

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

DILATREND® 25 mg tablete
karvedilol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži: karvedilola 25 mg.

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem: laktoza i saharoza.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle tablete, bijele do svijetlo žućkastobež boje, s diobenom linijom i utisnutim D5 na jednoj strani tablete, i BM na drugoj strani tablete.

Tableta se može podijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Dodatna terapija u liječenju simptomatskog kongestivnog zatajenja srca, u svrhu reduciranja morbiditeta i poboljšanja zdravstvenog stanja pacijenta
- Liječenje hipertenzije
- Dugotrajno liječenje stabilne angine pektoris
- Poremećaj funkcije lijeve komore srca nakon akutnog infarkta miokarda
Karvedilol se primjenjuje za dugotrajno liječenje pacijenata nakon infarkta miokarda kompliciranog poremećajem funkcije lijeve komore srca (ejekcijska frakcija lijeve komore $\leq 40\%$ ili indeks pokretljivosti zida $\leq 1,3$), u kombinaciji s ACE inhibitorima i drugim terapijama koje se preporučuju u tretmanu pacijenata nakon infarkta miokarda.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Simptomatsko kongestivno zatajenje srca

Doziranje mora biti titrirano u skladu s individualnim potrebama pacijenta, te nadzirano prilikom povećavanja doze.

U pacijenata koji primjenjuju diuretike i/ili digoksin i/ili ACE inhibitore, doziranje ovih lijekova treba stabilizirati prije uvođenja DILATRENDA u terapiju.

Odrasli

Preporučena početna doza je 3,125 mg dva puta na dan, u trajanju od dvije sedmice. Ako pacijent podnosi ovu dozu, trebalo bi je dalje povećavati u intervalima ne kraćim od dvije sedmice, na 6,25 mg dva puta na dan, potom na 12,5 mg dva puta na dan, te nakon toga na 25 mg dva puta na dan. Doziranje treba biti povećano do najvećeg doznog nivoa kojeg pacijent podnosi.

Odobreno
ALMBIH
22.4.2024.

Maksimalna preporučena doza lijeka iznosi 25 mg dva puta na dan u svih pacijenata s teškim kongestivnim zatajenjem srca i u pacijenata s blagim do umjerenim kongestivnim zatajenjem srca čija je tjelesna težina manja od 85 kg. U pacijenata s blagim ili umjerenim kongestivnim zatajenjem srca čija je tjelesna težina veća od 85 kg, maksimalna preporučena doza lijeka iznosi 50 mg dva puta na dan.

Prije svakog povećanja doze, ljekar treba izvršiti procjenu stanja pacijenta u odnosu na pojavu simptoma pogoršanja zatajenja srca ili vazodilatacije. Prolazno pogoršanje zatajenja srca, vazodilatacija ili retencija tečnosti, mogu se liječiti povećanim dozama diuretika ili ACE inhibitora, ili modificiranjem ili privremenim prekidom liječenja DILATRENDOM. U ovakvim slučajevima, dozu DILATRENDOM ne treba povećavati sve dok se ne stabiliziraju simptomi pogoršanja zatajenja srca ili vazodilatacije.

Ako se primjena DILATRENDOM prekine u trajanju dužem od jedne sedmice, terapiju bi trebalo ponovo započeti primjenom manje doze (dva puta na dan), a potom dozu povećavati u skladu s iznad navedenim doznim preporukama.

Ako se primjena DILATRENDOM prekine u trajanju dužem od dvije sedmice, terapiju bi trebalo ponovo započeti s dozom od 3,125 mg dva puta na dan, a potom dozu povećavati u skladu s iznad navedenim doznim preporukama.

Starije osobe

Preporučuju se iste doze kao i u odraslih pacijenata.

Hipertenzija

Preporučuje se doziranje jedanput na dan.

Odrasli

Preporučena početna doza je 12,5 mg jedanput na dan, tokom prva dva dana. Nakon toga, preporučuje se doza od 25 mg jedanput na dan. Iako je ova doza za većinu pacijenata odgovarajuća, po potrebi ona se može povećavati titriranjem do preporučene maksimalne dnevne doze od 50 mg (daje se jedanput na dan ili u podijeljenim dozama).

Dozno titriranje treba vršiti u intervalima od najmanje dvije sedmice.

Starije osobe

Preporučena početna doza je 12,5 mg na dan. Ovom dozom je u nekim slučajevima bila ostvarena zadovoljavajuća kontrola hipertenzije. Kod neodgovarajućeg terapijskog odgovora, doza se može povećavati titriranjem do preporučene maksimalne dnevne doze od 50 mg (daje se jedanput na dan ili u podijeljenim dozama).

Angina pectoris

Odrasli

Preporučena početna doza je 12,5 mg dva puta na dan, tokom prva dva dana terapije. Nakon toga, preporučuje se doza od 25 mg dva puta na dan. Doza se može povećati do 50 mg dva puta na dan, ukoliko je to potrebno.

Dozno titriranje treba vršiti u intervalima od najmanje dvije sedmice.

Starije osobe

Maksimalna preporučena dnevna doza iznosi 50 mg (daje se u podijeljenim dozama).

Poremećaj funkcije lijeve komore srca nakon akutnog infarkta miokarda

Doziranje mora biti u skladu s individualnim potrebama pacijenta, te strogo nadzirano od strane ljekara prilikom povećavanja doze.

Odobreno
ALMBIH
22.4.2024.

Liječenje može biti započeto tokom hospitalizacije ili ambulantno kada je pacijent hemodinamički stabilan i kada je retencija tečnosti svedena na minimum.

Prije početka liječenja DILATRENDOM: hemodinamički stabilni pacijenti trebaju primati ACE inhibitor u trajanju od najmanje 48 sati, pri čemu doza ACE inhibitora mora biti stabilna tokom najmanje prethodna 24 sata. Liječenje DILATRENDOM može potom biti započeto u periodu od 3. do 21. dana nakon infarkta miokarda.

Prva doza DILATRENDA: preporučena početna doza je 6,25 mg. Pacijenti trebaju ostati pod pažljivim ljekarskim nadzorom najmanje 3 sata nakon početne doze (vidjeti dio 4.4.).

Sljedeće doze DILATRENDA: ako je pacijent dobro podnio prvu dozu (tj. puls >50 otkucaja u minuti, sistolni pritisak >80 mmHg i odsustvo kliničkih znakova nepodnošenja lijeka), dozu treba povećati na 6,25 mg dva puta na dan i održavati je na tom nivou u trajanju od 3 do 10 dana.

