

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DILATREND 6,25 mg tablety  
DILATREND 25 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta Dilatrend 6,25 mg obsahuje carvedilolum 6,25 mg  
Jedna tableta Dilatrend 25 mg obsahuje carvedilolum 25 mg

Pomocné látky se známým účinkem:

Dilatrend 6,25 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 49,2 mg laktosy (jako monohydrát) a 21,25 mg sacharosy.

Dilatrend 25 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 9,5 mg laktosy (jako monohydrát) a 25 mg sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku:

Dilatrend 6,25 mg tablety - žluté kulaté tablety s oboustrannou půlicí rýhou, označené na jedné straně BM a na druhé straně F1, velikosti 7,0 × 2,4 mm.

Dilatrend 25 mg tablety - bílé až slabě nažloutlé kulaté tablety s oboustrannou půlicí rýhou, označené na jedné straně BM a na druhé straně D5, velikosti 7,0 × 2,2 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Dilatrend je indikován k léčbě:

- *Hypertenze*: Dilatrend je indikován v léčbě esenciální hypertenze.
- *Ischemické choroby srdeční*: Dilatrend je účinný v dlouhodobé léčbě různých klinických forem ischemické choroby srdeční.
- *Chronického srdečního selhání*: Pokud není kontraindikace, je Dilatrend v kombinaci s již zavedenou léčbou indikován k dlouhodobé léčbě všech pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním ischemické a neischemické etiologie, mírného, středního až vysokého stupně závažnosti; včetně pacientů s dysfunkcí levé komory po akutním infarktu myokardu.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### ***Dávkování u dospělých pacientů***

Léčba hypertenze: Doporučená dávka na začátku terapie je 12,5 mg/den 1× denně po dobu prvních dvou dnů (u starších pacientů po dobu nejméně dvou týdnů). V dalších dnech se doporučuje dávkování 25 mg/den 1× denně. Je-li nutno, může být dávka postupně zvyšována v intervalu nejméně dvou týdnů až do doporučené maximální dávky 50 mg/den, podávané 1× nebo 2× denně (doporučená maximální denní dávka pro starší pacienty je 50 mg podávaná v rozdělených dávkách).

### Dlouhodobá léčba ischemické choroby srdeční:

Doporučená dávka na začátku terapie je 12,5 mg 2× denně po dobu prvních dvou dnů. Po této době je doporučené dávkování 25 mg 2× denně. Je-li to nutné, může být dávkování zvyšováno v intervalu nejméně dvou týdnů až na maximální doporučenou denní dávku 100 mg, podávanou v rozdělených dávkách (dvakrát denně). Doporučená maximální denní dávka pro starší pacienty je 50 mg podávaná v rozdělených dávkách (dvakrát denně).

### Léčba chronického srdečního selhání včetně pacientů s dysfunkcí levé komory po akutním infarktu myokardu:

Dávkování musí být stanoveno individuálně a při postupném zvyšování přísně sledováno lékařem. Léčbu přípravkem Dilatrend lze zahájit u stabilizovaného pacienta s dlouhodobě zavedeným dávkováním léčby chronického srdečního selhání jiným přípravkem, bez známek retence tekutin (bez recentní změny dávkování diuretik).

Doporučená dávka pro počátek terapie je 3,125 mg dvakrát denně po dobu dvou týdnů. Pacient musí být pod lékařským dozorem nejméně 3 hodiny po podání první dávky (viz bod 4.8). Když pacient toto dávkování snáší, může být dávkování postupně zvyšováno v intervalu nejméně dvou týdnů na 6,25 mg dvakrát denně, následně 12,5 mg dvakrát denně a potom 25 mg dvakrát denně. Dávkování se má zvyšovat na nejvyšší hladinu, kterou pacient snáší.

