

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Coryol 6,25 mg tableta

Coryol 12,5 mg tableta

Coryol 25 mg tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

6,25 mg: svaka tableta sadrži 6,25 mg karvedilola.

12,5 mg: svaka tableta sadrži 12,5 mg karvedilola.

25 mg: svaka tableta sadrži 25 mg karvedilola.

Pomoćne supstance:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Izgled tablete:

6,25 mg: ovalne, lagano izbočene, bijele, s razdjelnom crtom na jednoj strani i oznakom "S2" na drugoj strani.

12,5 mg: ovalne, lagano izbočene, bijele, s razdjelnom crtom na jednoj strani i oznakom "S3" na drugoj strani.

25 mg: okrugle, lagano izbočene, bijele, s kosim rubom i razdjelnom crtom na jednoj strani.

Tablete od 6,25 mg, 12,5 mg i 25 mg mogu biti podijeljene na jednake polovice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Dodatna terapija u liječenju simptomatskog kongestivnog zatajenja srca, u svrhu reduciranja morbiditeta i poboljšanja zdravstvenog stanja pacijenta.

Terapija hipertenzije.

Dugotrajno liječenje stabilne angine pectoris (samo 12,5 mg i 25 mg).

4.2. Doziranje i način primjene

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, prije uvođenja lijeka Coryol u terapiju, treba prvo stabilizirati doziranje ovih lijekova.

Odrasli

Preporučena doza za započinjanje terapije je 3,125 mg (polovina 6,25 mg tablete) dva puta dnevno kroz dvije sedmice. Ukoliko bolesnik ovu dozu dobro podnosi, dozu je moguće povećati postepeno, u intervalima ne manjim od dvije sedmice na 6,25 mg dva puta dnevno, zatim 12,5 mg dva puta dnevno i nakon toga 25 mg dva puta dnevno. Dozu treba povećavati do najviše doze koju bolesnik podnosi.

Maksimalna preporučena dnevna doza za sve bolesnike s teškim kognitivnim zatajivanjem srca i za bolesnike s blagim do umjerenim kognitivnim zatajivanjem srca čija tjelesna masa je manje od 85 kg je 25 mg dva puta dnevno.

Maksimalna preporučena doza je 50 mg dva puta dnevno za bolesnike s blagim do umjerenim kognitivnim zatajivanjem srca čija tjelesna masa je veća od 85 kg.

Prije svakog povećanja doze, bolesnika treba pregledati radi mogućih simptoma pogoršanja zatajenja srca ili simptoma prekomjerne vazodilatacije. Prolazno pogoršanje zatajenja srca, vazodilatacija ili retencija tečnosti, mogu se liječiti s povećanim dozama diuretika ili ACE inhibitora, ili putem modificiranja ili privremenog prekida liječenja s lijekom Coryol. U ovakvim slučajevima, sve dok se ne stabiliziraju simptomi pogoršanja zatajenja srca ili vazodilatacije, ne treba povećavati dozu lijeka Coryol.

Ukolikose liječenje karvedilolom prekine na više od jedne sedmice, terapiju je potrebno ponovno započeti u nižoj dozi (dvaput dnevno) i titrirati na višu dozu u skladu s gornjim preporukama o doziranju. Ukoliko je liječenje karvedilolom prekinuto duže od dvije sedmice, liječenje treba ponovno započeti dozom od 3,125 mg (polovina 6,25 mg tablete) dva puta dnevno, te postepeno povećavati prema ranije navedenim smjernicama.

Starije osobe

Preporučuju se iste doze kao i u odraslih pacijenata.

Hipertenzija:

Preporučuje se doziranje jednom dnevno.

Odrasli

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

Dozno titriranje se treba vršiti u intervalima od najmanje dvije sedmice.

Starije osobe

Preporučena početna doza je 12,5 mg jednom dnevno. Ovo je u nekim slučajevima dovoljno za kontrolu pritiska. Međutim, ukoliko pri ovoj dozi terapijski odgovor nije dovoljan, doza se može povećavati do preporučene maksimalne dnevne doze od 50 mg (daje se jedanput na dan ili u podijeljenim dozama).

Angina pectoris

Odrasli

Preporučena doza za započinjanje terapije je 12,5 mg dva puta dnevno kroz prva dva dana. Nakon toga, preporučena doza je 25 mg dva puta dnevno. Doza se može povećati do 50 mg dva puta na dan, ukoliko je potrebno.

Dozno titriranje se treba vršiti u intervalima od najmanje dvije sedmice.

Starije osobe

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

Posebne upute za doziranje

Kao i kod drugih beta-blokatora, a osobito u koronarnih bolesnika, ukidanje karvedilola treba provoditi postupno u tjednim intervalima. Ovo je osobito važno u slučaju bolesnika s istodobnom koronarnom bolesti srca

Zatajenje bubrega

Farmakokinetički podaci i klinička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem bubrega (uključujući zatajenje bubrega) upućuju na to da nije potrebna prilagodba doze kod umjerenog do teškog oštećenja bubrega (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Djeca i adolescenti (<18 godina)

Nema dovoljno podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene karvedilola (vidjeti dio 5.1.).