Ako tokom tog perioda pacijent razvije znakove nepodnošenja, posebno bradikardiju <50 otkucaja u minuti, sistolni pritisak <80 mmHg ili retenciju tečnosti, dozu treba smanjiti na 3,125 mg dva puta na dan. Ukoliko pacijent ne podnosi ni tu dozu, liječenje treba prekinuti.

Ako pak pacijent dobro podnosi smanjenu dozu, trebalo bi je nakon 3 do 10 dana ponovo povećati na 6,25 mg dva puta na dan.

Daljnje povećavanje doze titriranjem: ako pacijent dobro podnosi dozu od 6,25 mg dva puta na dan, trebalo bi je povećavati u intervalima od 3 do 10 dana na 12,5 mg dva puta na dan, a zatim i na 25 mg dva puta na dan. Doza održavanja je maksimalna doza koju pacijent podnosi.

Preporučena maksimalna doza je 25 mg dva puta na dan, bez obzira na tjelesnu težinu pacijenta.

Posebne upute za doziranje

Kao i pri primjeni svih beta-blokatora, liječenje karvedilolom ne bi trebalo naglo prekidati; potrebno je postepeno smanjivati dozu u sedmičnim intervalima, posebno u pacijenata s popratnom koronarnom bolešću srca.

Oštećenje bubrega

Farmakokinetički podaci i kliničke studije u pacijenata s bubrežnim oštećenjem (uključujući i bubrežno zatajenje) sugeriraju da nije potrebno prilagođavanje doze u pacijenata s umjerenim do teškim bubrežnim oštećenjem (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost karvedilola u djece i adolescenata uzrasta ispod 18 godina nije ustanovljena (vidjeti dio 5.1.).

Način primjene

DILATREND tablete su namijenjene za oralnu primjenu.

Tabletu/e treba progutati s dovoljno tečnosti.

Kod kongestivnog zatajenja srca, pacijenti bi trebali DILATREND primjenjivati s hranom (uz obrok) kako bi se usporila brzina apsorpcije lijeka i reducirala incidenca ortostatskih efekata.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Nestabilno/dekompenzirano zatajenje srca koje zahtijeva suportivnu intravensku primjenu inotropnih lijekova
- Klinički manifestirana disfunkcija jetre

Kao i uz druge beta blokatore:

- Historija bronhospazma ili astme;
- Srčani atrioventrikularni (AV) blok II i III stepena (izuzev u slučaju kada je ugrađen trajni elektrostimulator srca - *pacemaker*);
- Teška bradikardija (<50 srčanih otkucaja u minuti);
- Kardiogeni šok;
- *Sick sinus* sindrom (uključujući i sinoatrijalni blok);
- Teška hipotenzija (sistolni krvni pritisak <85 mmHg).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Hronično kongestivno zatajenje srca

Prilikom povećanja doze DILATRENDA, u pacijenata s kongestivnim zatajenjem srca može doći do pogoršanja srčanog zatajenja ili do retencije tečnosti. Ako se takvi simptomi pojave, treba povećati dozu diuretika, a dozu DILATRENDA ne treba dalje povećavati sve dok se pacijent klinički ne stabilizira. Ponekad može biti potrebno smanjiti dozu DILATRENDA ili, u rijetkim slučajevima, privremeno obustaviti primjenu lijeka. Ovakve epizode ne isključuju kasnije uspješno povećavanje doze titriranjem lijeka.

DILATREND treba primjenjivati s oprezom u kombinaciji s glikozidima digitalisa, jer oba lijeka usporavaju AV provodljivost (vidjeti dio 4.5.).

Funkcija bubrega u pacijenata s kongestivnim zatajenjem srca

U pacijenata s hroničnim zatajenjem srca koji imaju nizak krvni pritisak (sistolni krvni pritisak <100 mmHg), ishemijsku bolest srca i difuznu vaskularnu bolest, i/ili već postojeću insuficijenciju bubrega, uočeno je prolazno pogoršanje funkcije bubrega uz terapiju s DILATRENDOM. U pacijenata s hroničnim zatajenjem srca i s ovim faktorima rizika, treba pratiti funkciju bubrega za vrijeme povećavanja doze DILATRENDA, a u slučaju da dođe do pogoršanja bubrežnog zatajenja, treba prekinuti primjenu ili smanjiti dozu lijeka.

Hronična opstruktivna plućna bolest

U pacijenata s hroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (HOPB) uz prisutnu bronhospastičnu komponentu, koji ne primaju oralne ili inhalacijske lijekove, DILATREND treba oprezno primjenjivati, i to samo ukoliko moguća dobrobit premašuje potencijalni rizik. Zbog mogućeg povećanja otpora u disajnim putevima, u pacijenata sklonih bronhospazmu može doći do respiratornog distresa. Na početku liječenja, kao i tokom povećavanja doze, pacijente treba pažljivo nadzirati. Ako se tokom liječenja uoči bilo kakav dokaz koji ide u prilog bronhospazmu, dozu DILATRENDA treba smanjiti.

Dijabetes

Potreban je oprez prilikom primjene DILATRENDA u pacijenata s dijabetesom, s obzirom da njegova primjena može biti povezana s pogoršanjem kontrole glikemije, ili može doći do maskiranja ili prigušivanja ranih znakova i simptoma akutne hipoglikemije. U pacijenata koji primaju inzulin, uglavnom se preferiraju alternativni lijekovi umjesto beta-blokatora. Stoga je u dijabetičara potrebno redovno praćenje glikemije prilikom uvođenja DILATRENDA u terapiju ili tokom povećavanja njegove doze, a shodno tome i prilagođavanje hipoglikemijske terapije (vidjeti dio 4.5.).

Periferna vaskularna bolest i Raynaudov fenomen

U pacijenata s perifernom vaskularnom bolešću (npr. Raynaudov fenomen), DILATREND treba primjenjivati s oprezom, jer beta-blokatori mogu precipitirati ili pogoršati simptome arterijske insuficijencije.

Tireotoksikoza

DILATREND može maskirati simptome tireotoksikoze.

Bradikardija

DILATREND može izazvati bradikardiju. Ako pacijentov puls padne na ispod 55 otkucaja srca u minuti, dozu lijeka treba smanjiti.