Maximální doporučená dávka je 25 mg dvakrát denně u pacientů vážících méně než 85 kg a 50 mg dvakrát denně u pacientů s váhou nad 85 kg. Před každým zvýšením dávky musí být pacient vyšetřen lékařem s přihlédnutím k symptomům zhoršení srdečního selhání nebo vazodilatace. Přejídné zhoršení srdečního selhání nebo retence tekutin má být léčeno zvýšenými dávkami diuretik, někdy je nutné snížit dávku karvedilolu nebo dokonce léčení karvedilolem dočasně přerušit.

Byla-li léčba karvedilolem přerušena na dobu delší než dva týdny, obnoví se terapie dávkováním 3,125 mg dvakrát denně a postupně se zvyšuje tak, jak je uvedeno výše.

Dojde-li po nasazení přípravku Dilatrend ke změně klinické symptomatologie, je možno toto korigovat změnou dávkování léčivých přípravků používaných v léčbě srdečního selhání nebo úpravou dávkování přípravku Dilatrend.

### ***Dávkování u zvláštních skupin pacientů***

#### *Porucha funkce ledvin*

Podle dostupných farmakokinetických údajů (viz bod 5.2) a publikovaných klinických studií (viz bod 4.4) není nutné dávkování u pacientů s jakýmkoli renálním onemocněním zvlášť upravovat, pacienti musí být pečlivě sledováni, především během titrační fáze (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Karvedilol je kontraindikován u pacientů s klinicky manifestní jaterní dysfunkcí (viz bod 4.3).

#### *Starší pacienti*

Úprava dávkování není nutná.

#### *Děti a dospívající*

Bezpečnost a účinnost karvedilolu u dětí a dospívajících (<18 let) nebyla stanovena (viz bod 5.1 a 5.2).

### **Způsob podání**

Tablety se užívají při jídle a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny.

### **Délka léčby**

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

## **4.3 Kontraindikace**

Dilatrend je kontraindikován u pacientů s:

- nestabilním nebo dekompenzovaným srdečním selháním IV třídy podle klasifikace New York Heart Association (NYHA IV), vyžadující intravenózní inotropní podporu
- klinicky manifestní dysfunkcí jater

Stejně jako jiné beta-blokátory, je Dilatrend kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- asthma bronchiale nebo bronchospasmem v anamnéze
- atrioventrikulárním (AV) blokem 2. a 3. stupně (pokud pacient nemá trvalý kardiostimulátor)
- těžkou bradykardií (tepová frekvence < 50 bpm)
- kardiogenním šokem
- sick - sinus syndromem (včetně sino-atriálního bloku)
- těžkou hypotenzí (systolický krevní tlak < 85 mmHg).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### **Chronické městnavé srdeční selhání**

U pacientů s městnavým srdečním selháním může dojít během zvyšování dávek přípravku Dilatrend k prohloubení srdečního selhání nebo retence tekutin. Pokud se tyto příznaky objeví, má se zvýšit dávka diuretik a dokud se klinický stav nestabilizuje, nemá se zvyšovat dávka karvedilolu. V některých případech může být nutné snížit dávku karvedilolu nebo, ve vzácných případech, jeho užívání dočasně přerušit. Takovéto komplikace nevyklučují další úspěšnou vzestupnou titraci karvedilolu. U pacientů s chronickým srdečním selháním léčených digoxinem, diuretiky a/nebo ACE inhibitory, je nutno Dilatrend používat opatrně, protože digoxin i karvedilol zpomalují atrioventrikulární vedení (viz bod 4.5).

### **Renální funkce u městnavého srdečního selhání**

K reverzibilnímu zhoršení funkce ledvin může dojít při terapii přípravkem Dilatrend u pacientů s chronickým srdečním selháním s nízkým krevním tlakem (systolický krevní tlak < 100 mmHg), ischemickou srdeční chorobou a difúzním cévním onemocněním, a/nebo trpících nedostatečností ledvin. U pacientů s chronickým srdečním selháním s těmito rizikovými faktory mají být během zvyšování dávky pečlivě monitorovány renální funkce a podávání léku musí být přerušeno nebo dávkování sníženo, jakmile nastane zhoršení funkce ledvin.