Način primjene

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

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu (nabrojano u poglavlju 6.1.)
- Nestabilno/dekompenzirano zatajenje srca koje zahtjeva intravenski inotropni tretman.
- Klinički manifestna poremećena funkcija jetre.

Kao i kod drugih beta blokatora:

- Anamneza bronhospazma ili astme.
- Drugog i trećeg stepena srčani AV blok (osim ako je ugrađen trajni srčani elektrostimulator).
- Teška bradikardija (< 50 otkucaja u minuti).
- Kardiogeni šok.
- Sindrom bolesnog sinusa (uključujući sinoatrijski blok).
- Teška hipotenzija (sistolički krvni pritisak < 85 mmHg).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Hronično kongestivno zatajenje srca: U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, prilikom povećanja doze Coryola, može doći do pogoršanja funkcije srca ili retencije tekućine. Ukoliko dođe do takvih simptoma treba povećati dozu diuretika, a doza Coryola se ne smije nastaviti povećavati sve dok se bolesnik klinički ne stabilizira. Ponekad može biti potrebno smanjiti dozu Coryola, a u rijetkim slučajevima i privremeno ga obustaviti. Takve epizode ne isključuju kasnije uspješno dozno titriranje Coryola.

Coryol u kombinaciji s glikozidima digitalisa treba koristiti s oprezom, jer oba lijeka mogu usporavati provođenje impulsa kroz AV čvor (vidjeti dio 4.5.).

Funkcija bubrega kod kongestivnog zatajenja srca: U bolesnika s hroničnim zatajenjem srca i niskim krvnim pritiskom (sistoličkim krvnim pritiskom < 100 mmHg), ishemijskom bolesti srca i generaliziranom vaskularnom bolesti, i/ili prethodnom bubrežnom insuficijencijom, primijećeno je prolazno pogoršanje funkcije bubrega uz terapiju karvedilolom. U bolesnika s hroničnim zatajenjem srca i navedenim rizičnim faktorima, treba pratiti funkciju bubrega tokom povećanja doze Coryola, te prekinuti terapiju ili smanjiti dozu ukoliko dođe do pogoršanja zatajenja bubrega.

Hronična opstruktivna plućna bolest: U bolesnika s hroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) s bronhospastičnom komponentom koji ne primaju oralne ili inhalacijske lijekove, karvedilol treba oprezno koristiti i to jedino ako je potencijalna korist veća od potencijalnog rizika. U bolesnika sklonih bronhospazmu, može doći do respiratornog distresa kao posljedice mogućeg povećanja otpora dišnih puteva. Tokom uvođenja i povećanja doze karvedilola bolesnike treba pažljivo pratiti, a ako se tokom liječenja primijeti bilo koji dokaz bronhospazma, dozu karvedilola treba smanjiti.

Dijabetes: Treba biti oprezan pri primjeni Coryola u bolesnika s dijabetesom, jer to može biti povezano s pogoršanjem kontrole glukoze u krvi. Nadalje, rani znakovi i simptomi akutne hipoglikemije mogu biti prikriveni ili oslabljeni. U bolesnika koji primaju inzulin, uglavnom se preferiraju alternative beta blokatorima. Stoga je potrebno redovno praćenje razine glukoze u krvi kao i prilagođavanje terapije za snižavanje šećera u krvi u bolesnika s dijabetesom u kojih se uvodi ili povećava doza Coryola (vidjeti dio 4.5.).

Periferna vaskularna bolest Raynaudov fenomen: U bolesnika s perifernom vaskularnom bolesti (npr. Raynaudov fenomen) Coryol treba koristiti s oprezom jer beta blokatori mogu izazvati ili pogoršati simptome arterijske insuficijencije.

Tireotoksikoza: Coryol, kao i ostali beta blokatori, može maskirati simptome tireotoksikoze.

Bradikardija: Coryol može dovesti do bradikardije. Ukoliko puls bolesnika padne ispod 55 otkucaja u minuti, dozu Coryola treba smanjiti.

Preosjetljivost. Treba biti oprezan pri primjeni Coryola u bolesnika s anamnezom ozbiljnih reakcija preosjetljivosti te bolesnika kod kojih se provodi desenzibilizacijska terapija jer beta blokatori mogu povećati, kako osjetljivost prema alergenima, tako i ozbiljnost anafilaktičkih reakcija.

Rizik od anafilaktične reakcije: Dok uzimaju beta-blokatore, pacijenti s historijom teške anafilaktičke reakcije na razne alergene mogu biti više reaktivni na ponovljene izazove, bilo slučajne, dijagnostičke ili terapijske. Takvi pacijenti mogu ne reagirati na uobičajene doze epinefrina koje se koriste za liječenje alergijske reakcije.

