

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg ali 25 mg karvedilola.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

	3,125 mg tablete	6,25 mg tablete	12,5 mg tablete	25 mg tablete
laktoza	71,61 mg	68,64 mg	137,28 mg	80,75 mg
saharoza	5 mg	5 mg	10 mg	60 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Coryol 3,125 mg tablete: bele, okrogle, rahlo izbočene tablete.

Coryol 6,25 mg tablete: bele, ovalne, rahlo izbočene tablete, z razdelilno zarezo na eni strani in oznako "S2" na drugi strani tablete. Tableta se lahko deli na dva enaka odmerka.

Coryol 12,5 mg tablete: bele, ovalne, rahlo izbočene tablete, z razdelilno zarezo na eni strani in oznako "S3" na drugi strani tablete. Tableta se lahko deli na dva enaka odmerka.

Coryol 25 mg tablete: bele, okrogle, rahlo izbočene tablete, z razdelilno zarezo na eni strani tablete. Tableta se lahko deli na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje hipertenzije.
- Preprečevalno zdravljenje stabilne angine pectoris.
- Zdravljenje stabilnega blagega, zmernega in hudega kroničnega srčnega popuščanja kot dodatek standardnim načinom zdravljenja, npr. zaviralcem ACE, diuretikom in digoksinu, pri bolnikih z euvolemijo.
- Zdravljenje po miokardnem infarktu z dokazano disfunkcijo levega prekata (iztisni delež levega prekata je 40 % ali manj).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tablete je treba zaužiti s tekočino. Bolniki s kroničnim srčnim popuščanjem naj vzamejo zdravilo Coryol med jedjo.

Simptomatsko kronično srčno popuščanje

Zdravljenje z zdravilom Coryol naj se uvede samo pod nadzorom bolnišničnega zdravnika, po temeljiti oceni bolnikovega stanja.

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pred kakršnimkoli predvidenim večanjem odmerka naj bolnika na dan povečanja klinično oceni zdravnik, izkušen v vodenju srčnega popuščanja, da zagotovi, da je klinično stanje še vedno stabilno. Odmerka karvedilola se ne sme povečati pri bolnikih s poslabšanjem srčnega popuščanja od zadnjega obiska ali z znaki dekompenziranega ali nestabilnega kroničnega srčnega popuščanja.

Odmerjanje je treba prilagoditi posamezniku.

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE in/ali diuretike in/ali digoksin, je treba odmerjanje teh zdravil pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Coryol stabilizirati.

Odrasli

Priporočeni odmerek za začetek zdravljenja je 3,125 mg dvakrat na dan dva tedna. Če bolnik ta odmerek dobro prenaša, se odmerek zveča v intervalih, trajajočih vsaj dva tedna, na 6,25 mg dvakrat na dan, nato 12,5 mg dvakrat na dan in zatem 25 mg dvakrat na dan. Odmerjanje je treba zvečati na najvišjo stopnjo, ki jo bolnik še prenaša.

Priporočeni največji dnevni odmerek je 25 mg dvakrat na dan za vse bolnike s hudim kroničnim srčnim popuščanjem in za bolnike z blagim do zmernim kroničnim srčnim popuščanjem, ki tehtajo manj kot 85 kg. Pri bolnikih z blagim do zmernim kroničnim srčnim popuščanjem, ki tehtajo več kot 85 kg, je priporočeni največji odmerek 50 mg dvakrat na dan.

Med večanjem odmerka pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom < 100 mmHg se lahko pojavi poslabšanje ledvičnega in/ali srčnega delovanja. Zato naj bolnikom pred vsakim povečanjem odmerka zdravnik oceni ledvično delovanje in simptome slabšanja srčnega popuščanja ali vazodilatacije.

Prehodno poslabšanje srčnega popuščanja, vazodilatacijo ali zadrževanje tekočin se lahko zdravi s prilagajanjem odmerkov diuretikov ali zaviralcev ACE ali s spreminjanjem ali začasno ukinitvijo zdravljenja z zdravilom Coryol. V takih okoliščinah naj se odmerka zdravila Coryol ne povečuje, dokler se simptomi slabšanja popuščanja srca ali vazodilatacije ne stabilizirajo.

Če se zdravljenje z zdravilom Coryol prekine za več kot dva tedna, naj se ponovna uvedba začne z odmerkom 3,125 mg dvakrat na dan in se povečuje v skladu z zgoraj opisanimi priporočili za odmerjanje.

Starejši

Odmerjanje zdravila pri starejših je enako kot pri odraslih bolnikih.

Hipertenzija

Priporočeno je odmerjanje enkrat na dan.