### **Dysfunkce levé srdeční komory po akutním infarktu myokardu**

Před zahájením léčby karvedilolem musí být pacient klinicky stabilní, má být léčen ACE inhibitorem po dobu předchozích alespoň 48 hodin a dávka ACE inhibitoru má být stabilní po dobu předchozích alespoň 24 hodin.

### **Chronická obstrukční plicní nemoc**

Dilatrend má být používán u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) s bronchospastickou složkou, kteří nejsou léčeni perorálními nebo inhalačními léčivými přípravky, s opatrností a pouze pokud potenciální prospěch převažuje nad potenciálním rizikem.

U pacientů se sklonem k bronchospazmu mohou nastat poruchy dýchání, jako následek možného

zvýšení odporu v dýchacích cestách. Pacienti musí být při zahájení léčby a během zvyšování dávek karvedilolu pečlivě sledováni a při náznaku bronchospasmu během léčby musí být dávka přípravku Dilatrend snížena.

### **Diabetes**

Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Dilatrend pacientům s diabetes mellitus, protože může být spojeno se zhoršením kontroly glykemie, nebo první příznaky akutní hypoglykemie mohou být maskovány nebo oslabeny. Proto se vyžaduje pravidelné monitorování hladiny krevní glukózy u diabetiků na začátku terapie karvedilolem nebo při zvyšování dávky a úprava případné hypoglykemie (viz body 4.5). Obecně mohou beta-blokátory zvyšovat inzulinovou rezistenci a maskovat hypoglykemické příznaky. Četné studie však prokázaly, že vazodilatační beta-blokátory, jako je karvedilol, jsou spojeny s příznivějšími účinky na profily glukózy a lipidů. Bylo prokázáno, že karvedilol vykazuje mírné inzulin senzibilizující vlastnosti a může zmírnit některé projevy metabolického syndromu.

### **Onemocnění periferních cév a Raynaudův fenomén**

Karvedilol je nutno používat opatrně u pacientů s onemocněním periferních cév (např. Raynaudův fenomén), protože beta-blokátory mohou vyvolat nebo zhoršit symptomy arteriální insuficience.

### **Tyreotoxikóza**

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

### **Bradykardie**

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

### **Hypersenzitivita**

Je nutná zvýšená opatrnost při podávání karvedilolu pacientům, kteří mají v anamnéze závažné projevy hypersenzitivity a u pacientů, kteří se podrobují desenzibilizační terapii, neboť beta-blokátory mohou zvýšit jak citlivost vůči alergenům, tak i závažnost hypersenzitivní reakce.

**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 Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) (viz bod 4.8). Karvedilol je nutný u pacientů, u kterých se objeví závažné kožní nežádoucí účinky, které by mohly souviset s podáváním karvedilolu, trvale vysadit.

### **Psoriáza**

Pacienti, kteří mají v anamnéze lupénku spojenou s terapií beta-blokátory, mohou užívat karvedilol pouze po zvážení poměru mezi rizikem a očekávaným prospěchem léčby.

### **Interakce s jinými léčivými přípravky**

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

### **Feochromocytom**

U pacientů s feochromocytomem je nutno podat alfa-blokátor před použitím beta-blokátoru. Přestože karvedilol má alfa- i beta-blokující farmakologický účinek, nejsou zkušenosti s jeho používáním u tohoto onemocnění. Proto je nutno dát pozor při předepisování karvedilolu pacientům, u nichž je podezření na feochromocytom.

### **Prinzmetalova variantní angina**

Neselektivní beta-blokátory mohou vyvolat bolesti na prsou u pacientů s Prinzmetalovou anginou pectoris. Nejsou klinické zkušenosti s podáváním karvedilolu u těchto pacientů, nicméně alfa-blokující účinek karvedilolu by mohl těmto symptomům zabránit. V každém případě je nutno dát pozor při předepisování karvedilolu pacientům s podezřením na Prinzmetalovu anginu pectoris.

