

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

CORONIS

6.25 mg

tableta

karvedilol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 6.25 mg karvedilola

Svaka tableta sadrži 61.30 mg laktoze (u obliku monohidratne laktoze), i 12mg saharoze.

Za popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Svijetlo žuta do bijela, okrugla tableta, urezana s jedne strane.

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.

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

Odrasli

Preporučena doza za započinjanje terapije je 3,125 mg dva puta dnevno kroz dvije sedmice. Ukoliko pacijent 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 pacijent podnosi.

Maksimalna preporučena dnevna doza za sve pacijente sa ozbiljnim kongestivnim zatajenjem srca i pacijente sa blagim do umjerenim kongestivnim zatajenjem srca tjelesne mase manje od 85 kg je 25 mg dva puta dnevno. Za pacijente sa blagim do umjerenim kongestivnim zatajenjem srca tjelesne mase iznad 85kg, maksimalna preporučena dnevna doza je 50 mg dva puta dnevno.

Prije svakog povećanja doze, pacijenta 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 lijekom CORONIS. U ovakvim slučajevima, sve dok se ne stabiliziraju simptomi pogoršanja zatajenja srca ili vazodilatacije, ne treba povećavati dozu lijeka CORONIS.

Ukoliko je liječenje karvedilolom bilo prekinuto duže od jedne sedmice, liječenje treba ponovno započeti sa nižom dozom (dva puta dnevno), te postepeno povećavati prema ranije navedenim smjernicama.

Ukoliko je liječenje karvedilolom bilo prekinuto duže od dvije sedmice, liječenje treba ponovno započeti

dozom od 3,125 mg dva puta dnevno, te postepeno povećavati prema ranije navedenim smjernicama.

Starije osobe

Preporučuju se iste doze kao i u odraslih pacijenata.

Hipertenzija

Odrasli

Preporučena doza za započinjanje terapije je 12,5 mg jednom dnevno tokom 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).

Dodatni podaci o posebnim populacijama

Kao i kod ostalih beta blokatora, liječenje ne treba prekidati naglo; potrebno je postepeno smanjenje u sedmičnim intervalima, posebno kod pacijenata sa istovremenom koronarnom bolešću srca.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički podaci i kliničke studije kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (uključujući i zatajenje bubrega) ukazuju da je potrebno prilagođavanje doze u slučaju umjerenog do ozbiljnog oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4. i 5.2)

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost primjene karvedilola kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

CORONIS tablete su namijenjene samo za oralnu primjenu.

Tablete treba uzimati sa tečnošću.

Kod kongestivnog zatajenja srca, pacijenti bi trebali tablete 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 navedenu u dijelu 6.1.
- Nestabilno/dekompenzirano zatajenje srca koje zahtijeva intravenski inotropni tretman.
- Klinički manifestna poremećena funkcija jetre.

Kao i kod drugih beta blokatora:

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

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

CORONIS 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 pacijenata 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 reverzibilno pogoršanje funkcije bubrega uz terapiju karvedilolom. Kod pacijenata sa hroničnim zatajenjem srca i navedenim rizičnim faktorima, treba pratiti funkciju bubrega tokom povećanja doze CORONIS-a, te prekinuti terapiju ili smanjiti dozu ukoliko dođe do pogoršanja zatajenja bubrega.

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

Dijabetes: Treba biti oprezan pri primjeni CORONIS-a kod pacijenata sa dijabetesom, jer to može biti povezano s pogoršanjem kontrole glukoze u krvi ili može doći do maskiranja ili ublažavanja prvih simptoma akutne hipoglikemije. Kod pacijenata 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 kod pacijenata sa dijabetesom u kojih se uvodi ili povećava doza CORONIS-a (vidjeti dio 4.5).

Periferna vaskularna bolest i Raynaudov fenomen: Kod pacijenata sa perifernom vaskularnom bolesti (npr. Raynaudov fenomen) CORONIS treba koristiti s oprezom jer beta blokatori mogu izazvati ili pogoršati simptome arterijske insuficijencije.

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

Bradikardija: CORONIS može dovesti do bradikardije. Ukoliko puls pacijenta padne ispod 55 otkucaja u minuti, dozu CORONIS-a treba smanjiti.

Preosjetljivost: Treba biti oprezan pri primjeni CORONIS-a kod pacijenata sa anamnezom ozbiljnih reakcija preosjetljivosti te pacijenata kod kojih se provodi desenzibilizacijska terapija jer beta blokatori mogu povećati, kako osjetljivost prema alergenima, tako i ozbiljnost reakcija preosjetljivosti.