Teške kutane neželjene reakcije

Tokom liječenja s Coryolom, zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi teških kutanih neželjenih reakcija kao što su: toksična epidermalna nekroliza i Stevens-Johnsonov sindrom (vidjeti dio 4.8. *Neželjena dejstva*). Primjena karvedilola treba biti permanentno prekinuta u pacijenata koji iskuse teške kutane neželjene reakcije koje se vjerovatno mogu pripisati Coryolu.

Psorijaza. Bolesnicima s anamnezom psorijaze povezane s liječenjem beta blokatorima, Coryol treba dati samo nakon pažljive procjene koristi u odnosu na rizik.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima

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

Feokromocitom. U bolesnika s feokromocitomom, prije uvođenja bilo kojeg beta blokatora, potrebno je uvesti alfa blokator. Iako karvedilol djeluje i kao alfa i kao beta blokator, nema iskustva s njegovom primjenom u ovom stanju. Stoga treba biti oprezan pri primjeni Coryola u bolesnika kod kojih se sumnja na feokromocitom.

Prinzmetalova nestabilna angina. Lijekovi s neselektivnom blokadom beta receptora mogu izazvati bol u prsištu u bolesnika s Prinzmetalovom nestabilnom anginom. Nema kliničkog iskustva s primjenom karvedilola u ovih bolesnika, iako bi alfa blokirajuća aktivnost Coryola mogla prevenirati ove simptome. Treba biti oprezan pri primjeni Coryola u bolesnika kod kojih se sumnja na Prinzmetalovu nestabilnu anginu.

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

Sindrom ustezanja. Iako nije zabilježena angina pectoris nakon prekida liječenja, prekid treba biti postepen (tokom razdoblja od 2 sedmice), osobito u bolesnika s ishemijekom bolešću srca, budući da Coryol ima beta-blokirajuće djelovanje.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Coryol sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukozu-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Coryol sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukozu-galaktoza malapsorpcijom ili saharozu-izomaltazu insuficijencijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Učinak Coryola na farmakokinetiku drugih lijekova

Karvedilol je substrat kao i inhibitor P-glikoproteina. Zbog toga bioraspoloživost lijekova koji se prenose P-glikoproteinom može biti povećana prilikom istovremene primjene sa karvedilolom. Dodatno, bioraspoloživost karvedilola može biti promijenjena prilikom istovremene primjene sa induktorima ili inhibitorima P-glikoproteina.

Digoksin: povećana izloženost digoksinu, do 20%, uočena je u studijama sprovedenim na zdravim ispitanicima i pacijentima sa srčanim zatajenjem. Značajno veći učinak uočen je u muških pacijenata u odnosu na ženske pacijente. Preporučuje se intenzivnije praćenje nivoa digoksina, pri uvođenju,

mijenjanju doze ili prekidu primjene karvedilola (vidjeti dio 4.4.). Karvedilol nije imao učinak na digoksin primijenjen intravenozno.

Ciklosporin i takrolimus: Dvije studije kod pacijenata sa bubrežnim i srčanim transplantom koji su dobijali oralno ciklosporin, su pokazale povećanje koncentracije ciklosporina u plazmi nakon početka terapije sa karvedilolom. Izgleda da karvedilol povećava izloženost ciklosporinu primijenjenim oralno, za otprilike 10 - 20%. U pokušaju da se zadrže terapijski nivoi ciklosporina, potrebno je smanjiti dozu ciklosporina u prosjeku za 10-20%. Mehanizam ove interakcije nije poznat, međutim moguće je da je u to involvirana inhibicija intestinalnog P-glikoproteina posredovana s karvedilolom. Zbog velike varijabilnosti pri prilagodbi potrebne doze, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije ciklosporina nakon uvođenja terapije karvedilolom te, ukoliko je potrebno, prilagodba doze ciklosporina. U slučaju intravenske primjene ciklosporina, ne očekuje se interakcija s karvedilolom.

Nadalje, postoje dokazi da je CYP3A4 uključen u metabolizam karvedilola. Budući da je takrolimus supstrat P-glikoproteina i CYP3A4, karvedilol također može utjecati na njegovu farmakokinetiku putem ovih mehanizama interakcije.

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku karvedilola

Inhibitori kao i induktori izoenzima CYP2D6 i CYP2C9 mogu stereoselektivno izmijeniti sistemski i/ili predsistemski metabolizam karvedilola i tako dovesti do povećanja ili smanjenja koncentracije R i S- karvedilola u plazmi (vidjeti dio 5.2., Metabolizam). Primjeri te pojave primijećene u bolesnika ili zdravih ispitanika navedeni su u nastavku, no popis nije potpun.