### **Kontaktní čočky**

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

### **Syndrom z vysazení**

Léčba karvedilolem (stejně jako všemi beta-blokátory) nesmí být přerušena náhle, zvláště u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Vysazení karvedilolu musí být u těchto pacientů postupné (během 2 týdnů).

### **Laktosa**

Tento přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### **Sacharosa**

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

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

### ***Použití u zvláštních skupin pacientů***

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### ***Farmakokinetické interakce***

#### *Účinky karvedilolu na farmakokinetiku dalších léků*

Karvedilol je substrát i inhibitor glykoproteinu P. Biodostupnost látek přenášených glykoproteinem P proto může být při společném podávání s karvedilolem zvýšena. Kromě toho může být biodostupnost karvedilolu pozměněna induktory nebo inhibitory glykoproteinu P.

*Digoxin:* V některých studiích u zdravých subjektů a u pacientů se srdečním selháním byla prokázána zvýšená expozice digoxinu až o 20 %. U mužů byly pozorovány výrazně větší účinky než u žen. Při zahájení, upravování nebo přerušování léčby karvedilolem se proto doporučuje monitorování hladin digoxinu (viz bod 4.4). Karvedilol nemá žádný vliv na digoxin podávaný intravenózně.

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

#### *Účinky jiných léků a látek na farmakokinetiku karvedilolu*

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

*Amiodaron:* Studie in vitro na lidských jaterních mikrozomech prokázaly, že amiodaron a desethylamiodaron inhibují oxidaci R- a S-karvedilolu. Minimální koncentrace R- a S-karvedilolu byly výrazně zvýšeny (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 blokady beta-adrenergických receptorů.

*Rifampicin:* Ve studii u 12 zdravých osob bylo zaznamenáno 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 blokady beta-adrenergických receptorů.

*Fluoxetin a paroxetin:* V randomizované zkřížené studii s 10 pacienty se srdečním selháním vedlo podání fluoxetinu, silného inhibitoru CYP2D6, ke stereoselektivní inhibici metabolismu karvedilolu se 77 % zvýšením průměrném 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 pozorován 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 zaznamenány žádné klinické účinky.

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

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

*Alkohol:* Současná konzumace alkoholu může ovlivnit antihypertenzní účinek karvedilolu a způsobit různé nežádoucí účinky. Ukázalo se, že příjem alkoholu má akutní hypotenzní účinky, které pravděpodobně posilují snížení krevního tlaku způsobené karvedilolem. Protože je karvedilol jen málo rozpustný ve vodě, ale je rozpustný v ethanolu, může přítomnost alkoholu ovlivnit rychlost a/nebo

rozsah střevní absorpce karvedilolu zvýšením jeho rozpustnosti. Dále se ukázalo, že karvedilol je částečně metabolizován CYP2E1, což je enzym, o kterém je známo, že je indukován i inhibován alkoholem.

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

### ***Farmakodynamické interakce***

*Inzulín a perorální antidiabetika:* Beta-blokátory mohou zvyšovat účinek inzulínu a perorálních antidiabetik na snížení hladiny krevního cukru. Symptomy hypoglykemie mohou být maskované nebo zeslabené (zvláště tachykardie). U pacientů léčených inzulínem nebo perorálními antidiabetiky se proto doporučuje pravidelné sledování koncentrací krevní glukózy (viz bod 4.4).

*Látky snižující množství katecholaminů:* Pacienti užívající současně beta-blokátory a léky, které mohou snižovat množství katecholaminů (např. reserpin a inhibitory MAO) je třeba pečlivě sledovat pro možné příznaky hypotenze a/nebo těžké bradykardie.

*Digoxin:* Kombinované užití beta-blokátorů a digoxinu může vyústit v aditivní prodloužení atrioventrikulárního (AV) převodního času.