Odrasli

Priporočeni odmerek za začetek zdravljenja je 12,5 mg enkrat na dan prva dva dni. Zatem je priporočeni odmerek 25 mg enkrat na dan. Čeprav je to pri večini bolnikov zadosten odmerek, se lahko odmerek po potrebi zveča do priporočenega največjega dnevnega odmerka 50 mg, danega enkrat na dan ali v deljenih odmerkih.

Odmerke naj se viša v intervalih, trajajočih vsaj dva tedna.

Starejši

Priporočeni začetni odmerek je 12,5 mg na dan. V nekaterih primerih je ta odmerek omogočil zadovoljiv nadzor. Če odziv ni zadosten, se lahko odmerek zveča do priporočenega največjega dnevnega odmerka 50 mg, danega enkrat na dan ali v deljenih odmerkih.

Angina pectoris

Odrasli

Priporočeni odmerek za začetek zdravljenja je 12,5 mg dvakrat na dan prva dva dneva. Zatem je priporočeni odmerek 25 mg dvakrat na dan. Če je treba, lahko odmerek dodatno povečujemo v razmakih najmanj dveh tednov do največjega priporočenega dnevnega odmerka 100 mg, ki ga dajemo v deljenih odmerkih (dvakrat na dan).

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Starejši

Priporočeni največji dnevni odmerek je 50 mg, dan v deljenih odmerkih.

Akutni miokardni infarkt 3

Pred zdravljenjem s karvedilolom morajo biti bolniki z disfunkcijo levega prekata po akutnem miokardnem infarktu hemodinamsko stabilni in vsaj zadnjih 48 ur prejemati zaviralec ACE, katerega odmerek je enak vsaj zadnjih 24 ur. Zdravljenje s karvedilolom se lahko začne od 3. do 21. dneva po miokardnem infarktu. Za bolnike po akutnem miokardnem infarktu z disfunkcijo levega prekata je priporočeni začetni odmerek zdravila Coryol 6,25 mg dvakrat na dan. Ta odmerek naj se povečuje v 3- do 10- dnevni intervalih do 12,5 mg dvakrat na dan in nato do 25 mg dvakrat na dan. Bolnikom, ki začetnega odmerka 6,25 mg dvakrat na dan ne prenašajo, odmerek zmanjšamo na 3,125 mg dvakrat na dan za 3 do 10 dni. Če ta odmerek dobro prenašajo, ga zvečamo na 6,25 mg dvakrat na dan in titriramo do 25 mg dvakrat na dan. Odmerek naj se poveča do največjega odmerka, ki ga bolnik prenaša.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Coryol pri otrocih pod 18 letom ni priporočljiva.

Bolniki z boleznijo jeter

Zdravila Coryol je kontraindicirano pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Bolniki z okvarjenim ledvičnim delovanjem

Bolnikom, ki imajo sistolični krvni tlak nad 100 mm Hg, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nestabilno srčno popuščanje ali dekompenzirano srčno popuščanje.

Klinično izražena okvara jeter.

Atrioventrikularni blok II. ali III. stopnje (razen če ima bolnik vstavljen srčni spodbujevalnik).

Huda bradikardija (manj kot 50 utripov na minuto).

Sindrom bolnega sinusnega vozla (vključno s sinoatrialnim blokom).

Huda hipotenzija (sistolični krvni tlak manj kot 85 mm Hg).

Kardiogeni šok.

Bronhospazem ali astma v anamnezi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kronično kongestivno srčno popuščanje

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem lahko med večanjem odmerka karvedilola pride do poslabšanja srčnega popuščanja ali zadrževanja tekočin. Če se pojavijo taki simptomi, je treba povečati odmerek diuretika. Odmerka karvedilola se ne sme večati, dokler bolnik ni spet klinično stabilen. Občasno je morda treba zmanjšati odmerek karvedilola ali ga v redkih primerih začasno ukiniti. Take epizode ne izključijo kasnejšega uspešnega večanja odmerka karvedilola.

Karvedilol je treba uporabljati previdno v kombinaciji z glikozidi digitalisa, ker lahko karvedilol in glikozidi digitalisa upočasnijo atrioventrikularno prevajanje (glejte poglavje 4.5).

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Ledvično delovanje pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem

Pri zdravljenju s karvedilolom so opazili reverzibilno poslabšanje ledvičnega delovanja pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem z nizkim krvnim tlakom (sistolični krvni tlak manj kot 100 mm Hg), ishemično boleznijo srca in difuznimi žilnimi boleznimi ali/in že prej prisotnim zmanjšanim ledvičnim delovanjem.

Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem s temi dejavniki tveganja je treba med večanjem odmerka karvedilola spremljati ledvično delovanje in zdravilo ukiniti ali zmanjšati odmerek, če se pojavi poslabšanje delovanja ledvic ali ledvična odpoved.

