zriedkakedy, jeho užívanie dočasne prerušiť. Takéto komplikácie však nevyklučujú ďalšie úspešné titrovanie karvedilolu. Karvedilol sa má podávať opatrne v kombinácii s digoxínom, pretože obe liečivá spomaľujú A-V vedenie.

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.

Funkcia obličiek pri kongestívnom srdcovom zlyhávaní

Pozorovalo sa reverzibilné zhoršenie funkcie obličiek pri liečbe karvedilolom u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním s nízkym tlakom krvi (systolický TK < 100 mmHg), ischemickou chorobou srdca a difúznym cievny ochorením a/alebo u pacientov trpiacich primárnou nedostatočnosťou obličiek.

Chronická obštrukčná choroba pľúc

Karvedilol sa má opatrne používať u pacientov s chronickým obštrukčnou chorobou pľúc (COPD) s bronchospastickou zložkou, ktorí nie sú liečení perorálnymi alebo inhalačnými liekmi, a len v tom prípade, ak predpokladaný prínos prevažuje nad potenciálnym rizikom.

U pacientov so sklonom k bronchospazmu môžu nastať poruchy dýchania ako následok možného zvýšenia odporu v dýchacích cestách. Pacientov treba starostlivo sledovať na začiatku liečby a počas zvyšovania dávok karvedilolu a pri náznaku bronchospazmu počas liečby sa má dávka karvedilolu znížiť.

Diabetes

Opatrnosť je potrebná pri podávaní karvedilolu pacientom s diabetom mellitus vzhľadom na to, že prvé prejavy a príznaky akútnej hypoglykémie môžu byť maskované alebo oslabené. U pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním a diabetom môže byť použitie karvedilolu spojené so zhoršením regulácie glukózy v krvi.

Ochorenie periférnych ciev

Karvedilol treba používať opatrne u pacientov s ochorením periférnych ciev, pretože betablokátory môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy arteriálnej insuficiencie.

Raynaudov syndróm

Karvedilol treba používať opatrne u pacientov trpiacich poruchami periférnej cirkulácie krvi (napr. Raynaudov syndróm), pretože môže dôjsť k exacerbácii symptómov.

Tyreotoxikóza

Karvedilol môže maskovať príznaky tyreotoxikózy.

Anestézia a závažný chirurgický zákrok

Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí podstupujú závažný chirurgický zákrok, a to z dôvodu synergicky pôsobiaceho negatívne inotropného účinku karvedilolu a anestetík.

Bradykardia

Karvedilol môže spôsobiť bradykardiu. Ak sa zníži tepová frekvencia pod 55 úderov za minútu, treba dávkovanie karvedilolu znížiť.

Hypersenzitivita

Zvýšená pozornosť je potrebná pri podávaní karvedilolu pacientom, ktorí majú v anamnéze prejavy závažnej precitlivenosti, a pacientom, ktorí podstupujú desenzibilizačnú liečbu, lebo betablokátory môžu zvýšiť ako citlivosť voči alergénom, tak aj závažnosť anafylaktickej reakcie.

Psoriáza

Pacienti, ktorí majú v anamnéze psoriázu spojenú s liečbou betablokátormi, môžu užívať karvedilol iba po zvážení pomeru medzi rizikom a očakávaným prínosom liečby.

Súbežné podávanie blokátorov vápnikového kanála

U pacientov liečených súbežne blokátormi vápnikového kanála typu verapamil alebo diltiazem alebo inými antiarytmikami je potrebné starostlivo sledovať EKG a krvný tlak.

Feochromocytóm

U pacientov s feochromocytómom treba podať alfablokátor pred použitím betablokátora. Napriek tomu, že karvedilol má alfa- aj betablokujúci farmakologický účinok, nie sú skúsenosti s jeho používaním za týchto podmienok. Preto treba dať pozor pri podávaní karvedilolu pacientom, u ktorých je podozrenie na feochromocytóm.