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

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

*Anestetika:* Při anestezii je doporučeno pečlivě monitorovat životní funkce kvůli synergnímu negativně inotropnímu a hypotenznímu účinku karvedilolu a anestetik.

*Nesteroidní antirevmatika (NSAID):* Souběžné užívání NSAID a beta-blokátorů může vést ke zvýšení krevního tlaku a poruše řízení krevního tlaku.

*Beta-mimetika:* Nekardioselektivní beta-blokátory brání bronchodilatačnímu efektu bronchodilatátorů typu beta-agonistů. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé sledování.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### **Těhotenství**

Klinické zkušenosti s použitím karvedilolu u těhotných žen dosud nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Karvedilol se nemá používat v průběhu těhotenství, pokud jeho potenciální prospěch nepřeváží možná rizika.

Beta blokátory obecně snižují perfúzi placenty, což může zapříčinit intrauterinní úmrtí plodu, nedonošení nebo předčasný porod. Může dojít k různým nežádoucím účinkům na plod a novorozence (především hypoglykemie a bradykardie). Vyrůstá riziko srdečních a plicních komplikací v novorozeneckém a poporodním období. Studie na zvířatech nedaly zásadní důkaz teratogenicity

karvedilolu (viz 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 v průběhu podávání karvedilolu kojení nedoporučuje.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

Vzhledem k individuálně odlišné reakci na podání léku (např. závrať, únava) může být schopnost řídit dopravní prostředky, obsluhovat stroje nebo pracovat bez opory porušena. To se týká zejména počátku léčby, zvýšení dávky, změny léčby nebo kombinace s alkoholem.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### (a) Souhrn bezpečnostního profilu

Frekvence výskytu nežádoucích účinků nezávisí na dávce, s výjimkou závratí, poruch vidění a bradykardie

##### (b) Přehled nežádoucích účinků

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

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a kategorií četností CIOMS:

Velmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 a < 1/10
Méně časté	≥ 1/1 000 a < 1/100
Vzácné	≥ 1/10 000 a < 1/1 000
Velmi vzácné	< 1/10 000
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

#### ***Klinické studie a post marketing***

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

**Tabulka 1 Nežádoucí účinky z klinických studií a post marketingu**

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie	Časté
	Trombocytopenie	Vzácné
	Leukopenie	Velmi vzácné
Srdeční poruchy	Srdeční selhání	Velmi časté
	Bradykardie	Časté
Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
	Hypervolemie	Časté
	Hyperhydratace	Časté
	Atrioventrikulární blokáda	Méně časté
	Angina pectoris	Méně časté
	Sinusová zástava (u predisponovaných pacientů)*	Není známo
Poruchy oka	Poruchy zraku	Časté
	Snížená tvorba slz (suché oko)	Časté
	Podráždění oka	Časté



Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Časté
	Průjem	Časté
	Zvracení	Časté
	Dyspepsie	Časté
	Bolest břicha	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (únava)	Velmi časté
	Otok	Časté
	Bolest	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení alanin-aminotransferázy (ALT), aspartát-aminotransferázy (AST) a gama-glutamyltransferázy (GGT)	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (alergická reakce)	Velmi vzácné
Infekce a infestace	Pneumonie	Časté
	Bronchitida	Časté
	Infekce horních cest dýchacích	Časté
	Infekce močových cest	Časté
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšení tělesné hmotnosti	Časté
	Hypercholesterolemie	Časté
	Porucha kontroly glykemie (hyperglykemie, hypoglykemie) u pacientů s preexistujícím diabetem	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest končetin	Časté
Poruchy nervového systému	Závrať	Velmi časté
	Bolest hlavy	Velmi časté
	Synkopa, presynkopa	Méně časté
	Parestezie	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Deprese, depresivní nálada	Časté
	Poruchy spánku	Méně časté
	Halucinace*	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Renální selhání a abnormality renálních funkcí u pacientů s difúzním vaskulárním onemocněním a/nebo základní renální insuficiencí	Časté
	Poruchy mikce	Časté
	Inkontinence moči u žen	Velmi vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektivní dysfunkce	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Časté
	Plicní edém	Časté
	Astma u predisponovaných pacientů	Časté
	Nosní kongesce	Vzácné
<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Četnost</b>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní reakce (např. alergický exantém, dermatitida, kopřivka, pruritus, kožní léze charakteru psoriázy a lichen planus)	Méně časté
	Erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza	Velmi vzácné
	Alopecie	Méně časté
	Hyperhidróza*	Není známo
Cévní poruchy	Hypotenze	Velmi časté
	Ortostatická hypotenze	Časté