Disfunkcijo levega prekata po akutnem miokardnem infarktu

Pred zdravljenjem s karvedilolom morajo biti bolniki z disfunkcijo levega prekata po akutnem miokardnem infarktu klinično stabilni in vsaj zadnjih 48 ur prejemati zaviralec ACE. Odmerek zaviralca ACE mora biti enak vsaj zadnjih 24 ur. Zdravljenje s karvedilolom se lahko začne od 3. do 21. dneva po miokardnem infarktu (glejte poglavje 4.2).

Kronična obstruktivna pljučna bolezen

Karvedilol se mora uporabljati previdno pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) z bronhospastično komponento, ki ne jemljejo peroralnih ali inhalacijskih zdravil, in samo v primeru, če koristi odtehtajo morebitno tveganje.

Pri bolnikih, ki so nagnjeni k bronhospazmu, se lahko pojavi dihalna stiska kot posledica povečanja upora v dihalnih poteh. Če karvedilol predpišete takim bolnikom, jih je treba ob uvedbi zdravljenja s karvedilolom in med višanjem odmerka skrbno spremljati. Če bolnik med zdravljenjem kaže znake bronhialne obstrukcije, je treba odmerek karvedilola zmanjšati.

Sladkorna bolezen

Karvedilol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ker lahko prikrije ali zmanjša zgodnje znake in simptome akutne hipoglikemije. Pri bolnikih, odvisnih od insulina, se na splošno raje uporabljajo alternative zaviralcem receptorjev beta. Pri sladkornih bolnikih s srčnim popuščanjem se lahko ob uporabi karvedilola poslabša nadzor koncentracije glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5). Zato je treba pri diabetikih ob uvedbi zdravljenja ali ob večanju odmerka karvedilola redno spremljati koncentracije glukoze v krvi in ustrezno prilagoditi hipoglikemično zdravljenje.

Periferna žilna bolezen

Karvedilol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s periferno žilno boleznijo, ker lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta pospešijo ali poslabšajo simptome arterijske insuficience.

Raynaudov fenomen

Karvedilol je treba uporabljati previdno pri bolnikih z motnjami perifernega krvnega obtoka (kot je Raynaudov fenomen), ker lahko pride do poslabšanja simptomov.

Hipertiroidizem

Karvedilol lahko prikrije simptome hipertiroidizma.

Anestezija in večje operacije

Med splošno anestezijo je potrebna previdnost zaradi možnih sinergističnih negativnih inotropnih učinkov karvedilola in anestetikov.

Bradikardija

Karvedilol lahko povzroči bradikardijo. Če se bolnikova srčna frekvenca zniža na manj kot 55 utripov na minuto je treba odmerek karvedilola zmanjšati.

Preobčutljivost

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri dajanju karvedilola bolnikom z resnimi preobčutljivostnimi reakcijami v anamnezi in bolnikom, ki so vključeni v desenzibilizacijsko zdravljenje, je potrebna previdnost, ker lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta povečajo tako občutljivost za alergene kot tudi resnost anafilaktičnih reakcij.

Psoriaza

Bolniki s psoriazo v anamnezi, povezano z zdravljenjem z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, naj jemljejo karvedilol samo po pretehtanju razmerja med tveganjem in koristjo.

Sočasna uporaba zaviralcev kalcijevih kanalčkov

Ob sočasnem jemanju zaviralcev kalcijevih kanalčkov verapamilskega ali diltiazemskega tipa ali drugih antiaritmčnih zdravil je potrebno skrbno spremljati EKG in krvni tlak.

Feokromocitomom

Pri bolnikih s feokromocitomom je treba uvesti antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa pred antagonisti adrenergičnih receptorjev beta. Čeprav karvedilol zavira receptorje alfa in beta, izkušenj z uporabo karvedilola pri tem stanju ni. Zato je pri dajanju karvedilola bolnikom s sumom na feokromocitom potrebna previdnost.

Prinzmetalova variantna angina

Učinkovine z neselektivnim zaviranjem receptorjev beta lahko pri bolnikih s Prinzmetalovo variantno angino izzovejo bolečine v prsnem košu. Kliničnih izkušenj s karvedilolom pri teh bolnikih ni, lahko pa učinek karvedilola na zaviranje receptorjev alfa prepreči take simptome. Vendar pa je pri dajanju karvedilola bolnikom, za katere se sumi, da imajo Prinzmetalovo variantno angino, potrebna previdnost.

Kontaktne leče

Uporabnike kontaktnih leč je treba opozoriti na možnost zmanjšane solzenja.

Odtegnitveni sindrom

Zdravljenja s karvedilolom se ne sme prekiniti nenadno. To še zlasti velja za bolnike z ishemično srčno boleznijo. Zdravljenje s karvedilolom je treba ukinjati postopoma (v dveh tednih).