Prinzmetalova variantná angína

Lieky s neselektívnou betablokujúcou aktivitou môžu vyvolať bolesť na prsiach u pacientov s Prinzmetalovou variantnou angínou pectoris. Nie sú klinické skúsenosti s podávaním karvedilolu u týchto pacientov, avšak alfablokujúci účinok karvedilolu môže uvedeným symptómom zabrániť. V každom prípade treba dať pozor pri podávaní karvedilolu pacientom s podozrením na Prinzmetalovu variantnú angínu pectoris.

Kontaktné šošovky

Pacienti, ktorí používajú kontaktné šošovky, si musia byť vedomí možnosti zníženej tvorby slz.

Syndróm z vysadenia lieku

Liečba karvedilolom sa nesmie náhle prerušiť, zvlášť u pacientov trpiacich na ischemickú chorobu srdca. Vysadenie karvedilolu u týchto pacientov má byť postupné (v priebehu 2 týždňov).

V prípade prerušenia kombinovanej liečby s klonidínom, treba ako prvý najprv postupne vysadzovať karvedilol, niekoľko dní pred vysadením klonidínu.

Každá tableta Tallitonu obsahuje 50 mg monohydrátu laktózy

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

Každá tableta Tallitonu obsahuje 12,5 mg sacharózy

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

Tableta Tallitonu 12,5 mg obsahuje oranžovú žlt' (E 110), ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

<i>Súbežne podávané liečivá</i>	<i>Možné interakcie</i>
Antiarytmiká, blokátory vápnikového kanála verapamilového a diltiazemového typu	Hypotenzia a/alebo bradykardia, AV-blok, asystólia (súbežné intravenózne podanie verapamilu alebo diltiazemu je kontraindikované)
Nitráty, iné antihypertenzíva (hlavne guanetidín, rezerpín, metyldopa, klonidín, guanfacín)	Hypotenzia a/alebo bradykardia (je potrebné pozorovať pacienta)
Digoxín	Zvýšený účinok digoxínu (kvôli zvýšeným hladinám digoxínu), AV-blokáda
Lieky s účinkom na centrálny nervový systém (hypnotiká, trankvilizéry, tricyklické a tetracyklické antidepresíva), alkohol	Vzájomné zvýšenie účinku lieku, v prípade barbiturátov sa účinok karvedilolu môže znížiť (kvôli indukcii enzýmov)
Narkotiká	Kardiodepresívny účinok
Klonidín	Vysadenie klonidínu môže viesť k hypertenznej kríze, niekoľko dní pred vysadením klonidínu sa má postupne vysadzovať karvedilol
Sympatomimetiká s alfa- a betamimetickou aktivitou	Hypertenzia, výrazná bradykardia, možné zastavenie srdca, v prípade anafylaktickej reakcie rezistencia na adrenalín (v týchto prípadoch môže byť život zachraňujúci glukagón)
Betamimetiká	Antagonizmus betablokujúcej aktivity
Ergotamín	Treba zobrať do úvahy vazokonstrikčný účinok ergotamínu
Nesteroidné antiflogistiká, estrogén	Znížený antihypertenzívny účinok karvedilolu
Xantínové deriváty (aminofylín, teofylín)	Vzájomné oslabenie účinku
Perorálne antidiabetiká, inzulín	Hypoglykémia, maskovanie príznakov hypoglykémie
Rifampicín, barbituráty	Znížený účinok karvedilolu (indukcia enzýmov)
Myorelaxanciá typu kurare	Zvýšená neuromuskulárna blokáda

Karvedilol je substrát a tiež aj inhibítor P-glykoproteínu. Preto biologická dostupnosť liekov transportovaných P-glykoproteínom môže byť zvýšená pri súbežnom užívaní karvedilolu. Biologická dostupnosť karvedilolu môže byť zmenená induktormi alebo inhibítormi P-glykoproteínu. Inhibítory ako aj induktory CYP2D6 a CYP2C9 môžu zmeniť systémový a/alebo presystémový metabolizmus karvedilolu stereoselektívne, čo vedie k zvýšeniu alebo zníženiu koncentrácií R- a S-karvedilolu v plazme. Niektoré príklady pozorované u pacientov alebo u zdravých dobrovoľníkov sú uvedené nižšie, ale tento zoznam nie je úplný.