Rifampicin: U studiji provedenoj na 12 zdravih dobrovoljaca, 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 putem rifampicina. Pažljivo praćenje aktivnosti beta blokade zahtijeva se u pacijenata koji istovremeno primjenjuju karvedilol i rifampicin.

Amiodaron: U in vitro studiji s humanim mikrozomima jetre uočeno je da amiodaron i desetilamiodaron inhibiraju oksidaciju R i S - karvedilola. Stvarna koncentracija R i S - karvedilola bila je značajno smanjena na 2.2 pregibu u pacijenata sa srčanim zatajenjem koji istovremeno primjenjuju karvedilol i amiodaron, u poređenju sa pacijentima koji su na monoterapiji s karvedilolom. Učinak na S- karvedilol pripisuje se desetilamiodaronu, metabolitu amiodarona, koji je snažan inhibitor CYP2C9. Pažljivo praćenje aktivnosti beta blokade preporučuje se u pacijenata koji istovremeno primjenjuju karvedilol i amiodaron.

Fluksetin i paroksetin: U randomiziranoj, unakrsnoj studiji kod 10 pacijenata sa srčanim zatajenjem, istovremena primjena sa fluksetinom, jakim inhibitorom CYP2D6, rezultirala je stereoselektivnom inhibicijom metabolizma karvedilola sa 77% povećanjem u prosječnoj R(+) enantiomer AUC, 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, koji je snažan inhibitor CYP2D6, na farmakokinetiku karvedilola, ispitivan je na 12 zdravih ispitanika, primjenjujući pojedinačnu dozu oralno. Usprkos znatnom povećanju izloženosti R i S - karvedilolu, klinički učinci na zdravim ispitanicima nisu uočeni.

Alkohol: pokazalo se da unos alkohola ima akutne hipotenzivne učinke koji mogu pojačati sniženje krvnog tlaka uzrokovano karvedilolom. Budući da je karvedilol topljiv u etanolu, prisutnost alkohola može utjecati na brzinu i/ili opseg intestinalne apsorpcije karvedilola. Također, karvedilol se djelomično metabolizira pomoću CYP2E1, enzima za kojeg je poznato da ga inducira i inhibira alkohol.

Sok od grejpa: konzumacija jedne doze od 300 ml soka od grejpa dovodi do povećanja AUC karvedilola za 1,2 puta u usporedbi s vodom. Iako je klinička važnost nejasna, bolesnici bi trebali izbjegavati istodobnu konzumaciju soka od grejpa barem dok se ne uspostavi stabilan odnos doze i odgovora.

Farmakodinamičke interakcije

Inzulin ili oralni hipoglikemici: Beta blokatori mogu pojačati učinak inzulina ili oralnih hipoglikemika na smanjenje šećera u krvi. Znakovi hipoglikemije mogu biti maskirani ili smanjeni (pogotovo tahikardija).

Stoga se preporučuje redovita kontrola glukoze u krvi u bolesnika koji uzimaju inzulin ili oralne hipoglikemike (vidjeti dio 4.4.).

Lijekovi koji smanjuju razinu kateholamina: U bolesnika koji istovremeno uzimaju beta blokatore i lijekove koji smanjuju razinu kateholamina (npr. rezerpin i inhibitori monoaminoooksidaze) treba pažljivo pratiti znakove hipotenzije i/ili teške bradikardije.

Digoksin: Kombinirana primjena beta blokatora i digoksina može dovesti do dodatnog produživanja atrioventrikularnog (AV) provođenja.

Nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, amiodaron ili drugi antiaritmici: U kombinaciji s karvedilolom mogu povećati rizik za poremećaje AV provodljivosti (vidjeti dio 4.4.). Izolirani slučajevi poremećaja provodljivosti (rijetko s hemodinamičkim kompromisom), 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, amiodaronom i drugim antiaritmici, preporučuje se pratiti EKG i krvni pritisak.

Klonidin: Istovremena primjena klonidina i beta blokatora može pojačati učinak smanjenja krvnog pritiska i srčane frekvencije. Kada je potrebno prekinuti liječenje beta blokatorima i klonidinom, najprije treba ukinuti beta blokator. Liječenje klonidinom može se prekinuti nekoliko dana kasnije, postupnim smanjivanjem doze.

Antihipertenzivi: Kao i drugi lijekovi s beta blokirajućom aktivnosti, karvedilol može potencirati učinak drugih istovremeno primijenjenih lijekova s antihipertenzivnim djelovanjem (npr. antagonista alfa₁ receptora) ili onih koji imaju hipotenziju u profilu svojih nuspojava.

Anestetički agenti: Pažljivo praćenje vitalnih znakova se preporučuje za vrijeme anestezije zbog sinergističkog negativnog inotropnog i hipotenzivnog učinka karvedilola i anestetika (vidjeti odjeljak 4.4.)