Preosjetljivost

Potreban je oprez prilikom primjene DILATRENDA u pacijenata s historijom ozbiljnih reakcija preosjetljivosti, kao i u pacijenata koji su u toku desenzitizacijske terapije, jer beta-blokatori mogu povećati kako osjetljivost prema alergenima, tako i težinu reakcija preosjetljivosti.

Teške kožne neželjene reakcije

Tokom liječenja karvedilolom, prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi teških kožnih neželjenih reakcija, kao što su toksična epidermalna nekroliza i Stevens-Johnsonov sindrom (vidjeti dio 4.8.). Primjena karvedilola treba biti permanentno prekinuta u pacijenata koji iskuse teške kožne neželjene reakcije koje se vjerovatno mogu pripisati karvedilolu.

Psorijaza

U pacijenta s historijom psorijaze povezane s primjenom beta-blokatora, DILATREND bi trebalo primijeniti isključivo nakon pažljive procjene odnosa dobrobiti i rizika.

Interakcije s drugim lijekovima

Postoji veliki broj značajnih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih interakcija s drugim lijekovima (npr. digoksin, ciklosporin, rifampicin, anestetici i antiaritmici; vidjeti dio 4.5.).

Feokromocitom

U pacijenata s feokromocitomom, prije uključivanja bilo kojeg beta-blokatora trebalo bi primijeniti alfa-blokator. Iako DILATREND djeluje i kao alfa- i kao beta-blokator, nema iskustva s njegovom primjenom u ovom stanju. Stoga, treba biti oprezan prilikom primjene DILATRENDA u pacijenata kod kojih se sumnja na feokromocitom.

Prinzmetalova varijantna angina pectoris

Lijekovi koji uzrokuju neselektivnu blokadu beta-receptora, mogu izazvati bol u prsima u pacijenata s Prinzmetalovom varijantnom anginom pectoris. Nema kliničkog iskustva s primjenom DILATRENDA u ovih pacijenata, iako bi njegova alfa-blokirajuća aktivnost mogla prevenirati ove simptome. Međutim, treba biti oprezan prilikom primjene DILATRENDA u pacijenata kod kojih se sumnja na Prinzmetalovu varijantnu anginu pectoris.

Kontaktne leće

Osobe koje nose kontaktne leće treba upozoriti na mogućnost smanjenog stvaranja suza.

Sindrom ustezanja

Iako angina pectoris nije bila zabilježena uz prestanak primjene DILATRENDA, prekid liječenja treba biti postepen (kroz period od dvije sedmice), posebno u pacijenata s ishemijskom bolešću srca, a s obzirom na beta-blokirajuću aktivnost lijeka.

Laktoza

DILATREND sadrži laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom "Lapp laktaze" ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek.

Saharoza

DILATREND sadrži saharozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharaza-izomaltaza insuficijencijom, ne smiju primjenjivati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije:

Učinci karvedilola na farmakokinetiku drugih lijekova

Karvedilol je supstrat kao i inhibitor P-glikoproteina. Stoga, bioraspoloživost lijekova koji se prenose putem P-glikoproteina može biti povećana uz istovremenu primjenu karvedilola. Osim toga, bioraspoloživost karvedilola može biti izmijenjena djelovanjem induktora ili inhibitora P-glikoproteina.

Digoksin: povećana izloženost digoksinu (do 20%), uočena je u nekim studijama provedenim u zdravih osoba i u pacijenata sa srčanim zatajenjem. Značajno veći učinak uočen je u muških pacijenata u odnosu na ženske pacijente. Stoga se preporučuje praćenje nivoa digoksina pri uvođenju u terapiju, prilagođavanju doze ili prekidu primjene karvedilola (vidjeti dio 4.4.). Karvedilol nije imao nikakav učinak na digoksin primijenjen intravenski.

Ciklosporin i takrolimus: dvije studije provedene u pacijenata u kojih je izvršena transplantaciju bubrega ili srca i koji su primali oralni ciklosporin, indiciraju povećanje plazmatske koncentracije ciklosporina nakon uvođenja karvedilola u terapiju. Izgleda da karvedilol povećava izloženost oralnom ciklosporinu za otprilike 10-20%. U pokušaju da se zadrže terapijski nivoi ciklosporina, potrebno je smanjiti dozu ciklosporina za otprilike 10-20%. Mehanizam ove interakcije nije poznat, međutim moguće je da je u to involvirana inhibicija intestinalnog P-glikoproteina posredovana karvedilolom. Zbog velike interindividualne varijabilnosti nivoa ciklosporina, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije ciklosporina nakon uvođenja karvedilola u terapiju, te po potrebi prilagođavanje doze ciklosporina. U slučaju intravenske primjene ciklosporina, ne očekuje se interakcija s karvedilolom. Nadalje, postoji dokaz da je CYP3A4 uključen u metabolizam karvedilola. Kako je takrolimus supstrat P-glikoproteina i CYP3A4, karvedilol također može uticati na njegovu farmakokinetiku putem ovih mehanizama interakcije.

Učinci drugih lijekova i supstanci na farmakokinetiku karvedilola

Inhibitori, kao i induktori CYP2D6 i CYP2C9, mogu stereoselektivno modificirati sistemski i/ili presistemski metabolizam karvedilola, što dovodi do povećanih ili smanjenih plazmatskih koncentracija R i S-karvedilola (vidjeti dio 5.2.). Neki primjeri ovoga, uočeni u pacijenata ili u zdravih osoba, navedeni su u nastavku teksta, ali popis nije konačan.

Rifampicin: u studiji u kojoj je učestvovalo 12 zdravih osoba, izloženost karvedilolu, tokom istovremene primjene s rifampicinom, bila je smanjena za otprilike 60%, a uočen je i smanjen učinak karvedilola na sistolni krvni pritisak. Mehanizam ove interakcije nije poznat, a moguće da je posljedica indukcije intestinalnog P-glikoproteina posredovane rifampicinom. Pažljivo praćenje aktivnosti beta-blokade prikladno je u pacijenata koji istovremeno primjenjuju karvedilol i rifampicin.

Amiodaron: u *in vitro* studiji s humanim jetrenim mikrozomima, uočeno je da amiodaron i desetilamiodaron inhibiraju oksidaciju R i S-karvedilola. Minimalna koncentracija R i S-karvedilola bila je značajno povećana (za 2,2 puta) u pacijenata sa srčanim zatajenjem koji su istovremeno primjenjivali karvedilol i amiodaron, u poređenju s pacijentima koji su primali karvedilol kao monoterapiju. Učinak na S-karvedilol pripisuje se desetilamiodaronu, metabolitu amiodarona koji je snažan inhibitor CYP2C9. Pažljivo praćenje aktivnosti beta-blokade savjetuje se u pacijenata koji istovremeno primjenjuju karvedilol i amiodaron.