Pretože karvedilol podlieha oxidatívne metabolizmu, vyžaduje sa opatrnosť u tých, ktorí sú liečení induktormi oxidáz so zmiešanou funkciou, napr. rifampicín, alebo s inhibítormi, napr. cimetidín, nakoľko plazmatické hladiny karvedilolu sa môžu znížiť alebo zvýšiť. Enzymový induktor rifampicín znižuje plazmatické hladiny karvedilolu o 70 %. Cimetidín zvyšuje AUC karvedilolu o 30 %, ale nemá vplyv na hodnotu C_{max} . Účinok cimetidínu na hladinu karvedilolu je relatívne slabý, preto pravdepodobnosť klinicky významnej interakcie je nízka.

Digoxín: Pri súbežnom užívaní karvedilolu a digoxínu dochádza k zvýšeniu koncentrácie digoxínu asi o 15 %. Digoxín aj karvedilol spomaľujú A-V vedenie. Odporúča sa preto pozorne sledovať hladinu digoxínu na začiatku liečby, pri upravovaní dávky alebo ukončení liečby karvedilolom (pozri časť 4.4).

Rifampicín: v štúdií s 12-timi zdravými jedincami, znížilo podanie rifampicínu hladiny karvedilolu v plazme o približne 70 %, pravdepodobne indukciou P-glykoproteínu, čo viedlo k zníženiu absorpcie karvedilolu v čreve.

Cyklosporín: Dve štúdie s pacientmi po transplantácii obličky alebo srdca, ktorí dostávali perorálne cyklosporín ukázali zvýšenie koncentrácií cyklosporínu v plazme po začatí liečby karvedilolom. Približne u 30 % pacientov bolo nutné dávku cyklosporínu znížiť, aby sa zachovala jeho koncentrácia v terapeutickom rozmedzí, zatiaľ čo u ostatných pacientov nebolo potrebné dávkovanie upravovať. V priemere sa dávka cyklosporínu u týchto pacientov znížila asi o 20 %. Vzhľadom na širokú interindividuálnu variabilitu v potrebe úpravy dávkovania odporúča sa dôsledne sledovať koncentráciu cyklosporínu po začatí liečby karvedilolom a vhodne upraviť dávky cyklosporínu.

Amiodarón: Amiodarón znižoval klírens S-karvedilolu u pacientov so srdcovým zlyhávaním, pravdepodobne inhibíciou CYP2C9. Priemerné koncentrácie R-karvedilolu v plazme neboli zmenené. Preto existuje možné zvýšené riziko betablokády spôsobené zvýšením koncentrácie S-karvedilolu v plazme.

Fluoxetín: v randomizovanej, cross-over štúdií s 10 pacientmi so srdcovým zlyhávaním, súbežné podávanie fluoxetínu, silného inhibítora CYP2D6, viedlo k stereoselektívnej inhibícii metabolizmu karvedilolu so 77 % zvýšením priemernej hodnoty AUC R(+) enantioméru. Avšak medzi liečenými skupinami sa nepozorovali žiadne rozdiely v nežiaducich účinkoch, krvnom tlaku alebo frekvencii srdca.

Farmakodynamické interakcie

Inzulín alebo perorálne hypoglykemiká: Látky s betablokujúcimi vlastnosťami môžu posilňovať účinok inzulínu a perorálnych hypoglykemik na znižovanie hladiny cukru v krvi. Prejavy hypoglykémie môžu byť maskované alebo zoslabené (zvlášť 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 inhibítory monoaminoxidázy), sa majú pozorne sledovať z hľadiska prejavov hypotenzie a/alebo závažnej bradykardie.