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

Beta agonistički bronhodilatatori: Kardio neselektivni beta blokatori suprotstavljaju se bronhodilatatornim efektima beta agonističkih bronhodilatatora. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućeg kliničkog iskustva s karvedilolom kod trudnica.

Studije na životinjama pokazuju učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, reproduktivnu toksičnost, porod i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.). Ne zna se mogući rizik za ljude.

Karvedilol ne treba koristiti u trudnica ukoliko potencijalna korist ne prevagne nad potencijalnim rizikom.

Beta blokatori smanjuju prokrvljenost posteljice, što može dovesti do intrauterine smrti fetusa, te poroda nezrelog ploda ili prijevremenog poroda. Osim toga, kod fetusa i novorođenčeta može doći do nuspojava (pogotovo hipoglikemije i bradikardije). U razdoblju nakon poroda kod novorođenčeta može doći do povećanog rizika za srčane i plućne komplikacije. Studije na životinjama nisu pokazale značajne dokaze teratogenosti s karvedilolom (vidjeti dio 5.3.).

Dojenje

Studije na životinjama pokazale su da se karvedilol i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko. Nije poznato da li se karvedilol izlučuje u humano majčino mlijeko. Međutim, većina β-blokatora, su lipofilne supstance tako da će prolaziti u majčino mlijeko, mada u promjenjivom sadržaju. Zbog toga, tokom primjene karvedilola ne preporučuje se dojenje.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rad na mašinama

Nisu provedene nikakve studije o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Kao i s drugim lijekovima 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 ili promjenu terapije, te primjenu lijeka uz alkohol.

4.8. Nuspojave

(a) Sažetak sigurnosnog profila

Učestalost nuspojava ne ovisi o dozi osim omaglice, smetnji vida i bradikardije.

(b) Prikaz nuspojava

Rizik od većine nuspojava povezanih s karvedilolom sličan je za sve indikacije. Iznimke su opisane u podnaslovu (c).

Nuspojave koje su prijavljene da se javljaju tijekom liječenja karvedilolom (npr. iz kliničkih ispitivanja, studija sigurnosti nakon davanja odobrenja za promet ili spontanijeh prijava) klasificiraju se u sljedeće skupine prema redoslijedu učestalosti:

Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi:

Vrlo česte $\geq 1/10$

Česte $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje česte $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Rijetke $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$

Vrlo rijetke $< 1/10000$

Infekcije i infestacije

Česte: bronhitis, pneumonija, infekcija gornjeg respiratornog trakta, infekcije mokraćnih puteva.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Česte: anemija.

Rijetke: trombocitopenija.

Vrlo rijetke: leukopenija.

Poremećaji imunološkog sistema

Vrlo rijetke: preosjetljivost (alergijska reakcija).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Česte: povećanje tjelesne težine, hiperholesterolemija, poremećaj kontrole glukoze u krvi (hiperglikemija, hipoglikemija) u pacijenata s već postojećim dijabetesom.

Psijijatrijski poremećaji

Česte: depresija, depresivno raspoloženje

Manje česte: poremećaji spavanja

Poremećaji nervnog sistema

Vrlo česte: omaglica, glavobolja

Česte: presinkopa, sinkopa

Manje česte: parastezija

Poremećaji oka

Česte: poremećaj vida, smanjeno stvaranje suza (suho oko), iritacija oka

Srčani poremećaji

Vrlo česte: srčano zatajenje.

Česte: bradikardija, edem, hipervolemija, nakupljanje tečnosti.

Manje česte: atrioventrikularni blok, angina pektoris.

Vaskularni poremećaji

Vrlo česte: hipotenzija

Česte: ortostatska hipotenzija, smetnje periferne cirkulacije (hladni ekstremiteti, periferna vaskularna bolest, egzacerbacija intermitentne klaudikacije i Raynaudovog fenomena), hipertenzija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Česte: dispneja, edem pluća, astma u predisponiranih pacijenata

Rijetke: nazalna kongestija, simptomi slični gripi

Gastrointestinalni poremećaji

Česte: mučnina, proljev, povraćanje, dispepsija, abdominalna bol.

Manje česte: konstipacija.

Rijetke: suha usta.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetke: porast vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i gamaglutamiltransferaze (GGT).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje česte: kožne reakcije (npr. alergijski egzantem, urtikarija, pruritus, kožne lezije nalik na psorijazu i lichen planus), alopecija.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Česte: bol u ekstremitetima.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Česte: bubrežno zatajenje i abnormalnosti bubrežne funkcije u pacijenata s difuznom vaskularnom bolesti i/ili već postojećom bubrežnom insuficijencijom.

Rijetke: poremećaji mokrenja.