Teške kutane neželjene reakcije (eng. Severe cutaneous adverse reactions, SCARs): Tokom liječenja s CORONIS-om, zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi teških kutanih neželjenih reakcija kao što su: toksična epidermalna nekroliza (TEN) i Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) (vidjeti dio 4.8). Primjena karvedilola treba biti permanentno prekinuta u pacijenata koji iskuse teške kutane neželjene reakcije koje se vjerovatno mogu pripisati CORONIS-u.

Psorijaza: Pacijentima sa anamnezom psorijaze povezane sa liječenjem beta blokatorima, CORONIS treba dati samo nakon pažljive procjene koristi u odnosu na rizik.

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

Feokromocitom: Kod pacijenata sa 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 CORONIS-a kod pacijenata kod kojih se sumnja na feokromocitom.

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

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

Sindrom obustave: Iako angina nije prijavljena prilikom prestanka liječenja, prestanak liječenja treba biti postepen (kroz dvije sedmice), osobito kod pacijenata sa ishemijskom bolesti srca, budući da CORONIS ima beta blokatorsku aktivnost.

CORONIS sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek. CORONIS sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltaza insuficijencijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije:

Učinak karvedilola 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 oralno primijenjenom ciklosporinu 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 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. Postoje dokazi da je CYP3A4 uključen u metabolizam karvedilola. Kako je takrolimus supstrat P-glikoproteina i CYP3A4, na njegovu farmakokinetiku može uticati karvedilol putem ovih mehanizama interakcije.

Učinak drugih lijekova i supstanci na farmakokinetiku karvedilola

Inhibitori kao i induktori CYP2D6 i CYP2C9 mogu stereoselektivno uticati na sistemski i/ili presistemski metabolizam karvedilola, što dovodi do povećane ili smanjene plazma koncentracije R- i S-karvedilola (vidjeti dio 5.2). Neki primjeri ovoga, uočeni u pacijenata ili u zdravih subjekata, navedeni su u nastavku teksta, ali popis nije konačan.

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 2.2 puta 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.

Fluoksetin i paroksetin: U randomiziranoj, unakrsnoj studiji kod 10 pacijenata sa srčanim zatajenjem, istovremena primjena sa fluoksetinom, jakim inhibitorom CYP2D6, rezultirala je stereoselektivnom inhibicijom metabolizma karvedilola sa 77%-tnim 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 konzumiranje alkohola dovodi do akutnog hipotenzivnog efekta što može povećati redukciju krvnog pritiska uzrokovanu karvedilolom. Budući da je karvedilol rastvorljiv u etanolu, prisustvo alkohola može uticati na brzinu i/ili obim intestinalne apsorpcije karvedilola. Takođe, karvedilol se dijelom metabolizira preko CYP2E1, za koji se zna da može biti induciran i inhibiran alkoholom.

Sok od grejpfruta: Konzumacija 300 ml soka od grejpfruta dovodi do povećanja AUC karvedilola 1.2 puta u odnosu na vodu. Iako klinički značaj nije jasan, pacijenti trebaju izbjegavati istovremeni unos soka od grejpfruta, barem do uspostavljanja stabilnog odnosa doza-odgovor.

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 kod pacijenata 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 monoaminooksidaze) 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 antiaritmikima, 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).

NSAIL: Istovremena primjena nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) 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. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućeg kliničkog iskustva s karvedilolom kod trudnica.

Studije na životinjama su pokazale djelovanja na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod, reproduktivnu toksičnost, 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 beta blokatora, posebno lipofilne supstanceće prolaziti u majčino mlijeko, mada u promjenjivom obimu. Zbog toga, tokom primjene karvedilola ne preporučuje se dojenje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada 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. Neželjena djelovanja

(a) Sažetak sigurnosnog profila

Učestalost neželjenih djelovanja nije ovisna o dozi osim za vrtoglavicu, poremećaje vida i bradikardiju.

(b) Tabela prikaz neželjenih djelovanja

Rizik od većine neželjenih djelovanja povezanih sa karvedilolom je sličan za sve indikacije. Izuzeci su opisani u pododjeljku (c).