	Poruchy periferní cirkulace (chladné končetiny, periferní cévní onemocnění, zhoršení intermitentních klaudikací a Reynaudova fenoménu)	Časté
--	--	-------

\*Hlášení po uvedení přípravku na trh

#### (c) Popis vybraných nežádoucích účinků

Četnost nežádoucích účinků není závislá na dávce, s výjimkou závratí, poruchy vidění a bradykardie. Závrať, synkopa, bolest hlavy a astenie jsou obvykle mírné a s větší pravděpodobností se objeví na začátku léčby.

U pacientů s městnavým srdečním selháním může v průběhu postupného zvyšování dávky karvedilolu dojít ke zhoršení srdečního selhání a retence tekutin (viz bod 4.4).

Srdeční selhání je často hlášený nežádoucí účinek u placeba i u pacientů léčených karvedilolem (14,5 % resp. 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, difúzním cévním onemocnění a/nebo základní renální nedostatečností léčených karvedilolem bylo pozorováno reverzibilní zhoršení renálních funkcí (viz bod 4.4). Vzhledem k blokádě beta-adrenergických receptorů je možné, že dojde k manifestaci latentního diabetu, ke zhoršení manifestního diabetu nebo k inhibici kontraregulace hladiny glukózy v krvi.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### *Symptomy a příznaky předávkování*

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

### *Léčba předávkování*

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Alfa a beta blokátory,  
ATC kód: C07 AG02

#### *Mechanismus účinku*

Karvedilol, racemická směs dvou enantiomerů (R- a S-karvedilol), je blokátor alfa- a beta-adrenergních receptorů s více účinky. Blokáda beta-adrenergních receptorů je spojena s S-enantiomerem a neselektivní pro beta1- a beta2-adrenoreceptory, zatímco oba enantiomery mají stejné blokovací vlastnosti specifické pro alfa1-adrenergní receptory. Při vyšších koncentracích má karvedilol také slabou až střední aktivitu blokující kalciové kanály. Nemá žádnou vlastní sympatomimetickou aktivitu a (jako propranolol) má vlastnosti stabilizující membránu.

#### **Farmakodynamické účinky**

Kromě kardiovaskulárních účinků vyplývajících z blokády beta-adrenergních receptorů, které jsou podrobněji popsány v následující části, karvedilol snižuje periferní vaskulární rezistenci prostřednictvím selektivní blokády alfa1-adrenoreceptorů. Navíc jeho aktivita blokující vápníkové kanály může zvýšit průtok krve ve specifických cévních lůžkách, jako je kožní oběh. Karvedilol svým beta-blokujícím účinkem potlačuje systém renin-angiotensin-aldosteron, čímž snižuje uvolňování reninu a zadržování tekutin je vzácné. Tlumí zvýšení krevního tlaku vyvolané fenylefrinem, agonistou alfa1-adrenoreceptoru, ale nikoli zvýšení vyvolané angiotensinem II. Bylo také prokázáno, že karvedilol má účinky na ochranu orgánů, které pravděpodobně vyplývají alespoň z části z dalších vlastností, které přesahují blokádu adrenergních receptorů. Má silné antioxidační vlastnosti spojené s oběma enantiomery a je vychytávačem reaktivních kyslíkových radikálů. Pokles oxidačního stresu byl prokázán v klinických studiích měřením různých markerů během chronické léčby pacientů s karvedilolem. Dále má antiproliferativní účinky na lidské buňky hladkého svalstva cév. Karvedilol nemá nežádoucí účinky na lipidový profil. Je udržován normální poměr lipoproteinů s vysokou hustotou k lipoproteinům s nízkou hustotou. (HDL/LDL). Není narušena iontová rovnováha.