Vrlo rijetke: mokraćna inkontinencija u žena.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Manje česte: erektilna disfunkcija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo česte: astenija (umor)

Česte: edem, bol

(c) Opis selektiranih neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih reakcija ne ovisi o dozi s izuzetkom omaglice, smetnji vida (abnormalan vid) 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 često zabilježeni neželjeni događaj, u pacijenata s disfunkcijom lijeve komore nakon akutnog infarkta miokarda, koji su primali placebo (14,5%), tako i u onih liječenih s karvedilolom (15,4%).

Reverzibilno pogoršanje funkcije bubrega uočeno je u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca i niskim krvnim tlakom, ishemijskom bolešću srca, difuznom vaskularnom bolešću i/ili već postojećom bubrežnom insuficijencijom koji su liječeni karvedilolom (vidjeti dio 4.4.).

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

Sljedeći neželjeni događaji su identificirani tokom postmarketinške primjene karvedilola. Obzirom da su ovi događaji zabilježeni iz populacije nedefinirane veličine, nije uvijek moguće adekvatno procijeniti njihovu frekvenciju i/ili uspostaviti uzročnu povezanost sa primjenom lijeka.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Kao klasa lijekova, blokatori beta adrenergičkih receptora mogu latentni dijabetes učiniti manifestnim, manifestni dijabetes pogoršati, te inhibirati regulaciju glukoze u krvi.

Psijihijatrijski poremećaji

Karvedilol može izazvati halucinacije.

Srčani poremećaji

Zastoj sinusa može se pojaviti u predisponiranih bolesnika (npr. starijih bolesnika ili bolesnika s već postojećom bradikardijom, disfunkcijom sinusnog čvora ili atrioventrikularnim blokom).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Karvedilol može u žena dovesti do mokraćne inkontinencije, koja se povlači po prekidu terapije.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva 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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi

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

Liječenje

Pacijente treba pratiti na iznad naznačene znake i simptome a liječiti prema najboljoj procjeni nadležnog ljekara i u skladu sa standardnom praksom za pacijente koji su primljeni zbog predoziranja sa beta blokatorom (npr. atropin, transvenozni pejsing, glukagon, inhibitor fosfodiesteraze kao što je

amrinon ili milrinon, beta simpatomimetici).

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

U slučajevima teškog predoziranja sa simptomima šoka, opisanu suportivnu terapiju treba nastaviti dovoljno dugo, tj. do stabilizacije bolesnika, jer se može očekivati produljeno poluvrijeme eliminacije i preraspodjela karvedilola iz dubljih odjeljaka.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: Blokatori alfa i beta adrenergičkih receptora
ATK oznaka: C07AG02

Mehanizam djelovanja

Karvedilol, racemat dvaju enantiomera (R-karvedilol i S-karvedilol), blokator je alfa-adrenergičkih i beta-adrenergičkih receptora s višestrukim djelovanjem. Blokiranje beta-adrenergičkih receptora povezano je s S-enantiomerom i neselektivno je za beta1-adrenoceptore i beta2-adrenoceptore, dok oba enantiomera imaju ista svojstva blokiranja specifična za alfa1-adrenergičke receptore. U višim koncentracijama karvedilol također ima slabu do umjereno jaku aktivnost blokiranja kalcijevih kanala. Nema intrinzičnu simpatomimetičku aktivnost, a (kao i propranolol) ima svojstvo stabiliziranja membrane.

Farmakodinamički učinci

Karvedilol smanjuje periferni vaskularni otpor putem selektivne blokade alfa1-adrenoreceptora. Svojim učinkom beta-blokade karvedilol suprimira renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, čime smanjuje oslobađanje renina i retenciju tekućine čini rijetkom pojavom. Ublažava povećanje krvnog tlaka izazvano fenilefrinom, agonistom alfa1-adrenoreceptora, ali ne i povećanje krvnog tlaka izazvano angiotenzinom II. Blokiranje kalcijevih kanala karvedilola može povećati protok krvi u specifičnim vaskularnim slojevima kao što je kožna cirkulacija.

Karvedilol ima zaštitne učinke na organe, što je vjerojatno barem djelomice rezultat dodatnih svojstava izvan njegovog djelovanja blokade adrenergičkih receptora. Ima snažna antioksidativna svojstva povezana s oba enantiomera, hvata reaktivne kisikove radikale i ima antiproliferativne učinke na glatke mišićne stanice ljudskih krvnih žila.

Klinička efikasnost i sigurnost

Kliničke studije su pokazale da ravnoteža vazodilatacije i beta-blokade koju osigurava karvedilol rezultira sljedećim učincima:

Hipertenzija

U bolesnika s hipertenzijom, snižavanje krvnog tlaka nije povezano s istodobnim porastom ukupnog perifernog otpora, kao što je primijećeno kod čistih beta blokatora. Frekvencija srca je blago snižena. Istisni volumen ostaje nepromijenjen. Održani su protok krvi kroz bubrege te funkcija bubrega. Dokazano je da karvedilol održava udarni volumen i smanjuje ukupni periferni otpor, bez ugrožavanja opskrbe krvlju u različitim organima i vaskularnim slojevima, npr. bubrega, skeletnih mišića, podlaktica, nogu, kože, mozga ili karotidne arterije. Smanjena je učestalost hladnih ekstremiteta i ranog umora tijekom tjelesne aktivnosti.