Digoxín: Súbežné užívanie betablokátorov a digoxínu môže viesť k aditívnemu predĺženiu atrioventrikulárneho (AV) času vedenia vzruchu.

Verapamil, diltiazem, amiodarón alebo iné antiarytmiká: v kombinácii s karvedilolom sa môže zvýšiť riziko poruchy AV prenosu vzruchu (pozri časť 4.4).

Klonidín: Súbežné podanie klonidínu s liekmi, ktoré majú betablokujúce vlastnosti, môže zosilniť vplyv na krvný tlak a na zníženie srdcového tepu. Ak sa má súbežná terapia liekmi s betablokujúcimi vlastnosťami a klonidínom ukončiť, musí byť betablokátor vysadený prvý. Liečba klonidínom sa potom môže ukončiť o niekoľko dní neskôr postupným znižovaním dávky.

Blokátory vápnikových kanálov (pozri časť 4.4): Boli pozorované izolované prípady porúch vedenia (zriedkavo s porušenou hemodynamikou) u pacientov, keď sa karvedilol podával súbežne s diltiazemom. Tak ako pri iných liekoch s betablokujúcim účinkom, ak sa karvedilol podáva perorálne s blokátormi vápnikových kanálov typu verapamilu a diltiazemu, odporúča sa sledovať EKG a krvný tlak.

Antihypertenzíva: Tak ako iné lieky s betablokujúcou aktivitou, karvedilol môže zvyšovať účinok iných súbežne podávaných liekov, ktoré pôsobia antihypertenzívne (napr. antagonisty alfa-1 receptorov), alebo pri ktorých hypotenzia patrí do profilu ich nežiaducich účinkov.

Anestetiká: Pri anestézii sa odporúča starostlivé monitorovanie životných funkcií kvôli synergii negatívne inotropného a hypotenzného účinku karvedilolu a anestetík (pozri časť 4.4).

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID): Súbežné užívanie nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) a betaadrenergických blokátorov môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku a znížiť kontrolu krvného tlaku.

Betaagonistické bronchodilatanciá: Neselektívne betablokátory pôsobia proti bronchodilatačnému účinku betaagonistických bronchodilatancií. Odporúča sa starostlivé monitorovanie pacientov.

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.

Karvedilol sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevažuje nad potenciálnym rizikom.

Betablokátory znižujú perfúziu placenty, čo môže zapríčiniť intrauterinnú smrť plodu, nedonosenie alebo predčasný pôrod. Okrem toho môže dôjsť k rôznym nežiaducim účinkom na plod a novorodenca (predovšetkým hypoglykémia a bradykardia). Existuje vyššie riziko srdcových a pľúcnych komplikácií v novorodeneckom a popôrodnom období. Štúdie na zvieratách nepriniesli skutočný dôkaz teratogenity karvedilolu (pozri tiež časť 5.3).

Dojčenie

V štúdiách na zvieratách sa potvrdilo, že karvedilol alebo jeho metabolity sa vylučujú do mlieka. Nie je známe, či sa karvedilol vylučuje do ľudského mlieka. Preto sa počas liečby karvedilolom dojčenie neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa nijaké štúdie zamerané na účinky karvedilolu so zreteľom na spôsobilosť pacientov viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Vzhľadom na interindividuálnu rôznosť 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.

4.8 Nežiaduce účinky

(a) Súhrn bezpečnostného profilu

Frekvencia nežiaducich reakcií nezávisí od veľkosti dávky, s výnimkou závratov, porúch videnia a bradykardie.

(b) Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Riziko najčastejších nežiaducich reakcií, ktoré sa spájajú s užívaním karvedilolu, je podobné v rámci všetkých indikácií. Výnimky sú popísané v časti (c).