Saharoza in laktoza

Zdravilo Coryol vsebujejo saharozo in laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo oziroma galaktozo, odsotnostjo encima laktaze, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Karvedilol je tako substrat kot zaviralec P-glikoproteina. Torej se biološka razpoložljivost zdravil, ki se prenašajo prek P-glikoproteina, ob sočasni uporabi karvedilola lahko poveča. Poleg tega lahko induktorji in zaviralci P-glikoproteina spremenijo biološko razpoložljivost karvedilola.

Induktorji in zaviralci CYP2D6 ter CYP2C9 lahko stereoselektivno spremenijo sistemsko in/ali predsistemsko presnovo karvedilola, kar povzroči zvišanje ali znižanje koncentracije R- in S-karvedilola (glejte poglavje 5.2). Nekateri primeri, ki so jih opazili tako pri bolnikih kot pri zdravih preiskovancih, so navedeni spodaj, vendar seznam ni popoln.

Digoksin: Pri sočasni uporabi digoksina in karvedilola se plazemske koncentracije digoksina povečajo za približno 15 %. Tako digoksin kot tudi karvedilol upočasnita atrioventrikularno prevajanje. Ob

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

uvedbi zdravljenja, prilagajanju odmerka in ukinjanju zdravljenja s karvedilolom je priporočljivo bolj pogosto spremljanje koncentracije digoksina v krvi (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin: Dve študiji pri bolnikih s presajeno ledvico ali presajenim srcem, ki so prejeli ciklosporin peroralno, sta pokazali povečane plazemske koncentracije ciklosporina po uvedbi zdravljenja s karvedilolom. Kaže, da karvedilol poveča absorpcijo ciklosporina, in sicer prek zaviranja delovanja P-glikoproteina v črevesju. Da bi ohranili koncentracije ciklosporina v terapevtskem razponu, je bilo treba pri teh bolnikih zmanjšati odmerek ciklosporina za 10-20%. Zaradi velike variabilnosti koncentracij ciklosporina med posamezniki je priporočljivo, da se po uvedbi zdravljenja s karvedilolom koncentracije ciklosporina pozorno spremlja in da se odmerek ciklosporina ustrezno prilagodi. Pri intravenski aplikaciji ciklosporina interakcije s karvedilolom ni pričakovati.

Rifampicin: V študiji pri 12 zdravih preiskovancih je uporaba rifampicina znižala plazemske koncentracije karvedilola, najverjetneje prek indukcije P-glikoproteina; to je vodilo k zmanjšani absorpciji karvedilola in zmanjšanju antihipertenzivnega učinka.

Amiodaron: Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je amiodaron zmanjšal očistek S-karvedilola, verjetno prek zaviranja CYP2C9. Povprečna plazemska koncentracija R-karvedilola je ostala nespremenjena. Obstaja torej možnost za močnejše zaviranje receptorjev beta, ki ga povzroči povečana plazemska koncentracija S-karvedilola.

Fluoksetin: V randomizirani navzkrižni študiji pri 10 bolnikih s srčnim popuščanjem je sočasna uporaba fluoksetina, močnega zaviralca CYP2D6, povzročila stereoselektivno zaviranje presnove karvedilola s 77-odstotnim povečanjem povprečne AUC R(+) enantiomera. Vendar pa med zdravljenima skupinama niso opazili razlik v incidenci neželenih učinkov, krvnem pritisku ali srčni frekvenci.

Farmakodinamične interakcije

Insulin in peroralni hipoglikemiki: Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko ojačajo učinke insulina ali peroralnih hipoglikemikov. Pri bolnikih, ki uporabljajo insulin ali peroralne hipoglikemike, je zato priporočeno redno spremljanje koncentracije glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki lahko izčrpajo zaloge kateholaminov: Bolnike, ki sočasno jemljejo učinkovino, ki zavira receptorje beta, in zdravilo, ki lahko izčrpa zaloge kateholaminov (npr. reserpin in zaviralci monoaminooksidaze), je treba skrbno opazovati, če se pojavijo znaki hipotenzije in/ali hude bradikardije.

Digoksin: Sočasna uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in digoksina lahko privede do aditivnega podaljšanja časa atrioventrikularnega (AV) prevajanja (glejte poglavje 4.4).

Verapamil, diltiazem, amiodaron in drugi antiaritmiki: Pri sočasnem jemanju karvedilola se lahko poveča tveganje za motnje atrioventrikularnega prevajanja (glejte poglavje 4.4). Teh zdravil se bolnikom, ki prejemajo zdravilo Coryol, ne sme dajati sočasno intravensko.