Fluksetin i paroksetin: u randomiziranoj, unakrsnoj studiji provedenoj u 10 pacijenata sa srčanim zatajenjem, koadministracija fluksetina koji je jaki inhibitor CYP2D6, rezultirala je stereoselektivnom inhibicijom metabolizma karvedilola, sa 77%-tnim povećanjem prosječne AUC R(+) enantiomera i

35%-tnim povećanjem prosječne AUC S(-) enantiomera (bez statističkog značaja), u poređenju s grupom koja je primjenjivala placebo. Međutim, nisu zabilježene razlike u neželjenim događajima, krvnom pritisku ili srčanom ritmu, između tretiranih grupa pacijenata. Učinak pojedinačne doze paroksetina, jakog inhibitora CYP2D6, na farmakokinetiku karvedilola, ispitivan je u 12 zdravih osoba nakon pojedinačne oralne primjene. Usprkos znatnom povećanju izloženosti R i S-karvedilolu, klinički učinci u zdravih osoba nisu uočeni.

Alkohol: pokazalo se da unos alkohola ima akutne hipotenzivne učinke koji mogu pojačati karvedilolom uzrokovano sniženje krvnog pritiska. Budući da je karvedilol topiv u etanolu, prisutnost alkohola može uticati na brzinu i/ili opseg crijevne apsorpcije karvedilola. Također, karvedilol se djelimično metabolizira putem CYP2E1, enzima za kojeg je poznato da ga inducira i inhibira alkohol.

Sok od grejpa: pojedinačna konzumacija 300 ml soka od grejpa dovodi do povećanja AUC karvedilola za 1,2 puta u poređenju s vodom. Iako je klinički značaj nejasan, pacijenti bi trebali izbjegavati istovremeni unos soka od grejpa, barem dok se ne uspostavi stabilan odnos doza-odgovor.

Farmakodinamičke interakcije

Inzulin ili oralni hipoglikemici: lijekovi s beta-blokirajućim svojstvima mogu pojačati učinak inzulina i oralnih hipoglikemika na snižavanje šećera u krvi. Znaci hipoglikemije mogu biti maskirani ili prigušeni (posebno tahikardija). Zbog toga se u pacijenata koji primaju inzulin ili oralne hipoglikemike preporučuje redovna kontrola glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4.).

Lijekovi koji smanjuju količinu kateholamina: pacijente koji istovremeno uzimaju beta-blokatore i lijekove koji mogu smanjiti količinu kateholamina (npr. rezerpin i inhibitori monoaminoooksidaze), treba pažljivo nadzirati na pojavu znakova hipotenzije i/ili teške bradikardije.

Digoksin: kombinirana primjena beta-blokatora i digoksina može rezultirati dodatnim produženjem vremena atrioventrikularnog (AV) provođenja.

Nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, amiodaron ili drugi antiaritmici: u kombinaciji s karvedilolom mogu povećati rizik od poremećaja atrioventrikularnog provođenja (vidjeti dio 4.4). Izolirani slučajevi poremećaja provođenja (rijetko s hemodinamičkim odgovorom), uočeni su pri istovremenoj primjeni karvedilola i diltiazema. Kao i s drugim beta-blokatorima, ukoliko se karvedilol primjenjuje oralno s nedihidropiridinskim blokatorima kalcijevih kanala tipa verapamila ili diltiazema, s amiodaronom ili s drugim antiaritmici, preporučuje se praćenje EKG-a i krvnog pritiska.

Klonidin: istovremena primjena klonidina i lijekova s beta-blokirajućim svojstvima, može potencirati efekte na snižavanje krvnog pritiska i usporavanje srčanog ritma. Kada se ovakvo istovremeno liječenje treba obustaviti, prvo treba prekinuti primjenu beta-blokatora. Liječenje klonidinom može se prekinuti nekoliko dana kasnije, postepenim smanjivanjem doze.

Antihipertenzivi: kao i drugi lijekovi s beta-blokirajućom aktivnošću, karvedilol može potencirati učinak drugih istovremeno primijenjenih lijekova s antihipertenzivnim djelovanjem (npr. antagonista alfa₁-receptora) ili lijekova koji imaju hipotenziju u svom profilu neželjenih efekata.

Anestetici: tokom opće anestezije, posebna pažnja mora se obratiti na sinergističke negativne inotropne i hipotenzivne efekte karvedilola i anestetika (vidjeti dio 4.4.).

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL): istovremena primjena nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) i beta-blokatora, može dovesti do povećanja krvnog pritiska i smanjene kontrole krvnog pritiska.

Beta-agonistički bronhodilatatori: nekardioselektivni beta-blokatori ometaju bronhodilatatorne efekte beta-agonističkih bronhodilatatora. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnog kliničkog iskustva s karvedilolom u trudnica.

Animalne studije su pokazale efekte u odnosu na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj, reproduktivnu toksičnost i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat.

Karvedilol ne treba primjenjivati tokom trudnoće, izuzev u slučaju kada moguća dobrobit prevladava potencijalni rizik.

Beta-blokatori smanjuju perfuziju placente, što može dovesti do intrauterine smrti fetusa, pobačaja i prijevremenog porođaja. Pored toga, može doći do pojave neželjenih efekata u fetusa i novorođenčeta (posebno hipoglikemija i bradikardija). U novorođenčeta tokom postnatalnog perioda, moguć je povećan rizik od srčanih i plućnih komplikacija. Studije na životinjama nisu pružile značajan dokaz u odnosu na teratogenost karvedilola (vidjeti dio 5.3.).

Dojenje

Animalne studije su pokazale da se karvedilol i/ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko štakora. Izlučivanje karvedilola u humano mlijeko nije utvrđeno. Međutim, većina beta-blokatora, posebno lipofilni spojevi, će u različitom opsegu prijeći u humano majčino mlijeko. Stoga, dojenje se ne preporučuje nakon primjene karvedilola.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena ispitivanja učinaka karvedilola na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

Kao i uz druge lijekove koji dovode do promjena u krvnom pritisku, pacijente koji primjenjuju karvedilol treba upozoriti da ne upravljaju vozilima ili rade na mašinama, ukoliko osjete omaglicu ili srodne simptome. Ovo se posebno odnosi na početak terapije, period kada se doza povećava ili na period promjene terapije, te na primjenu lijeka uz alkohol.