Sljedeća neželjena djelovanja (npr. Iz kliničkih studija, sigurnosnih studija nakon stavljanja u promet ili spontanog prijavljivanja) su zabilježena za vrijeme primjene karvedilola:

Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi:

Vrlo česta $\geq 1/10$

Česta $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje česta $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

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

Vrlo rijetka $< 1/10000$

Tabela 1. Neželjena djelovanja

Klasa organskih sistema	Neželjeno djelovanje	Učestalost
Infekcije i infestacije	Pneumonija	Česta
	Bronhitis	Česta
	Infekcije gornjeg respiratornog trakta	Česta
	Infekcije urinarnog trakta	Česta
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Anemija	Česta
	Trombocitopenija	Rijetka
	Leukopenija	Vrlo rijetka
Poremećaji imunog sistema	Hipersenzitivnost (alergijska reakcija)	Vrlo rijetka
Poremećaji metabolizma i prehrane	Povećanje tjelesne težine	Česta
	Hiperholesterolemija	Česta
	Poremećaj kontrole glukoze u krvi (hiperglikemija, hipoglikemija) u pacijenata s već postojećim dijabetesom	Česta
Psihijatrijski poremećaji	Depresija, depresivno raspoloženje	Česta
	Poremećaji spavanja	Manje česta
Poremećaji nervnog sistema	Omaglica	Vrlo česta
	Glavobolja	Vrlo česta
	Sinkopa, presinkopa	Česta
	Parestezija	Manje česta
Poremećaji oka	Poremećaj vida	Česta
	Smanjeno stvaranje suza (suho oko),	Česta
	Iritacija oka	Česta
Srčani poremećaji	Srčano zatajenje	Vrlo česta
	Bradikardija	Česta
	Hipervolemija (Nakupljanje tečnosti)	Česta
	Edem	Česta
	Atrioventrikularni blok	Manje česta
	Angina pectoris	Manje česta
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija	Vrlo česta
	Ortostatska hipotenzija	Česta
	Smetnje periferne cirkulacije (hladni ekstremiteti, periferna vaskularna bolest,	Česta

	egzacerbacija intermitentne klaudikacije i Raynaudov fenomen)	
	Hipertenzija	Česta
Respiratorni, torakalni i poremećaji medijastinuma	Dispneja	Česta
	Edem pluća	Česta
	Astma kod predisponiranih pacijenata	Česta
	Nazalna kongestija, simptomi slični gripi	Rijetka
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Česta
	Dijareja	Česta
	Povraćanje	Česta
	Dispepsija	Česta
	Abdominalni bol	Česta
	Zatvor	Manje česta
	Suha usta	Rijetka
Poremećaji jetre i žuči	Povećanje alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i gama-glutamilttransferaze (GGT)	Vrlo rijetka
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kožne reakcije (npr. alergijski egzantem, dermatitis, urtikarija, pruritus, kožne lezije nalik na psorijazu i lichen planus), alopecija	Manje česta
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bolovi u ekstremitetima	Česta
Renalni i urinarni poremećaji	Bubrežno zatajenje i abnormalnosti bubrežne funkcije u pacijenata s difuznom vaskularnom bolesti i/ili već postojećom bubrežnom insuficijencijom.	Česta
	Poremećaji mokrenja	Rijetka
	Urinarna inkontinencija kod žena	Vrlo rijetka
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Eretilna disfunkcija	Manje česta
Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene	Astenija (umor)	Vrlo česta
	Edem	Česta
	Bol	Česta

(c) Opis selektiranih neželjenih djelovanja

Učestalost neželjenih djelovanja 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 zabilježen 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%).

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).

Sljedeća neželjena djelovanja su identificirana tokom postmarketinške primjene karvedilola. Obzirom da su ova neželjena djelovanja zabilježena 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.

Psihijatrijski poremećaji

Karvedilol može uzrokovati halucinacije.

Srčani poremećaji

Kod predisponiranih pacijenata se može javiti sinusni arest (npr. stariji pacijenti ili pacijenti sa već postojećom bradikardijom, disfunkcijom sinusnog čvora ili atrioventikularnim blokom).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Hiperhidroza

Renalni i urinarni poremećaji

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

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije 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 neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno 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 neželjenu reakciju 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 znakovi:

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.

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. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Karvedilol, racemična smjesa dva enantiomera (R- i S- karvedilola), ispoljava višestruko djelovanje, kao blokator alfa- i beta-adrenergičnih receptora. Blokada beta adrenergičkih receptora je povezana sa S-enantiomerom i neselektivna je za beta₁ i beta₂ adrenoreceptora, dok oba enantiomera specifično blokiraju alfa₁ adrenergičke receptore. Pri višim koncentracijama, karvedilol ispoljava slabu do umjerenu blokadu kalcijumovih kanala. Ne posjeduje intrinzičku simpatomimetičku aktivnost i (poput propranolola) ispoljava svojstva stabilizacije membrane.