Kategórie frekvencie sú takéto:

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	$< 1/10\ 000$
Neznáme	z dostupných údajov

Infekcie a nákazy

Časté: bronchitída, zápal pľúc, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: anémia

Zriedkavé: trombocytopénia

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 predchádzajúcim výskytom diabetu

Psychické poruchy

Časté: depresia, sklúčenosť

Menej časté: poruchy spánku

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: závraty, bolesti hlavy

Menej časté: presynkopa, synkopa, parestézia

Poruchy oka

Časté: poruchy videnia, znížená tvorba slz (suché oči), podráždené oči

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Veľmi časté: zlyhávanie srdca

Časté: bradykardia, opuch (vrátane generalizovaného, periférneho, druhotného a genitálneho edému, edému nôh, hypervolémie a objemového preťaženia)

Menej časté: atrioventrikulárny blok, angína pectoris

Poruchy ciev

Veľmi časté: hypotenzia

Časté: ortostatická hypotenzia, poruchy periférnej cirkulácie krvi (studené končatiny, ochorenie periférnych ciev, zhoršenie symptómov u pacientov trpiacich intermitentným krívaním a Raynaudovým syndrómom)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: dyspnoe, pľúcny edém, astma u predisponovaných pacientov

Zriedkavé: upchaný nos, dušnosť a symptómy podobné chrípke

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea, hnačka, vracanie, dyspepsia, bolesti brucha

Menej časté: zápcha

Zriedkavé: sucho v ústach

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé: zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a gamaglutamyltransferázy (GGT)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: kožné reakcie (napr. alergický exantém, dermatitída, žihľavka, svrbenie, nadmerné potenie, kožné lézie pripomínajúce psoriázu a plochý lišaj), alopecia

Veľmi zriedkavé: závažné 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 cievnyim ochorením a/alebo primárnou obličkovou nedostatočnosťou, poruchy mikcie

Veľmi zriedkavé: inkontinencia moču u žien

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: erektilná dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: asténia (únava)

Časté: bolesť

(c) Popis vybraných nežiaducich reakcií

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 retencie tekutín počas zvyšovania dávky karvedilolu (pozri časť 4.4).

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

U pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním a nízkym krvným tlakom, s ischemickou chorobou srdca, difúznym cievnyim ochorením, prípadne s primárnou obličkovou nedostatočnosťou sa pozorovalo pri liečbe karvedilolom reverzibilné zhoršenie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Blokátory betaadrenergnych receptorov ako trieda liečiv môžu vyvolať stav, že skrytá cukrovka sa stane manifestnou, manifestná cukrovka sa zhorší a protiregulácia glukózy v krvi bude potlačená. Karvedilol môže spôsobiť inkontinenciu moču u žien, ktorá odznie 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

Symptómy a prejavy

V prípade predávkovania môže vzniknúť ťažká hypotenzia, bradykardia, srdcové zlyhávanie, kardiogénny šok a zastavenie srdca. Môžu nastať ťažkosti s dýchaním, bronchospazmus, vracanie, poruchy vedomia a generalizované záchvaty.

Liečba

V priebehu niekoľkých hodín po požití lieku môže pomôcť výplach žalúdka alebo indukované vracanie.

Okrem všeobecných podporných opatrení je nutné monitorovať životne dôležité funkcie a ak je to potrebné, korigovať ich na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Odporúča sa použiť atropín pri ťažkej bradykardii, na podporenie funkcie komory intravenózne glukagón alebo sympatomimetiká (dobutamín, izoprenalín). Ak je potrebný pozitívne inotropný účinok, treba zvážiť inhibítory fosfodiesterázy (PDE). Ak v intoxikačnom profile dominuje periférna vazodilatácia, potom treba podať norfenefrín alebo noradrenalín s trvalým monitorovaním obehových funkcií. V prípade bradykardie rezistentnej na medikamentóznú liečbu treba použiť kardiostimulátor.

V prípade bronchospazmu sa podávajú betasympatomimetiká (inhalačne alebo intravenózne) alebo aminofylín intravenózne pomalou injekciou alebo infúziou. Pri záchvatoch sa odporúča pomalá intravenózna injekcia diazepamu alebo klonazepamu.