Hipertenzivni bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Nekoliko otvorenih studija je pokazalo da je karvedilol učinkovit lijek u pacijenata sa bubrežnom hipertenzijom. Isto vrijedi i za pacijente sa hroničnim zatajenjem bubrega, kao i za pacijente na hemodijalizi ili nakon transplantacije bubrega. Karvedilol uzrokuje postepeno smanjenje krvnog pritiska u danima sa i bez dijalize, a učinci na smanjenje krvnog pritiska usporedivi su s onima koji su uočeni u pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega.

Stabilna angina pectoris

U bolesnika sa stabilnom anginom Coryol je iskazao antiishemijska (poboljšano ukupno vrijeme tjelovježbe, vrijeme do depresije ST-segmenta od 1 mm i vrijeme do nastupa angine) i antianginalna svojstva koja su održavana tijekom dugoročnog liječenja. Akutna hemodinamička ispitivanja su

pokazala da karvedilol smanjuje i opterećenje srca volumenom (predopterećenje ili „pre-load“) i opterećenje srca pritiskom (naknadno opterećenje ili „after-load“), uz posljedično poboljšanje sistoličke i dijasoličke funkcije lijeve klijetke, a bez bitnih promjena minutnog volumena srca (srčani output).

Coryol 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 zabilježeni povoljni efekti na serumske lipide, nakon šestomjesečne oralne terapije.

U dvije studije, karvedilol u dozi od 25 mg, dva puta na dan, uspoređivan je s drugim anti-anginalnim lijekovima, u pacijenata s hroničnim stabilnom anginom. Dozni režimi koji su bili izabrani, su oni koji se široko primjenjuju u kliničkoj praksi. Obadvije studije su bile imale dvostruko slijepi dizajn, s paralelnim grupama. Primarni cilj je bio totalno (ukupno) vrijeme vježbanja.

Broj izveštaja:	Doza	Broj pacijenata koji primaju karvedilol/lijek s kojim se upoređuje	Dužina tretmana
060	Verapamil (120 mg, tri puta na dan)	126/122	12 sedmica
061	Izosorbid dinitrat (ISDN) s.r. (40 mg, dva puta na dan)	93/94	12 sedmica

Rezultati obje studije su jasno pokazali da u odnosu na totalno vrijeme vježbanja, nakon 12 sedmica terapije i pri niskim nivoima lijekova u krvi, nije bilo statistički značajne razlike između tretiranih grupa. Međutim, omjeri rizika dobijeni putem modela Cox proporcionalnih hazarda, pokazali su trend u korist karvedilola, indicirajući da je u prosjeku karvedilol imao efikasnost 114% u odnosu na verapamil (90% CI: 85 - 152%), a 134% u odnosu na ISDN (90% CI: 96-185%). Ovo također vrijedi i za vrijeme do početka angine (time to angina-TTA) i vrijeme do depresije ST segmenta (time to ST segment depression-TST). Porast TET je bio oko 50 sekundi u svim grupama. Poboljšanja za TTA i TST su bila oko 30 sekundi, što je klinički relevantno.

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

Kronično zatajivanje srca

Karvedilol značajno smanjuje smrtnost i broj hospitalizacija te poboljšava simptome i funkciju lijeve klijetke u bolesnika s ishemijskim ili neishemijskim kroničnim zatajivanjem srca. Učinak karvedilola ovisi o dozi.

Kronično zatajenje srca u bolesnika s oštećenjem bubrega

Karvedilol smanjuje morbiditet i mortalitet u dijaliziranih bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom, kao i smrtnost od svih uzroka, kardiovaskularnu smrtnost i smrtnost od zatajenja srca ili prve hospitalizacije u bolesnika sa zatajenjem srca s blagom do umjerenom kroničnom bubrežnom bolešću koja nije ovisna o dijalizi. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja koja uključuju veliki broj bolesnika (>4000) sa slabom do umjerenom kroničnom bolešću bubrega potvrdila je da liječenje karvedilolom u bolesnika s disfunkcijom lijeve srčane klijetke sa ili bez simptomatskog zatajenja srca smanjuje pojavu svih slučajeva mortaliteta i povezanih slučajeva zatajenja srca.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost karvedilola u djece i adolescenata nije utvrđena zbog ograničenog broja i veličine studija. Dostupne studije usmjerene su na liječenje pedijatrijskog zatajivanja srca koje se razlikuje od bolesti u odraslih u pogledu karakteristika i etiologije. Zbog malog broja sudionika u usporedbi sa studijama na odraslima i općeg nedostatka optimalne sheme doziranja za djecu i adolescente, dostupni podaci nisu dostatni za utvrđivanje pedijatrijskog sigurnosnog profila karvedilola.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon oralne primjene kapsula od 25 mg zdravim ispitanicima, karvedilol se brzo apsorbirao s