Farmakodinamički efekti

Karvedilol smanjuje periferni vaskularni otpor selektivnom blokadom alfa₁ adrenoreceptora. Svojom beta blokirajućom aktivnošću, karvedilol dovodi do supresije renin-angiotenzin-aldosteron sistema, smanjujući otpuštanje renina, zbog čega rijetko dolazi do retencije tekućine.

Smanjuje povećanje krvnog pritiska indukovano fenilefrinom (agonistom alfa₁ adrenoreceptora) ali ne indukovano angiotenzinom II. Aktivnost blokade kalcijumovih kanala karvedilola može povećati protok krvi u specifičnim vaskularnim regijama, poput kutane cirkulacije.

Pored blokade adrenergičkih receptora, kar, karvedilol posjeduje i organoprotektivno djelovanje koje je vjerovatno rezultat drugih svojstava. Ispoljava izraženo antioksidativno djelovanje povezano sa oba enantiomera, veže reaktivne kisikove radikale i ima antiproliferativno djelovanje na humane vaskularne glatke mišićne ćelije.

Karvedilol nema neželjenih djelovanja na lipidni profil.

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 kod hipertenzivnih pacijenata, beta blokadom i alfa₁ posredovanom vazodilatacijom bez istovremenog povećanja ukupnog perifernog otpora, što je primijećeno kod lijekova koji imaju djelovanje samo na beta adrenergičke receptore. Frekvencija srca je blago snižena. Održan je protok krvi kroz bubrege i funkcija bubrega. Pokazalo se da karvedilol održava udarni volumen i smanjuje ukupni periferni otpor, bez ugrožavanja snabdjevenosti krvlju pojedinih organa i vaskularnih regija (npr bubrezi, skeletni mišići, udovi, koža, mozak ili karotidna arterija). Smanjena je incidenca pojave hladnih ekstremiteta i brzog umora tokom fizičke aktivnosti.

Hipertenzivni pacijenti sa renalnim poremećajima

Nekoliko otvorenih studija je pokazalo da je karvedilol efikasan kod pacijenata sa renalnom hipertenzijom, hroničnim renalnim zatajenjem, pacijenata koji su na hemodijalizi ili nakon renalne transplantacije. Karvedilol uzrokuje postepeno smanjenje krvnog pritiska u danima sa i bez dijalize, a učinci na smanjenje krvnog pritiska usporedivi su sa onima koji su uočeni kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega.

Hronično zatajenje srca

Karvedilol značajno smanjuje mortalitet i hospitalizaciju i poboljšava simptome i funkciju lijevog ventrikula kod pacijenata sa ishemijskim ili ne-ishemijskim hroničnim zatajenjem srca. Efekat karvedilola je dozno-ovisan.

Pacijenti sa hroničnim zatajenjem srca i renalnim poremećajem

Karvedilol smanjuje morbiditet i mortalitet u dijaliznih pacijenata s dilatacijskom kardiomiopatijom, kao i mortalitetom svih uzroka, kardiovaskularni mortalitet i mortalitet usljed srčanog zatajenja ili prve hospitalizacije kod pacijenata sa zatajenjem srca sa blagom do umjerenom bolešću bubrega neovisnoj o dijalizi. Meta-analiza placebo kontroliranih kliničkih istraživanja koja je uključivala veliki broj pacijenata (>4000) sa blagom do umjerenom hroničnom bolesti bubrega, daje potporu stavu da je liječenje s karvedilolom uspješno u pacijenata sa disfunkcijom lijevog ventrikula sa ili bez simptoma zatajenja srca, u redukciji stepena mortaliteta svih uzroka kao i događaja u povezanosti sa zatajenjem srca.

Pedijatrijska populacija

Nije ustanovljena sigurnost i efikasnost karvedilola kod djece i adolescenata usljed ograničenog broja i veličine studija. Dostupne studije se fokusiraju na tretman zatajenja srca kod pedijatrijske populacije, a koje se razlikuje od bolesti u odraslih u pogledu karakteristika i etiologije. Usljed malog broja učesnika u poređenju sa studijama u odraslih, i općenito nedostatka optimalne šeme doziranja za djecu i adolescente, dostupni podaci nisu dovoljni kako bi se ustanovio sigurnosni profil karvedilola u ovoj populaciji.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene kapsula od 25 mg zdravim ispitanicima, karvedilol se brzo apsorbovao s maksimalnom koncentracijom u plazmi (C_{max}) 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 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 je 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 jetri putem oksidacije i konjugacije u različite metabolite, koji se prvenstveno izlučuju putem žuči. Enterohepatička cirkulacija nepromijenjenog karvedilola je pokazana kod životinja.