4.8. Neželjena djelovanja

(a) Sažetak sigurnosnog profila

Učestalost neželjenih reakcija ne ovisi o dozi, s izuzetkom omaglice, poremećaja vida i bradikardije.

(b) Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Rizik od većine neželjenih reakcija povezanih s karvedilolom je sličan u svim indikacijama. Izuzeci su opisani u pododjeljku (c).

Sljedeća neželjena djelovanja prijavljena su (naprimjer iz kliničkih studija, ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili spontanih prijavljivanja neželjenih djelovanja) tokom primjene karvedilola:

Kategorije učestalosti definisane su kako slijedi:

Veoma često $\geq 1/10$;

Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$;

Manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$;

Rijetko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$;

Veoma rijetko <1/10 000.

Tabela 1. Neželjene reakcije

Organski sistem	Neželjena reakcija	Učestalost
Infekcije i infestacije	Pneumonija	Često
	Bronhitis	Često
	Infekcija gornjeg dijela respiratornog trakta	Često
	Infekcija urinarnog trakta	Često
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Anemija	Često
	Trombocitopenija	Rijetko
	Leukopenija	Veoma rijetko
Poremećaji imunološkog sistema	Hipersenzitivnost (alergijske reakcije)	Veoma rijetko
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povećanje tjelesne težine	Često
	Hiperholesterolemija	Često
	Poremećaji kontrole glukoze u krvi (hiperglikemija, hipoglikemija) u pacijenata s već postojećim dijabetesom	Često
Psihijatrijski poremećaji	Depresija, depresivno raspoloženje	Često
	Poremećaji spavanja	Manje često
Poremećaji nervnog sistema	Omaglica	Veoma često
	Glavobolja	Veoma često
	Sinkopa, presinkopa	Često
	Parestezija	Manje često
Poremećaji oka	Oštećenje vida	Često
	Smanjeno stvaranje suza (suho oko)	Često
	Iritacija oka	Često
Srčani poremećaji	Srčano zatajenje	Veoma često
	Bradikardija	Često
	Hipervolemija (preopterećenje tečnošću)	Često
	Atrioventrikularni blok	Manje često
	Angina pektoris	Manje često
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija	Veoma često
	Ortostatska hipotenzija	Često
	Poremećaji periferne cirkulacije (hladni ekstremiteti, periferna vaskularna bolest, pogoršanje intermitentne klaudikacije i Raynaudov fenomen)	Često
	Hipertenzija	Često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispneja	Često
	Plućni edem	Često
	Astma u predisponiranih pacijenata	Često
	Nazalna kongestija, simptomi slični gripi	Rijetko
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Često

**Odobreno
ALMBIH
22.4.2024.**

	Dijareja	Često
	Povraćanje	Često
	Dispepsija	Često
	Abdominalni bol	Često
	Konstipacija	Manje često
	Suha usta	Rijetko
Hepatobilijarni poremećaji	Povećanje alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i gama-glutamilttransferaze (GGT)	Veoma rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kožne reakcije (npr. alergijski egzantem, dermatitis, urtikarija, pruritus, kožne lezije nalik na psorijazu i <i>lichen planus</i>), alopecija	Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Bol u ekstremitetima	Često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Zatajenje bubrega i abnormalnosti bubrežne funkcije u pacijenata s difuznom vaskularnom bolešću i/ili već postojećom bubrežnom insuficijencijom	Često
	Poremećaji mokrenja	Rijetko
	Urinarna inkontinencija u žena	Veoma rijetko
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Eretilna disfunkcija	Manje često
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija (umor)	Veoma često
	Edem	Često
	Bol	Često

(c) Opis selektiranih neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih reakcija ne ovisi o dozi, s izuzetkom omaglice, poremećaja vida i bradikardije. Omaglica, sinkopa, glavobolja i astenija uglavnom su blage, a veća je vjerojatnoća da će se ispoljiti na početku liječenja.

U pacijenata s kongestivnim zatajenjem srca, prilikom povećavanja doze karvedilola, može doći do pogoršanja srčanog zatajenja i retencije tečnosti (vidjeti dio 4.4.).

Srčano zatajenje je veoma često zabilježeni neželjeni događaj u pacijenata s disfunkcijom lijeve komore srca nakon akutnog infarkta miokarda, kako u pacijenata koji su primali placebo (14,5%), tako i u onih koji su liječeni karvedilolom (15,4%).

Uz liječenje karvedilolom uočeno je reverzibilno pogoršanje funkcije bubrega u pacijenata s hroničnim zatajenjem srca koji su imali nizak krvni pritisak, ishemijsku bolest srca i difuznu vaskularnu bolest, i/ili već postojeću bubrežnu insuficijenciju (vidjeti dio 4.4.).

Sljedeći neželjeni događaji identificirani su tokom postmarketinške primjene karvedilola. S obzirom da su ovi događaji prijavljeni iz populacije nedefinirane veličine, nije uvijek moguće adekvatno procijeniti njihovu učestalost i/ili uspostaviti uzročnu povezanost s primjenom lijeka:

Poremećaji metabolizma i ishrane

Kao klasa lijekova, blokatori beta-adrenergičkih receptora mogu latentni dijabetes učiniti manifestiranim, manifestirani dijabetes pogoršati, te inhibirati kontraregulaciju glukoze u krvi.

Psihijatrijski poremećaji

Karvedilol može uzrokovati halucinacije.

Srčani poremećaji

Sinusni arrest može se javiti u predisponiranih pacijenata (naprimjer stariji pacijenti ili pacijenti s već postojećom bradikardijom, disfunkcijom sinusnog čvora ili s atrioventrikularnim blokom).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Teške kožne neželjene reakcije (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom (vidjeti dio 4.4.)).

Hiperhidroza.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Karvedilol u žena može dovesti do urinarne inkontinencije, koja se povlači po prekidu primjene lijeka.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka, doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci:

U slučaju predoziranja može doći do teške hipotenzije, bradikardije, zatajenja srca, kardiogenog šoka, sinusnog aresta i srčanog aresta. Mogu također nastati respiratorni problemi, bronhospazam, povraćanje, poremećaj svijesti i generalizirani napadi konvulzija.