V prípade ťažkej intoxikácie so symptómami šoku sa má podporná terapia podávať dostatočne dlhý čas, t. j. kým nie je pacientov stav stabilizovaný, pretože možno očakávať predĺženie polčasu vylučovania a redistribúciu karvedilolu z hlbších kompartmentov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Karvedilol je blokátor adrenergických receptorov, antagonist a α_1 -, β_1 - a takisto β_2 -receptorov. Karvedilol má organoprotektívne vlastnosti, tiež má silné antioxidačné vlastnosti a vychytáva voľné radikály. Je to racemát dvoch stereoizomérov. Jeho R(+) a S(-) enantioméry majú rovnakú α_1 -blokujúcu a antioxidačnú aktivitu. Karvedilol neselektívne inhibuje β_1 a β_2 -receptory, tento efekt sa prisudzuje S(-) enantioméru. Karvedilol nemá vnútornú sympatomimetickú aktivitu a tak ako propranolol má membránu stabilizujúce vlastnosti. Na základe jeho β -blokujúcej aktivity, karvedilol inhibuje renín-angiotenzín-aldosterónový systém, následkom čoho je znížené uvoľňovanie renínu, takže retencia tekutín sa vyvinie zriedkavejšie počas jeho užívania. Karvedilol inhibuje proliferáciu buniek hladkého svalstva v cievnej stene.

V klinických štúdiách sa dokázalo na meraní rozličných markerov, že oxidačný stres je nižší u pacientov liečených karvedilolom.

Selektívnou blokádou α_1 -receptoru karvedilol znižuje periférnu vaskulárnu rezistenciu. Karvedilol zmierňuje zvýšenie krvného tlaku spôsobené agonistom α_1 -receptoru fenylefrínom, ale nie ak je spôsobené angiotenzínom II.

Karvedilol nemá vplyv na lipidový profil. Nemení pomer HDL/LDL.

Klinické štúdie s karvedilolom ukázali nasledujúce výsledky

Ak sa podáva pri hypertenzii, karvedilol znižuje tlak krvi prostredníctvom kombinácie blokády β -receptorov a vazodilatácie následkom blokády α_1 -receptorov. Antihypertenzívny účinok nie je spojený s nárastom celkového periférneho vaskulárneho odporu, ako je to v prípade čistých β -blokátorov. Srdcová frekvencia sa mierne zníži počas jeho užívania. Renálna perfúzia a renálna funkcia sú nezmenené u pacientov, ktorí majú angínu pectoris. Karvedilol nemá vplyv na tepový objem a znižuje celkovú periférnu vaskulárnu rezistenciu. Nezhoršuje perfúziu jednotlivých orgánov a cirkuláciu v artériách zásobujúcich orgány, vrátane artérií obličiek, kostrových svalov, predlaktí, nôh, kože a mozgu a tiež arteria carotis. Incidencia chladných končatín a včasnej únavy pri fyzickej záťaž, bežných pri liečbe β -blokátormi bez vazodilatačných účinkov, je znížená. Dlhodobý účinok karvedilolu na hypertenziu bol potvrdený v mnohých klinických štúdiách uskutočnených s originálnym liekom. Anihypertenzívny účinok má rýchly nástup, plne sa rozvinie v priebehu 2 – 3 hodín a trvá 24 hodín. Pri dlhodobej liečbe možno maximálny efekt očakávať v priebehu 3 až 4 týždňov.

U pacientov s ischemickou chorobou srdca preukázal karvedilol antiischemické a antianginózne účinky, ktoré sa dokázali počas dlhodobej liečby. V akútnych hemodynamických štúdiách, karvedilol významne znižuje potrebu kyslíka pre myokard a sympatickú hyperaktivitu. Karvedilol znižuje komorový preload (tlak v a. pulmonalis, tlak v pľúcnych kapilárach v zaklínení) ako aj afterload (celkový periférny odpor).