#### *Klinická účinnost a bezpečnost*

##### *Hypertenze*

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

##### *Ischemická choroba srdeční*

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

##### *Chronické srdeční selhání*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

Několik otevřených studií ukázalo, že karvedilol je účinný u pacientů s renální hypertenzí. To samé platí u pacientů s chronickým renálním selháním, pacientů na hemodialýze nebo u pacientů po

transplantaci ledvin. Karvedilol vede k postupnému snížení krevního tlaku u dialyzovaných i nedialyzovaných pacientů a hypotenzní účinek je srovnatelný s účinkem pozorovaným u pacientů s normálními renálními funkcemi.

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

Karvedilol snižuje morbiditu i mortalitu u dialyzovaných pacientů s dilatační kardiomyopatií. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií zahrnující velký počet pacientů (> 4 000) s 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.

### ***Pediatriká populace***

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### ***Absorpce***

Po perorálním podání 25mg tobolky zdravým subjektům se karvedilol rychle vstřebával s maximální plazmatickou koncentrací  $C_{max}$  21  $\mu\text{g/l}$ , 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, což ukazuje na 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.

Potrava neovlivňuje biologickou dostupnost ani maximální sérovou koncentraci, avšak čas k dosažení maximální 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. Enterohepatální cirkulace původní substance byla prokázána u zvířat.

### ***Metabolismus***

Karvedilol je v játrech rozsáhle metabolizován pomocí oxidace a konjugace na řadu metabolitů, které jsou vylučovány hlavně žlučí. Karvedilol je metabolizován játry, především vazbou na kyselinu glukuronovou.

Demetylací 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 vazodilatační aktivitu. U člověka je jejich koncentrace 10krát nižší, než je hladina mateřské látky. Navíc jsou dva hydroxykarbazolové metabolity karvedilolu extrémně účinné antioxidanty, vykazující 30-80krát větší antioxidační účinnost než karvedilol.

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

#### *Genetický polymorfismus*

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

Farmakokinetika karvedilolu je ovlivněna věkem - plazmatické koncentrace karvedilolu jsou přibližně o 50 % vyšší u starších jedinců, než u mladých. Tato skutečnost je zohledněna v doporučeném dávkování u starších pacientů s hypertenzí a ICHS (viz.bod 4.2). Klinická studie prováděná u starších pacientů s hypertenzí neprokázala žádný rozdíl v profilu nežádoucích příhod v porovnání s mladšími pacienty. Jiná klinická studie prováděná u starších pacientů s ischemickou chorobou srdeční neprokázala žádný rozdíl v profilu nežádoucích příhod v porovnání s mladšími pacienty. Uvedený bezpečnostní profil nebyl ověřen u ostatních skupin pacientů, u nichž je podávání Dilatrendu indikováno (chronické srdeční selhání, dysfunkce levé komory po akutním infarktu myokardu).

Ve studii s pacienty s cirhotickým onemocněním jater byla biologická dostupnost karvedilolu čtyřikrát větší a maximální plazmatická koncentrace pětikrát vyšší, než u zdravých jedinců.