Terapija:

Pacijente treba pratiti u odnosu na iznad naznačene znakove i simptome, a liječiti prema najboljoj procjeni nadležnog ljekara i u skladu sa standardnom praksom za pacijente primljene zbog predoziranja s beta-blokatorom (npr. atropin, transvenska elektrostimulacija - *pacing*, glukagon, inhibitor fosfodiesteraze poput amrinona ili milrinona, beta-simpatomimetici).

Gastrična lavaža ili inducirana emeza mogu biti korisni u prvih nekoliko sati nakon ingestije.

U slučajevima teškog predoziranja sa simptomima šoka, opisana suportivna terapija treba biti nastavljena dovoljno dugo, tj. dok se pacijent ne stabilizira, jer se mogu očekivati produženo poluvrijeme eliminacije i redistribucija karvedilola iz dubljih područja (odjeljaka).

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Blokatori alfa- i beta-adrenergičkih receptora. ATC kod: C07AG02.

Mehanizam djelovanja

Karvedilol, racemična smjesa dva enantiomera (R- i S-karvedilol), je blokator alfa- i beta-adrenergičkih receptora s višestrukim djelovanjem. Blokada beta-adrenergičkih receptora povezana je sa S-enantiomerom i neselektivna je za beta₁- i beta₂-adrenoreceptore, dok oba enantiomera imaju ista svojstva blokiranja specifična za alfa₁-adrenergičke receptore. U višim koncentracijama, karvedilol također ima slabu do umjerenu aktivnost blokiranja kalcijevih kanala. Karvedilol nema intrinzičku simpatomimetičku aktivnost, a slično propranololu posjeduje svojstva stabiliziranja membrane.

Farmakodinamički učinci

Karvedilol smanjuje periferni vaskularni otpor putem selektivne blokade alfa₁-adrenoreceptora. Svojim beta-blokirajućim djelovanjem, karvedilol suprimira renin-angiotenzin-aldosteron sistem, zbog čega je aktivnost renina u plazmi smanjena, a retencije tečnosti je rijetka. Karvedilol prigušuje povećanje krvnog pritiska inducirano fenilefrinom, agonistom alfa₁-adrenoreceptora, ali ne i ono koje je inducirano angiotenzinom II. Kroz aktivnost blokiranja kalcijevih kanala, karvedilol može povećati protok krvi u specifičnim vaskularnim slojevima, kao što je kožna cirkulacija.

Karvedilol ima protektivne učinke na organe, koji su vjerojatno rezultat barem dijela dodatnih svojstava koje posjeduje, pored njegovog djelovanja na blokadu adrenergičkih receptora. Karvedilol ima snažna antioksidativna svojstva povezana s oba enantiomera, on skuplja reaktivne kisikove radikale i ima antiproliferativne učinke na ćelije glatkih mišića krvnih sudova u ljudi.

Karvedilol nema negativan efekt na profil lipida.

Klinička efikasnost i sigurnost

Kliničke studije su pokazale da ravnoteža između vazodilatacije i beta-blokade, koja se postiže primjenom karvedilola, rezultira sljedećim efektima:

Hipertenzija

Karvedilol smanjuje krvni pritisak u pacijenata s hipertenzijom putem beta-blokade i alfa₁-posredovane vazodilatacije, bez istovremenog povećanja ukupnog perifernog otpora, kao što je to uočeno uz čiste beta-blokatore. Frekvencija srca je neznatno smanjena. Protok krvi kroz bubrege i bubrežna funkcija su očuvani. Pokazalo se da karvedilol održava udarni volumen i smanjuje ukupni periferni otpor, pri čemu se ne ugrožava opskrba krvlju određenih organa i vaskularnih slojeva, npr. bubrezi, skeletni mišići, podlaktice, noge, koža, mozak ili karotidna arterija. Smanjena je učestalost pojave hladnih ekstremiteta i ranog umora tokom fizičke aktivnosti.

Hipertenzivni pacijenti s oštećenjem bubrega

Nekoliko otvorenih studija pokazalo je da je karvedilol efikasan u pacijenata s bubrežnom hipertenzijom, hroničnim zatajenjem bubrega, kao i u pacijenata na hemodijalizi ili pacijenata nakon transplantacije bubrega. Karvedilol uzrokuje postepeno smanjenje krvnog pritiska, kako u danima provođenja dijalize, tako i u danima bez dijalize, a efekti na snižavanje krvnog pritiska usporedivi su s onima koji su uočeni u pacijenata s normalnom funkcijom bubrega.

Stabilna angina pectoris

U pacijenata sa stabilnom anginom pectoris, karvedilol je pokazao antiishemijska (poboljšano ukupno (totalno) vrijeme vježbanja, vrijeme do depresije ST segmenta od 1 mm, te vrijeme do započinjanja angine pectoris) i antianginalna svojstva koja su se održala tokom dugotrajnog liječenja. Akutna hemodinamička ispitivanja su pokazala da karvedilol značajno smanjuje potrebu miokarda za kisikom i pretjeranu aktivnost simpatikusa, te smanjuje kako *pre-load* (pritisak u plućnoj arteriji i plućni kapilarni pritisak) tako i *after-load* (ukupni periferni otpor) uz posljedično poboljšanje sistolne i dijastolne funkcije lijeve komore, a bez bitnih promjena u srčanom minutnom volumenu.

Karvedilol ne ispoljava neželjene efekte na metaboličke faktore rizika za razvoj koronarne srčane bolesti. Ne utiče negativno na normalni profil serumskih lipida, dok su u hipertenzivnih pacijenata s dislipidemijom prijavljeni povoljni efekti na serumske lipide, nakon šestomjesečne oralne terapije.

U dvije studije s karvedilolom u dozi od 25 mg dva puta na dan, on je uspoređivan s drugim anti-anginalnim lijekovima u pacijenata s hroničnom stabilnom anginom pectoris pri naporu. Dozni režimi koji su bili izabrani su oni koji se široko primjenjuju u kliničkoj praksi. Obadvije studije imale su dvostruko slijepi dizajn, s paralelnim grupama. Primarni cilj bio je ukupno (totalno) vrijeme vježbanja (eng. *Total Exercise Time - TET*).