maksimalnom koncentracijom u plazmi (C_{max}) od 21 µg/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 apsolutnom bioraspoloživosti od oko 25% u zdravih muških ispitanika. 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 efluksnog transportera P-glikoproteina. Uloga P-glikoproteina u raspoloživosti karvedilola je također potvrđena in vivo, u zdravih ispitanika. 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 izrazito lipofilan, vezivanje za proteine plazme približno 95%. Volumen distribucije je u rasponu između 1,5 i 2 L/kg i povećan je u pacijenata sa cirozom jetre.

Biotransformacija

U ljudi, karvedilol se intenzivno metabolizira u različite metabolite, koji se prvenstveno izlučuju putem žuči. U životinja je prikazana enterohepatična cirkulacija matične tvari. Demetilacija i hidroksilacija na fenolnom prstenu stvaraju tri metabolita s aktivnošću blokiranja beta-adrenergičkih receptora. Na temelju pretkliničkih studija, metabolit 4'-hidroksi-fenol približno je 13 puta jači od karvedilola za beta-blokadu. U usporedbi s karvedilolom, tri aktivna metabolita pokazuju slabo vazodilatacijsko djelovanje. U ljudi su koncentracije tri aktivna metabolita oko 10 puta niže od koncentracije matične tvari. Dva metabolita hidroksi-karbazola karvedilola iznimno su jaki antioksidansi, pokazujući 30 do 80 puta veću snagu 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 su pokazale 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, su pokazali 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 poluživot eliminacije oko 2,5 sata. Poluživot eliminacije 50 mg lijeka u kapsuli, uočen u istim osoba, bio je 6,5 sati, što zaista odgovara poluživotu apsorpcije iz kapsule. Nakon oralne primjene, ukupni klirens S- karvedilola je približno dva puta veći od ukupniog klirensa R- karvedilola.

Posebne skupine bolesnika

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

Djeca: Istraživanje kod djece pokazalo je da je klirens prilagođen težini značajno veći u poređenju sa odraslim osobama.

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

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

U bolesnika s hipertenzijom i bubrežnom insuficijencijom, površina ispod krivulje razina u plazmi-vrijeme, poluvrijeme eliminacije i maksimalna koncentracija u plazmi ne mijenjaju se značajno. Izlučivanje nepromijenjenog lijeka putem bubrega smanjuje se u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom; međutim promjene u farmakokinetičkim parametrima su skromne.

Karvedilol se ne eliminira tijekom dijalize jer ne prolazi dijaliznu membranu, vjerojatno zbog visokog vezanja na proteine plazme.

Zatajenje srca: u studiji u kojoj su učestvovala 24 Japanca 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 zatajenjem srca, u Japanskih pacijenata.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju posebnu opasnost za ljude na temelju uobičajenih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti pri ponovljenim dozama, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala.

Poremećaj fertiliteta

Kad su visoke doze karvedilola davane gravidnim štakorima (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 puta veća od maksimalne dnevne doze za ljude), uočeni su neželjeni učinci na trudnoću i plodnost (loše parenje, manje žutih tijela i manje implantata).

Teratogenost

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

Embriotoksičnost

Embriotoksičnost je uočena samo nakon primjene velikih doza u zečeva. Doze > 60 mg/kg (> 30 puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude) uzrokovale su kašnjenje u fizičkom rastu/razvoju potomaka. Došlo je do embriotoksičnosti (povećane smrtnosti nakon implantacije embrija), ali nije bilo deformacija u štakora i kunića pri dozama od 200 mg/kg odnosno 75 mg/kg (38-100 puta veće od maksimalne dnevne doze za ljude). Relevantnost ovih nalaza za ljude nije određena. Pored toga, ispitivanja na životinjama ukazuju da karvedilol prolazi placentarnu barijeru, pa na umu treba imati moguće posljedice alfa i beta blokade na humani fetus i novorođenče (vidjeti dio 4.6.).

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

saharoza
laktoza hidrat
povidon K25
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju.

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30 tableta od 6,25 mg, u kutiji.

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30 tableta od 12,5 mg, u kutiji.

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30 tableta od 25 mg, u kutiji.

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Način i mjesto izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

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

8501 Novo mesto, Republika Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o., Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A

Sarajevo, Bosna i Hercegovina

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

Coryol 30 x 6,25 mg tableta: 04-07.3-2-3514/25 od 22.12.2025.

Coryol 30 x 12,5 mg tableta: 04-07.3-2-3515/25 od 22.12.2025.

Coryol 30 x 25 mg tableta: 04-07.3-2-3516/25 od 22.12.2025.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA : 22.12.2025.