Klonidin: Ko se zaključuje sočasno zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in klonidinom, je treba najprej postopno ukiniti antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, nato pa je treba postopoma v nekaj dneh z zmanjševanjem odmerka ukiniti tudi zdravljenje s klonidinom.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov: Ob sočasnem dajanju karvedilola in diltiazema so opažali posamezne primere motenj prevajanja (redko s posledičnimi hemodinamskimi motnjami). Zato je, kot pri drugih

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

zdravilih, ki zavirajo receptorje beta, ob sočasnem jemanju karvedilola peroralno in zaviralcev kalcijevih kanalčkov verapamilskega ali diltiazemskega tipa potrebno spremljati EKG in krvni tlak (glejte poglavje 4.4). Teh zdravil se bolnikom, ki prejemajo zdravilo Coryol, ne sme dajati sočasno intravensko.

Antihipertenzivi: Tako kot druge učinkovine, ki zavirajo receptorje beta, lahko karvedilol okrepi učinek drugih sočasno dajanih zdravil, ki delujejo antihipertenzivno (npr. antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa₁), ali pa je hipotenzija eden od njihovih neželenih učinkov.

Anestetiki: Med splošno anestezijo je potrebno pozorno spremljanje vitalnih znakov zaradi možnih sinergističnih negativnih inotropnih in hipotenzivnih učinkov karvedilola in anestetikov (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila: Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil ter antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka ter poslabšanje nadzora krvnega tlaka.

Beta-agonistični bronhodilatatorji: Zaviralci receptorjev beta, ki niso kardioselektivni, zavirajo učinek beta-agonističnih bronhodilatatorjev. Priporočljivo je skrbno spremljanje bolnikov (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Ni podatkov o vplivu zdravila Coryol na plodnost pri ljudeh.

Nosečnost

O jemanju karvedilola med nosečnostjo ni dovolj podatkov.

Raziskave na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Coryol se ne sme jemati med nosečnostjo, razen če pričakovana korist zdravila za mater upravičuje tveganje za plod.

Karvedilola se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če pričakovane koristi upravičijo možna tveganja.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta zmanjšujejo perfuzijo posteljice, kar lahko povzroči intrauterino smrt ploda ter prezgodnji porod. Poleg tega se lahko pri plodu in novorojenčku pojavijo neželeni učinki (zlasti hipoglikemija in bradikardija). Pri novorojenčkih v poporodnem obdobju obstaja povečana nevarnost za srčne in pljučne zaplete. Karvedilol ni pokazal teratogenih učinkov v raziskavah pri živalih (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se karvedilol ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Ni znano, ali se karvedilol izloča v človeško mleko, zato dojenje med uporabo zdravila Coryol ni priporočljivo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Zaradi različnih reakcij, ki se pojavijo pri posameznikih (npr. omotica, utrujenost), je lahko zmanjšana sposobnost vožnje, upravljanja s stroji ali opravljanje dela, ki zahteva stalno pozornost. To je še

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

posebno pomembno pri uvajanju, povečanju odmerka, zamenjavi zdravila ali ob sočasnem pitju alkohola.

4.8 Neželeni učinki

(a) Povzetek o varnosti zdravila

Pogostnost neželenih učinkov ni odvisna od višine odmerka, z izjemo vrtoglavice ali omotice, motenj vida in bradikardije.

(b) Spisek neželenih učinkov

Tveganje za neželene učinke ob jemanju karvedilola je podobno pri vseh indikacijah. Izjeme so opisane pod točko c.

Neželeni učinki so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

- pogosti: bronhitis, pljučnica, okužba zgornjih dihal, okužba sečil

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- pogosti: anemija
- redki: trombocitopenija
- zelo redki: levkopenija

Bolezni imunskega sistema

- zelo redki: preobčutljivost

Presnovne in prehranske motnje

- pogosti: zvečanje telesne mase, hiperholesterolemija, poslabšanje nadzora koncentracije glukoze v krvi (hiperglikemija, hipoglikemija) pri bolnikih s prej obstoječo sladkorno boleznijo

Psihiatrične motnje

- pogosti: depresija, depresivno razpoloženje
- občasno: motnje spanja

Bolezni živčevja

- zelo pogosti: omotica, glavobol
- občasni: presinkopa, sinkopa, parestezije

Očesne bolezni

- pogosti: motnje vida, zmanjšano solzenje (suhe oči), draženje oči

Srčne bolezni

- zelo pogosti: srčno popuščanje
- pogosti: bradikardija, edemi, hipervolemija, preobremenitev s tekočino
- občasni: atrioventrikularni blok, angina pektoris

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Žilne bolezni

- zelo pogosti: hipotenzija
- pogosti: ortostatska hipotenzija, motnje perifernega krvnega obtoka (hladne okončine, periferna žilna bolezen, poslabšanje intermitentne klavdikacije, Raynaudov fenomen)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

- pogosti: dispneja, pljučni edem, astma pri dovezetnih bolnikih
- redki: zamašen nos

Bolezni prebavil

- pogosti: navzea, diareja, bruhanje, dispepsija, bolečine v trebuhu

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- zelo redki: zvišane koncentracije alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), gama glutamil transpeptidaze (GGT)