Broj izveštaja:	Kontrola (doza)	Broj pacijenata karvedilol/komparativni lijek	Trajanje liječenja
060	Verapamil (120 mg, tri puta na dan)	126/122	12 sedmica
061	Izosorbid dinitrat (ISDN) sa sporim otpuštanjem (40 mg, dva puta na dan)	93/94	12 sedmica

Rezultati obadvije studije jasno su pokazali da u odnosu na ukupno vrijeme vježbanja, nakon 12 sedmica terapije i pri niskim nivoima lijekova u krvi, nije bilo statistički značajne razlike između tretiranih grupa. Međutim, omjeri rizika dobiveni putem modela Cox proporcionalnih rizika pokazali su trend u korist karvedilola, indicirajući da je u prosjeku karvedilol imao efikasnost od 114% u odnosu na verapamil (90% CI: 85 - 152%), te od 134% u odnosu na ISDN (90% CI: 96-185%). Ovo također vrijedi i za vrijeme do započinjanja angine pectoris (eng. *Time to Angina - TTA*) i vrijeme do depresije ST segmenta (eng. *Time to ST Segment Depression - TST*). Povećanje TET-a iznosilo je oko 50 sekundi u svim grupama. Poboljšanja za TTA i TST bila su za oko 30 sekundi, što je klinički relevantno.

U studiji 060, podaci dobiveni nakon 48-satnog Holter monitoringa, pokazali su smanjenje u broju i trajanju depresija ST segmenta (tiha ishemija miokarda) u obadvije tretirane grupe. Karvedilol je također smanjio atrijalne i ventrikularne prerane kontrakcije (PAC, PVC), dvostruke kontrakcije (kupleti) i broj kontrakcija.

Hronično zatajenje srca

Karvedilol značajno smanjuje mortalitet i hospitalizacije, te poboljšava simptome i funkciju lijeve srčane komore u pacijenata s ishemijskim ili neishemijskim hroničnim zatajenjem srca. Učinak karvedilola ovisan je o dozi.

Hronično zatajenje srca u pacijenata s oštećenjem bubrega

Karvedilol smanjuje morbiditet i mortalitet u pacijenata na dijalizi, koji imaju dilatacijsku kardiomiopatiju, kao i mortalitet od svih uzroka, kardiovaskularni mortalitet i mortalitet od zatajenja srca ili prvu hospitalizaciju u pacijenata sa zatajenjem srca, koji imaju blagu do umjerenu hroničnu bolest bubrega koja nije ovisna o dijalizi. Meta-analiza placebo kontroliranih kliničkih istraživanja, koja je uključivala veliki broj pacijenata (>4000) s blagom do umjerenom hroničnom bolešću bubrega, daje potporu liječenju karvedilolom pacijenata s disfunkcijom lijeve srčane komore, sa ili bez simptomatskog zatajenja srca, u svrhu redukcije stope mortaliteta od svih uzroka, kao i događaja u povezanosti sa zatajenjem srca.

Poremećaj funkcije lijeve komore srca nakon akutnog infarkta miokarda

U dvostruko-slijepoj, placebo-kontroliranoj studiji, u kojoj je učestvovalo 1959 pacijenata koji su nedavno pretrpjeli infarkt miokarda i imaju ejekcijsku frakciju lijeve srčane komore <40% ili indeks pokretljivosti zida $\leq 1,3$ (sa ili bez simptomatskog zatajenja srca), karvedilol nije pokazao statistički značajno smanjenje drugog primarnog ishoda, mortaliteta od bilo kojeg uzroka ili kardiovaskularne

hospitalizacije (smanjenje od 8% u odnosu na placebo, $p=0,297$), ali je značajno smanjio mortalitet od bilo kojeg uzroka za 23% ($p=0,031$), mortalitet od bilo kojeg uzroka ili infarkt miokarda koji nije fatalan za 29% ($p=0,002$), mortalitet od kardiovaskularnih uzroka za 25% ($p=0,024$), te hospitalizaciju zbog infarkta miokarda koji nije fatalan za 41% ($p=0,014$). Pored toga, *post hoc* analiza pokazala je da karvedilol značajno smanjuje smrtni ishod ili veliku kardiovaskularnu hospitalizaciju za 17% ($p=0,019$).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost karvedilola u djece i adolescenata nije ustanovljena zbog ograničenog broja i veličine studija. Dostupne studije usmjerene su na liječenje zatajenja srca u djece, koje se razlikuje od bolesti u odraslih u pogledu karakteristika i etiologije. Zbog malog broja učesnika, u poređenju sa studijama u odraslih, kao i opšteg nedostatka optimalne sheme doziranja za djecu i adolescente, dostupni podaci nisu dovoljni za utvrđivanje pedijatrijskog sigurnosnog profila za karvedilol.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon oralne primjene kapsula od 25 mg u zdravih osoba, karvedilol se brzo apsorbirao s maksimalnom koncentracijom u plazmi (C_m) od 21 mg/L, postignutom nakon približno jedan i pol sat (t_{max}). Vrijednosti maksimalne koncentracije u plazmi su linearno povezane s dozom. Nakon oralne primjene, karvedilol podliježe intenzivnom metabolizmu prvog prolaska, što rezultira s apsolutnom bioraspoloživosti od oko 25% u zdravih muških osoba. Karvedilol je racemat, a njegov S- enantiomer se izgleda znatno brže metabolizira od R- enantiomera, pokazujući apsolutnu oralnu bioraspoloživost od 15% u odnosu na 31% za R- enantiomer. Maksimalna koncentracija u plazmi za R-karvedilol je otprilike 2 puta veća od maksimalne koncentracije S-karvedilola.

In vitro studije su pokazale da je karvedilol supstrat efleksnog transportera P-glikoproteina. Uloga P-glikoproteina u raspoloživosti karvedilola je također potvrđena *in vivo*, u zdravih osoba.

Hrana ne utiče na bioraspoloživost, vrijeme zadržavanja ili na maksimalnu koncentraciju u serumu, iako je vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije u serumu odgođeno.

Distribucija

Karvedilol je visoko lipofilan, pokazujući vezivanje za proteine plazme približno 95%. Volumen distribucije je u rasponu između 1,5 i 2 L/kg, a povećan je u pacijenata s cirozom jetre.

Metabolizam

U ljudi, karvedilol se intenzivno metabolizira u jetri, putem oksidacije i konjugacije, do različitih metabolita koji se prvenstveno izlučuju putem žuči. Enterohepatalna cirkulacija matične supstance ustanovljena je u životinja.