V klinických štúdiách vykonaných s karvedilolom, u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním, karvedilol významne znížil mortalitu z rôznych príčin a frekvenciu hospitalizácií z dôvodu

kardiovaskulárnych chorôb. V štúdiu COPERNICUS, sa karvedilol ukázal byť účinný a dobre tolerovaný aj u pacientov s ťažkým chronickým srdcovým zlyháváním. Karvedilol zlepšuje ejekčnú frakciu a zmiernuje symptómy chronického srdcového zlyhávania ischemického a neischemického pôvodu. Účinok karvedilolu sa ukázal byť závislý na dávke. V štúdiu COMET, užívanie karvedilolu ako súčasť štandardnej liečby viedlo k signifikantne vyššej redukcii mortality v porovnaní s metoprololom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Karvedilol, účinná látka lieku, sa rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Liečivo podlieha intenzívnemu first-pass metabolizmu, preto je jeho perorálna biologická dostupnosť asi 25 %. Maximum plazmatickej koncentrácie sa dosiahne asi hodinu po užití liečiva. Farmakokinetika karvedilolu je lineárna, t. j. medzi plazmatickou hladinou a podanou dávkou je priamoúmerný vzťah. Súbežný príjem potravy neovplyvňuje biologickú dostupnosť a maximálnu plazmatickú koncentráciu, avšak čas dosiahnutia maxima koncentrácie v plazme sa môže predĺžiť.

Distribúcia

Karvedilol je vysoko lipofilné liečivo a približne 98 – 99 % sa viaže na proteíny plazmy. Zdanlivý distribučný objem je približne 2 l/kg.

Biotransformácia

U ľudí sa karvedilol transformuje na mnoho metabolitov; primárna cesta vylučovania metabolitov je žlč. First-pass metabolizmus po perorálnom podaní je 60 – 75 %. Enterohepatálna cirkulácia karvedilolu sa pozorovala v štúdiách na zvieratách.

Účinná látka sa metabolizuje predovšetkým v pečeni, primárne prostredníctvom glukuronidovej konjugácie. Demetyláciou a hydroxyláciou fenolového jadra vznikajú tri aktívne metabolity s inhibičnými vlastnosťami na betareceptory. Podľa výsledkov z predklinických štúdií má metabolit 4'-hydroxyfenol 13-krát väčší betablokačný účinok ako karvedilol. Aktívne metabolity majú zároveň slabšiu vazodilatačnú aktivitu ako karvedilol. Plazmatické koncentrácie troch aktívnych metabolitov sú jednou desatinou karvedilolu. Dva hydroxykarbazolové metabolity sú 30- až 80-krát účinnejšie antioxidanty než pôvodná látka.

Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie karvedilolu je približne 6 hodín a plazmatický klírens je 500 – 700 ml/min. Primárne cesty vylučovania sú žlč a stolica. Malá časť je eliminovaná obličkami ako metabolity.

Porucha funkcie obličiek

Počas dlhodobej liečby karvedilolom sa renálna perfúzia a glomerulárna filtrácia nezmenila.

U pacientov s hypertenziou a s renálnym zlyháváním sa AUC plazmatických hladín, polčas eliminácie a hodnoty C_{max} signifikantne nezmenili. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa znížila eliminácia karvedilolu obličkami, ale farmakokinetické parametre vykázali iba malé zmeny.

Klinické štúdie s karvedilolom ukázali, že karvedilol je účinné antihypertenzívum pri renálnej hypertenzii, pri chronickom renálnom zlyháváním a u hemodialyzovaných pacientov alebo pacientov po transplantácii obličiek. Karvedilol postupne znižuje krvný tlak rovnako v deň dialýzy ako aj v deň bez dialýzy a jeho antihypertenzívna účinnosť je podobná tej pozorovanej u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Nie je prakticky možné ho odstrániť z obehu hemodialýzou, pravdepodobne pre jeho silnú väzbu na plazmatické proteíny nemôže prechádzať dialyzačnou membránou.