Bolezni kože in podkožja

- občasni: kožne reakcije (npr. alergijski izpuščaj, dermatitis, koprivnica, srbenje, psoriatične lezije in lezije, podobne lichen planus), alopecija
- zelo redki: hude kožne reakcije (npr. multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

- pogosti: bolečine v okončinah

Bolezni sečil

- pogosti: akutna ledvična odpoved in motnje delovanja ledvic pri bolnikih z difuzno žilno boleznijo in/ali okvarjenim delovanjem ledvic, motnje uriniranja
- zelo redki: urinarna inkontinenca pri ženskah

Motnje reprodukcije in dojk

- občasni: erektilna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu dajanja

- zelo pogosti: astenija (utrujenost)
- pogosti: bolečina

(c) Opis posameznih neželenih učinkov

Omotica, sinkopa, glavobol in astenija so običajno blagi in se pojavijo predvsem na začetku zdravljenja.

Pri bolnikih s kongestivnim srčni popuščanjem lahko ob povečanju odmerka karvedilola pride do poslabšanja srčnega popuščanja in zastajanja tekočin (glejte poglavje 4.4).

Srčno popuščanje je bil pogosto poročan neželen učinek pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata po akutnem miokardnem infarktu tako pri tistih, ki so prejeli placebo (14,5 %), kakor tudi pri tistih, ki so prejeli karvedilol (15,4 %; pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata po akutnem miokardnem infarktu).

Pri zdravljenju s karvedilolom so opazili reverzibilno poslabšanje ledvičnega delovanja pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem z nizkim krvnim tlakom, ishemično boleznijo srca in difuznimi žilnimi boleznimi ali/in že prej prisotnim okvarjenim ledvičnim delovanjem (glejte poglavje 4.4).

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Kot skupina zdravil lahko zaviralci adrenergičnih receptorjev beta povzročijo, da se pojavi sicer latentna oblika sladkorne bolezni, da se izražena sladkorna bolezen poslabša in da se zavre mehanizem uravnavanja koncentracije glukoze v krvi.

Karvedilol lahko povzroči urinarno inkontinenco pri ženskah, ki se izboljša po prekinitvi zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Preveliki odmerki zdravila lahko povzročijo hipotenzijo, bradikardijo, srčno popuščanje, kardiogeni šok in srčni zastoj. Lahko se pojavijo tudi težave z dihanjem, bronhospazem, bruhanje, motnje zavesti in generalizirane konvulzije.

Zdravljenje

Poleg običajnih terapevtskih postopkov je treba spremljati vitalne znake in jih po potrebi obravnavati v enoti intenzivne nege.

V primeru hude bradikardije se lahko uporabi atropin. Za podporo delovanja prekatov so priporočeni intravenski glukagon ali simpatikomimetiki (dobutamin, izoprenalin). Zaviralci fosfodiesteraze (PDE) pridejo v poštev, če je treba okrepiti inotropno dejavnost. Če v sliki zastrupitve prevladuje periferna vazodilatacija, se ob skrbnem spremljanju ožilja, dajeta norepinefrin ali noradrenalin. Če ima bolnik bradikardijo, ki se na zdravljenje z zdravili ne odziva, je potrebno uporabiti srčni spodbujevalnik.

Za zdravljenje bronhospazma se lahko uporabijo beta-simpatikomimetiki (v obliki aerosola ali intravensko) ali pa aminofilin v počasni injekciji ali infuziji. Pri pojavu konvulzij je priporočena počasna intravenska injekcija diazepama ali klonazepama.

V primerih resnega prevelikega odmerjanja s simptomi šoka naj se opisano podporno zdravljenje nadaljuje dovolj dolgo obdobje, tj. dokler bolnik ni stabilen, ker se lahko pričakuje podaljšan razpolovni čas izločanja in redistribucija karvedilola iz globljih predelov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa in beta, oznaka ATC: C07AG02.

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Karvedilol je neselektivni zaviralec receptorjev beta z vazodilatacijskim učinkom. Vazodilatacija je posredovana predvsem preko antagonizma receptorjev alfa₁.

Karvedilol zniža periferni žilni upor z vazodilatacijo in zavre sistem renin-angiotenzin-aldosteron preko zaviranja receptorjev beta. Aktivnost plazemskega renina je znižana, zadrževanje tekočin je redko.

Karvedilol nima intrinzičnega simpatikomimetičnega delovanja in ima kot propranolol membrano-stabilizirajoče lastnosti.

Karvedilol je racemat dveh stereoizomerov. Učinek zaviranja receptorjev beta se pripisuje S(-) enantiomeru; nasprotno pa oba enantiomera izkazujeta enako zaviranje receptorjev alfa₁.