Demetilacijom i hidroksilacijom fenolnog prstena nastaju tri metabolita s aktivnošću blokiranja beta-adrenergičkih receptora. Na osnovu pretkliničkih studija, 4'-hidroksifenol metabolit je otprilike 13 puta potentniji od karvedilola u odnosu na beta-blokadu. U poređenju s karvedilolom, tri aktivna metabolita pokazuju slabu vazodilatirajuću aktivnost. U ljudi, koncentracije tri aktivna metabolita su oko 10 puta niže nego koncentracije karvedilola. Dva hidroksi-karbazolna metabolita karvedilola su izrazito potentni antioksidansi, pokazujući 30 do 80 puta veću potentnost od karvedilola.

Farmakokinetičke studije u ljudi su pokazale da je oksidativni metabolizam karvedilola stereoselektivan. Rezultati *in vitro* ispitivanja sugerirali su da različiti izoenzimi citohroma P450 mogu biti involvirani u procese oksidacije i hidroksilacije, uključujući i CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, kao i CYP1A2.

Studije u zdravih dobrovoljaca i u pacijenata pokazale su da se R-enantiomer pretežno metabolizira putem CYP2D6. S-enantiomer se uglavnom metabolizira putem CYP2D6 i CYP2C9.

Genetski polimorfizam

Rezultati kliničkih farmakokinetičkih istraživanja u ljudi pokazali su da CYP2D6 igra važnu ulogu u metabolizmu R i S- karvedilola. Posljedično, koncentracije R i S- karvedilola u plazmi su povećane u sporih CYP2D6 metabolizera. Važnost CYP2D6 genotipa u farmakokinetici R i S- karvedilola, potvrđena je u populacijskim farmakokinetičkim studijama, dok druge studije nisu potvrdile ovo zapažanje. Zaključeno je da genetski polimorfizam CYP2D6 može biti od ograničenog kliničkog značaja.

Eliminacija

Nakon oralne primjene pojedinačne doze karvedilola od 50 mg, oko 60% se izluči u žuč i eliminira putem fecesa u obliku metabolita, unutar perioda od 11 dana. Nakon pojedinačne oralne doze, samo se oko 16% lijeka izluči putem urina, u obliku karvedilola i njegovih metabolita. Manje od 2% nepromijenjenog lijeka se izluči putem urina. Nakon intravenske infuzije od 12,5 mg u zdravih dobrovoljaca, klirens karvedilola u plazmi iznosi oko 600 mL/min, a poluvrijeme eliminacije oko 2,5 sata. Poluvrijeme eliminacije 50 mg lijeka u kapsuli, uočen u istim osoba, bio je 6,5 sati, što doista odgovara poluvremenu apsorpcije iz kapsule. Nakon oralne primjene, ukupni klirens S- karvedilola je približno dva puta veći od ukupnog klirensa R- karvedilola.

Posebne grupe pacijenata

Starije osobe: u hipertenzivnih pacijenata, dob nema statistički značajan efekt na farmakokinetiku karvedilola.

Djeca: ispitivanja u pedijatrijskih pacijenata pokazala su da je klirens prilagođen tjelesnoj težini značajno opsežniji u djece, pri poređenju s odraslima.

Jetreno oštećenje: u studiji s pacijentima oboljelim od ciroze jetre, bioraspoloživost karvedilola bila je četiri puta veća, a vršni plazmatski nivo bio je pet puta veći nego u zdravih osoba.

Bubrežno oštećenje: s obzirom da se karvedilol iz tijela izlučuje primarno fecesom, mala je mogućnost veće akumulacije lijeka u pacijenata s bubrežnim oštećenjem.

U pacijenata s hipertenzijom i bubrežnom insuficijencijom, površina ispod krive plazmatska koncentracija-vrijeme, poluvrijeme eliminacije i maksimalna koncentracija u plazmi nisu značajno promijenjeni. Bubrežno izlučivanje nepromijenjenog lijeka je smanjeno u pacijenata s bubrežnom insuficijencijom; međutim, promjene u farmakokinetičkim parametrima su male.

Karvedilol se ne eliminira tokom dijalize, jer ne prolazi kroz dijaliznu membranu, vjerovatno zbog visokog procenta vezivanja za proteine plazme.

Zatajenje srca: u studiji, u kojoj su učestvovala 24 Japanska pacijenta sa srčanim zatajenjem, klirens R- i S-karvedilola bio je značajno manji od klirensa prethodno nađenog u zdravih dobrovoljaca. Ovi rezultati sugeriraju da je farmakokinetika R- i S-karvedilola značajno izmijenjena zbog zatajenja srca u Japanskih pacijenata.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude temeljem konvencionalnih studija sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala.

Oštećenje plodnosti

Primjena karvedilola kod odraslih ženki štakora u toksičnim dozama (≥ 200 mg/kg, doze ≥ 100 puta veće od maksimalne preporučene doze u ljudi), rezultirala je oštećenjem plodnosti (loše parenje, manje žutih tijela (*corpora lutea*) i manje implantata).

Teratogenost

Na temelju animalnih studija nema dokaza da karvedilol ima bilo kakva teratogena djelovanja.

Embriotoksičnost

Odobreno
ALMBIH
22.4.2024.

Embriotoksičnost je uočena samo nakon primjene velikih doza u zečeva. Doze >60 mg/kg (>30 puta veće od maksimalne preporučene doze u ljudi) usporavale su fizički rast/razvoj mladunčadi. U štakora i zečeva, pri dozama od 200 mg/kg (kod štakora) i 75 mg/kg (kod zečeva) (doze 38 do 100 puta veće od maksimalne preporučene doze u ljudi), bilo je slučajeva embriotoksičnosti (povećana smrtnost nakon implantacije), ali nije bilo malformacija. Relevantnost ovih nalaza za ljude nije određena. Pored toga, ispitivanja na životinjama pokazuju da karvedilol prolazi placentarnu barijeru, pa treba imati na umu moguće posljedice alfa- i beta-blokade na humani fetus i novorođenče (vidjeti dio 4.6.).

Ukratko, efekti u nekliničkim studijama primijećeni su samo pri izloženostima za koje se smatra da su dovoljno veće od maksimalne izloženosti u ljudi, što ukazuje na malu važnost za kliničku primjenu (vidjeti dio 4.6.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Laktoza
- Saharoza
- Povidon K25
- Krosipovidon
- Silicij dioksid koloidni
- Magnezij stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

60 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

PVC/Al blister sa sadržajem 14 tableta (2 blistera u kutiji).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

**Odobreno
ALMBIH
22.4.2024.**

04-07.3-2-11459/22, od 22.04.2024.godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA
22.04.2024.godine

Lijek je po licenci CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Njemačka

Odobreno
ALMBIH
22.4.2024.