U některých hypertenzních pacientů se středním až těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) byly pozorovány průměrné hodnoty AUC pro carvedilol o 40-50 % vyšší ve srovnání s hypertenzními pacienty s normální funkcí ledvin. Rovněž hodnoty maximální plazmatické koncentrace byly u pacientů s renální insuficiencí vyšší v průměru o 10-20 %. Navzdory těmto rozdílům se individuální hodnoty AUC a maximální plazmatické koncentrace mezi oběma skupinami pacientů významně překrývaly z důvodu široké individuální variability v každé ze skupin. Rozdíly ve farmakokinetice mezi oběma skupinami byly tudíž mírné a statisticky nesignifikantní. Karvedilol byl u obou skupin pacientů dobře tolerován. U pacientů s renální insuficiencí se vylučování nemetabolizovaného léčivého přípravku ledvinami snižuje, nicméně vzhledem k minimálnímu vylučování karvedilolu ledvinami (méně než 2 % podané dávky) jsou změny ve farmakokinetických parametrech mírné.

#### *Eliminace*

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

#### *Farmakokinetické / farmakodynamické vztahy*

Zkoumáním radioreceptorovým testem bylo zjištěno, že vazba karvedilolu na adrenergní receptory a kinetika enantiomerů jsou úměrné dávce, s celkovým hladkým lineárním vztahem mezi odpovědí na léčbu měřenou ergometrickým zvýšením srdeční frekvence a log-transformovanou dávkou, log-transformovanými koncentracemi obsazení S-enantiomeru a beta1-adrenergního receptoru. Podobně

jako u jiných beta-blokátorů existuje časové zpoždění mezi expozicí léku a farmakodynamickým účinkem, protože maximálního účinku na srdeční frekvenci a krevní tlak je dosaženo později než maximální plazmatické koncentrace. Bylo zjištěno, že metabolické rozdíly způsobené odlišnými genotypy CYP2D6 vedou k významným farmakokinetickým změnám, ale nemají žádný vliv na srdeční frekvenci, krevní tlak nebo nežádoucí účinky, pravděpodobně kvůli kompenzaci aktivními metabolity a celkovému plochému vztahu koncentrace-účinek. Celkově jsou vztah dávka-účinek a kineticko-dynamické vztahy karvedilolu určeny komplexními interakcemi mezi enantiospecifickou kinetikou a dynamikou, vazbou na proteiny a zapojením aktivních metabolitů, jak je uvedeno výše v této části.

### ***Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů***

#### *Děti*

Bylo prokázáno, že clearance upravená podle tělesné hmotnosti u dětí a dospívajících je výrazně větší ve srovnání s dospělými.

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin není potřeba upravovat dávkování karvedilolu (viz.bod 4.2).

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

#### *Porucha funkce jater*

Viz bod 4.3 a bod 4.4.

#### *Srdeční selhání*

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### *Kancerogenita*

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

#### *Mutagenita*

Karvedilol neměl mutagenní účinky v testech *in vivo* a *in vitro* na savcích i na jiných zvířecích modelech.

#### *Porucha fertility*

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

#### *Teratogenita*

Ve studiích na zvířatech nebyly prokázány žádné teratogenní účinky. Dávky  $\geq 60$  mg/kg (30x větší než doporučená max. dávka) způsobily zpomalení fyzického růstu/vývoje potomků. Dávky 200 mg/kg resp. 75 mg/kg, (38-100x větší než doporučená max. dávka) u potkanů a králíků působily

embryotoxicky (nikoliv však teratogenně).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy, sacharosa, povidon, krosopovidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát a žlutý oxid železitý (E172 - pouze Dilatrend 6,25).

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Dilatrend 25 mg tablety: 5 let

Dilatrend 6,25 mg tablety: 3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 tablet.

### **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.

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Dilatrend 6,25 mg tablety: 77/1289/97-C

Dilatrend 25 mg tablety: 77/1015/92-S/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace Dilatrend 6,25 mg tablety: 17.12.1997

Datum posledního prodloužení registrace Dilatrend 6,25 mg tablety: 21.1.2015

Datum první registrace Dilatrend 25 mg tablety: 12/92

Datum posledního prodloužení registrace Dilatrend 25 mg tablety: 21.1.2015

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

5. 10. 2023