Karvedilol je močan antioksidant, lovilec reaktivnih kisikovih radikalov in anti-proliferativna učinkovina. Lastnosti karvedilola in njegovih presnovkov so bile prikazane v *in vitro* ter *in vivo* študijah na živalih in *in vitro* na številnih vrstah človeških celic.

Klinične študije so pokazale, da ima ravnovesje vazodilatacije in zaviranja receptorjev beta, ki ga omogoči karvedilol, za posledico naslednje učinke:

Pri hipertenzivnih bolnikih znižanje krvnega tlaka ni povezano s sočasnim povečanjem celotnega perifernega upora, kot so opazili pri čistih zaviralcih receptorjev beta. Srčna frekvenca je rahlo znižana. Ohranjen je pretok krvi skozi ledvice in ledvično delovanje. Ohranjen je periferni pretok krvi, zato se hladne okončine, kar je pogosto opaženo pri zdravih z zaviralnim delovanjem na receptorje beta, redko pojavijo.

- Pri bolnikih s stabilno angino pectoris je karvedilol izkazal anti-ishemične in anti-anginozne lastnosti. Akutne hemodinamske študije so pokazale, da karvedilol zniža prekatno pred- in po-obremenitev.
- Pri bolnikih z motenim delovanjem levega prekata ali s kroničnim srčnim popuščanjem je karvedilol pokazal ugodne učinke na hemodinamiko in izboljšanje iztisnega deleža levega prekata in dimenzij levega prekata.
- V velikem multicentričnem, dvojno-slepem, s placebom kontroliranim preskušanju s poudarkom na izidu umrljivosti (COPERNICUS) so 2289 bolnikov s hudim stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem ishemičnega ali neishemičnega izvora, ki so prejeli standardno zdravljenje, naključno razporedili v skupini, kjer so prejeli ali karvedilol (1156 bolnikov) ali placebo (1133 bolnikov). Bolniki so imeli moteno sistolično delovanje levega prekata s povprečnim iztisnim deležem < 20 %. Umrljivost iz kakršnegakoli vzroka se je znižala za 35 % z 19,7 % v skupini placeba na 12,8 % v skupini karvedilola (Coxova proporcionalna tveganja, $p = 0,00013$).

Sestavljene sekundarne končne točke umrljivosti ali hospitalizacije zaradi popuščenja srca, umrljivosti ali hospitalizacije zaradi kardiovaskularnih vzrokov in umrljivosti ali hospitalizacije zaradi kakršnega koli vzroka so bile vse statistično značilno nižje v skupini karvedilola v primerjavi s placebom (31-%, 27-% oziroma 24-% znižanja, vsi $p < 0,00004$).

Pojavnost resnih neželenih dogodkov med študijo je bila nižja v skupini karvedilola (39,0-% v primerjavi s 45,4-%). Med uvedbo zdravljenja je bila pojavnost poslabšanja srčnega popuščenja v skupinah karvedilola in placeba podobna. Pojavnost resnega poslabšanja srčnega popuščenja med študijo je bila nižja v skupini karvedilola (14,6-% v primerjavi s 21,6-%).

Zdravljenje bolnikov po akutnem miokardnem infarktu z disfunkcijo levega prekata

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

V dvojno slepi, s placebom primerjani študiji pri 1959 bolnikih z nedavnim miokardnim infarktom in iztisnim deležem levega prekata ≤ 40 % ali indeksom okvare gibljivega levega prekata (wall motion index) $\leq 1,3$ (z ali brez simptomatskega srčnega popuščenja) zdravljenje s karvedilolom ni statistično značilno zmanjšalo sočasno celokupne umrljivosti in števila hospitalizacij zaradi kardiovaskularnih zapletov (8-% zmanjšanje v primerjavi s placebom, $p = 0,297$). Posamična analiza končnih ciljev je pokazala, da zdravljenje s karvedilolom značilno zmanjša celokupno umrljivost za 23 % ($p = 0,031$), celokupno umrljivost ali neusodni miokardni infarkt za 29 % ($p = 0,002$), umrljivost zaradi kardiovaskularnih vzrokov za 25 % ($p = 0,024$) in število hospitalizacij zaradi neusodega miokardnega infarkta za 41 % ($p = 0,041$). Dodatna *post-hoc* analiza je pokazala, da je karvedilol značilno zmanjšal pojavnost smrti ali daljše hospitalizacije zaradi kardiovaskularnih vzrokov za 17 % ($p = 0,019$).