Na základe porovnávacích štúdií u hemodialyzovaných pacientov možno dospieť k záveru, že karvedilol je účinnejší a má lepšiu tolerabilitu ako blokátory vápnikového kanálu.

Porucha funkcie pečene

V prípade ťažkej poruchy funkcie pečene je biologická dostupnosť karvedilolu do veľkej miery zvýšená (až do 80 %) kvôli zníženému first-pass efektu. Pri cirhóze pečene je biologická dostupnosť karvedilolu štyrikrát a maximálna plazmatická koncentrácia päťkrát vyššia ako v prípade zdravých jedincov. Preto je užívanie karvedilolu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene kontraindikované.

Starší ľudia

U pacientov s hypertenziou nebola farmakokinetika karvedilolu ovplyvnená vekom pacienta. Jedna klinická štúdia s karvedilolom neukázala žiadne rozdiely týkajúce sa profilu nežiaducich účinkov. Podobne sa nepozoroval žiadny rozdiel v nežiaducich účinkoch v inej klinickej štúdiu u starších pacientov s ischemickou chorobou srdca.

Pediatrická populácia

K dispozícii je len limitovaný počet farmakokinetických údajov týkajúcich sa pacientov mladších ako 18 rokov.

Diabetici

U hypertonikov s diabetes mellitus 2. typu karvedilol neovplyvnil glykémiu nalačno a posprandiálnu glykémiu ani hladinu glykovaného hemoglobínu A_{1c}, a preto nie je potrebná úprava dávky antidiabetík. V štúdiu GEMINI, uskutočnenej s karvedilolom u hypertenzných diabetikov, karvedilol neovplyvnil HbA_{1c} hladiny, zatiaľ čo metoprolol ich zvyšoval.

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu karvedilol nemá štatisticky významný efekt na glukózo-tolerančný test. U hypertonikov bez cukrovky so zníženou inzulínovou citlivosťou (pacienti s metabolickým syndrómom), karvedilol zlepšil inzulínovu citlivosť. Rovnaké výsledky sa dosiahli v štúdiách s hypertonikmi s diabetes mellitus 2. typu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách karcinogenity na potkanoch a myšiach, ktorým sa podávali 38 – 100-krát vyššie dávky, než je maximálna odporúčaná dávka pre človeka, sa nezistila žiadna karcinogenita. Pokusy *in vivo* a *in vitro* na zvieratách cicavcov a necicavcov nepreukázali, že karvedilol má mutagénne vlastnosti. Karvedilol, podávaný gravidným potkanom v dávke, ktorá bola toxická pre samice (t. j. 100-krát vyššie dávky ako odporúčané pre človeka), spôsobil poruchu reprodukcie. Dávky zodpovedajúce 30-násobku dávky odporúčanej pre človeka viedli k pomalšiemu vývoju potomstva. Embryotoxicita sa pozorovala u potkanov a králikov pri dávke 38 – 100-krát vyššej ako je odporúčaná dávka pre človeka, ale malformácie sa nepozorovali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Talliton 6,25 mg:

chinolínová žltá (E 104)
stearát horečnatý
povidón
koloidný oxid kremičitý bezvodý
sacharóza
krosopovidón
monohydrát laktózy

Talliton 12,5 mg:

oranžová žltá (E 110)
stearát horečnatý
povidón

koloidný oxid kremičitý bezvodý
sacharóza
krospovidón
monohydrát laktózy

Talliton 25 mg:

stearát horečnatý
povidón
koloidný oxid kremičitý bezvodý
sacharóza
krospovidón
monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 alebo 60 tabliet v OPA/Al/PVC/Al blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Talliton 6,25 mg: 77/0209/03-S
Talliton 12,5 mg: 77/0210/03-S
Talliton 25 mg: 77/0211/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. júla 2003

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/02566-Z1A

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. júna 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2021