Demetilacija i hidroksilacija na fenolnom prstenu daju tri metabolita sa aktivnošću blokiranja beta-adrenergičkih receptora. Na osnovu prekliničkih studija, 4'-hidroksi-fenol metabolit je 13 puta potentniji beta blokator u odnosu na karvedilol. U poređenju sa karvedilolom, tri aktivna metabolita ispoljavaju slabu vazodilatacijsku aktivnost. Kod ljudi su koncentracije tri aktivna metabolita oko 10 puta niže od koncentracija karvedilola. Dva hidroksikarbazol metabolita karvedilola su izrazito potentni aktioksidanci, koji pokazuju 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 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 istih 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 ukupnog klirensa R- karvedilola.

Posebne populacije

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

Pedijatrijska populacija: Kod djece i adolescenata klirens prilagođen tjelesnoj težini je značajno veći u odnosu na odrasle.

Jetreno zatajenje: u studiji s pacijentima oboljelim od ciroze jetre, bioraspodjelivost 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.

Kod pacijenata sa hipertenzijom i renalnom insuficijencijom, AUC, poluživot eliminacije i C_{max} se značajno ne mijenjaju. Renalna eliminacija nepromijenjenog lijeka opada kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom; međutim, promjene u farmakokinetičkim parametrima su umjerene.

Karvedilol se ne eliminira dijalizom jer ne prolazi dijaliznu membranu, vjerovatno zbog izraženog vezanja za 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 ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala.

Poremećaj plodnosti

Primjena toksičnih doza ($\geq 200\text{mg/kg}$, ≥ 100 puta maksimalna preporučena doza za ljude) rezultirala je poremećajem plodnosti kod odraslih ženki štakora (slabo parenje, manji broj žutih tijela, i manje implantacija).

Teratogenost

Na temelju studija na životinjama nema dokaza da karvedilol ima bilo kakva teratogena djelovanja

Embriotoksičnost

Embriotoksičnost je uočena samo nakon primjene velikih doza u zečeva. Doze veće od 60mg/kg (>30 puta puta maksimalna preporučena doza za ljude) su uzrokovale odgođen fizički rast/razvoj potomstva. Pri dozama od 200mg/kg i 75mg/kg , respektivno (38 do 100 puta maksimalna preporučena doza za ljude) primijećena je embriotoksičnost (povećana smrtnost nakon implantacije), ali ne i malformacije kod štakora i zečeva. Značaj ovog istraživanja za ljude nije jasan. Dodatno, studije na životinjama su pokazale da karvedilol prolazi placentalnu barijeru, i stoga treba imati na umu moguće posljedice alfa i beta blokade kod humanih fetusa i neonatusa.

Dakle, efekti u nekliničkim istraživanjima su primijećeni samo pri izloženostima za koje se smatra da su dovoljno veće od maksimalne izloženosti kod ljudi, što ukazuje na manji značaj za kliničku primjenu (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Laktoza monohidrat, saharoza, povidon K-25, krosповidon XL, koloidni anhidratni silika (Aerosil 200), magnezij stearat, žuti željezo oksid, prečišćena voda.

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju, zaštićeno od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja

28 tableta je pakovano u Al/PVC/PVDC blistere u kutiji (2 blistera po 14 tableta), sa uputstvom za upotrebu

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

Nema posebnih zahtjeva

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Proizvođač (administrativno sjedište)

Bilim Ilac Sanayii Ve Ticaret A.S.
Kaptanpasa Mahallesi, Zincirlikuyu Cad. No: 184
34440 Beyoglu - Istanbul/ Turska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Bilim Ilac Sanayi Ve Ticaret A.S.

Gebze Organize Sanayi Bolgesi
1900 sokak, No:1904
41480 Gebze-Kocaeli, Turska

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

„TUZLA-FARM“ d.o.o. Tuzla
Rudarska 71, 75 000 Tuzla
Bosna i Hercegovina

8. **BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
04-07.3-2-6786/23 od 31.07.2024.
9. **DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**
31.07.2024. godine