Vpliva na profil serumskih maščob in elektrolitov ni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Karvedilol je substrat črevesnega ekskretornega prenašalca P-glikoproteina, ki igra pomembno vlogo pri biološki razpoložljivosti določenih zdravil. Absolutna biološka razpoložljivost karvedilola je pri človeku približno 25-%. Biološka razpoložljivost je stereo-selektivna, 30-% za R-obliko in 15-% za S-obliko. Serumske koncentracije so najvišje približno 1 uro po peroralnem odmerku. Med odmerkom in serumskimi koncentracijami je linearno razmerje. Hrana ne vpliva na biološko razpoložljivost ali maksimalno serumsko koncentracijo, podaljša pa čas do dosega maksimalne serumske koncentracije.

Porazdelitev

Karvedilol je visoko lipofilen, približno 98 % do 99 % se ga veže na plazemske beljakovine. Volumen distribucije je približno 2 l/kg in je povečan pri bolnikih z jetrno cirozo.

Biotransformacija

Pri ljudeh se karvedilol obsežno presnovi v jetrih z oksidacijo in konjugacijo, v različne presnovke, ki se v glavnem izločijo preko žolča. Učinek prvega prehoda po peroralnem dajanju znaša približno 60 do 75 %; pri živalih so dokazali enterohepatično cirkulacijo izhodiščne spojine.

Oksidativna presnova karvedilola je stereoselektivna. R-enantiomer se pretežno presnavlja preko CYP2D6 in CYP1A2, S-enantiomer pa preko CYP2C9 ter v manjši meri preko CYP2D6. Med drugimi izoencimi CYP450, ki sodelujejo pri presnovi karvedilola, so: CYP3A4, CYP2E1 in CYP2C19. Maksimalne plazemske koncentracije R-karvedilola so približno dvakrat večje od koncentracij S-karvedilola.

R-enantiomer se pretežno presnavlja s hidroksilacijo.

Pri ljudeh, pri katerih je presnova prek CYP2D6 upočasnjena, lahko pride do povečanih plazemskih koncentracij karvedilola, predvsem R-enantiomera, kar lahko vodi do močnejšega zaviranja receptorjev alfa.

Demetilacija in hidroksilacija fenolovega obroča dajeta 3 presnovke z zaviralnim učinkom na receptorje beta.

Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja je od 6 do 10 ur. Plazemski očistek je približno 590 ml/min. Izločanje poteka predvsem preko žolča. Primarna pot je izločanje z blatom. Manjši delež se izloča preko ledvic v obliki različnih presnovkov.

Posebne skupine bolnikov

Starost nima statistično značilnega vpliva na farmakokinetiko karvedilola pri bolnikih s hipertenzijo. V študiji bolnikov s cirotično boleznijo jeter je bila biološka razpoložljivost karvedilola štirikrat večja in najvišja plazemska koncentracija petkrat višja kot pri zdravih osebah. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je biološka razpoložljivost zaradi zmanjšane učinka prvega prehoda povečana za

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

do 80 %.

Ker se karvedilol izloča predvsem z blatom, znatno kopičenje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni verjetno.

V študiji pri 24 bolnikih s srčnim popuščanjem je bil očistek R- in S-karvedilola znatno manjši kot pri zdravih prostovoljcih. Ti rezultati kažejo, da srčno popuščanje pomembno spremeni farmakokinetiko R- in S-karvedilola.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije na živalih niso pokazale znakov teratogenosti pri uporabi karvedilola. Embriotoksičnost so opazili samo po velikih odmerkih pri zajcih. Pomen teh izsledkov za ljudi ni gotov. Zaviralci receptorjev beta zmanjšajo perfuzijo posteljice, kar ima lahko za posledico intrauterino smrt ploda in porode zelo nezrelih plodov in nedonošenčkov. Dodatno so študije na živalih pokazale, da karvedilol prehaja pregrado posteljice in je zato treba upoštevati tudi možne posledice zaviranja receptorjev alfa in beta na človeškem plodu in novorojenčku. Pri drugih zaviralcih receptorjev alfa in beta so učinki vključevali perinatalno in neonatalno stisko (bradikardija, hipotenzija, zavrtje dihanja, hipoglikemija, hipotermija). Pri novorojenčku v postnatalnem obdobju obstaja povečano tveganje za srčne in pljučne zaplete.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
laktoza monohidrat
povidon (E1201)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
krosopovidon (E1202)
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 28 tablet po 3,125 mg (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.
Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 30 tablet po 3,125 mg (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.
Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 90 tablet po 3,125 mg (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.
Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 28 tablet po 6,25 mg (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.
Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 30 tablet po 6,25 mg (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.
Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 90 tablet po 6,25 mg (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.
Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 28 tablet po 12,5 mg (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.
Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 30 tablet po 12,5 mg (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 90 tablet po 12,5 mg (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.
Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 28 tablet po 25 mg (2 pretisna omota po 14 tablet), v škatli.
Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 30 tablet po 25 mg (3 pretisna omoti po 10 tablet), v škatli.
Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 90 tablet po 25 mg (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/00424/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 11. 1999

Datum zadnjega podaljšanja: 27. 5. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 4. 2019