

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

CARVETREND®

CARVETREND® tablete 3.125 mg

CARVETREND® tablete 6.25 mg

CARVETREND® tablete 12.5 mg

CARVETREND® tablete 25 mg

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 3.125 mg, 6.25 mg, 12.5 mg ili 25 mg karvedilola.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

CARVETREND® tablete 3.125 mg su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete sa utisnutim CA3 s jedne strane.

CARVETREND® tablete 6.25 mg su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete sa utisnutim CA6 s jedne strane.

CARVETREND® tablete 12.5 mg su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete sa utisnutim CA12 s jedne strane.

CARVETREND® tablete 25 mg su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete sa utisnutim CA25 s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hipertenzija

Karvedilol se koristi za liječenje esencijalne hipertenzije.

Angina pectoris

Karvedilol je indiciran u profilaktičkom liječenju stabilne angine pectoris.

Simptomatsko kongestivno zatajenje srca

Karvedilol je indiciran za liječenje simptomatskog kongestivnog zatajenja srca (New York Heart Association (NYHA) II i III razreda) kao dodatak standardnom liječenju npr. ACE inhibitorima, diureticima, digoksinu. U toj indikaciji primjena karvedilola dovodi do poboljšanja bolesnikovog stanja i usporavanja progresije bolesti.

Bolesnici sa simptomatskim kongestivnim zatajenjem srca NYHA II razreda imaju blago ograničenje tjelesne aktivnosti. U mirovanju nemaju simptoma, ali pri uobičajenim fizičkim aktivnostima osjećaju slabost, palpitacije i dispneju.

Bolesnici sa simptomatskim kongestivnim zatajenjem srca NYHA III razreda imaju značajno ograničenje tjelesne aktivnosti. U mirovanju nemaju simptoma, ali pri manje nego što su uobičajene fizičke aktivnosti osjećaju slabost, palpitacije i dispneju.

Zbog nedostatka iskustva, karvedilol se ne smije dati bolesnicima sa teškim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA IV razred) (*vidi Kontraindikacije*).

4.2 Doziranje i način primjene

Tablete treba uzimati s tekućinom. Bolesnici s kongestivnim srčanim zatajenjem karvedilol trebaju uzimati s hranom.

Hipertenzija

Preporučuje se doziranje jednom dnevno.

Odrasli:

Preporučena doza za započinjanje liječenja je 12.5 mg jednom dnevno tokom prva dva dana. Nakon toga, preporučuje se doza 25 mg karvedilola jednom dnevno. Iako je to zadovoljavajuća doza u većine bolesnika, ukoliko je potrebno, dozu je moguće postupno povećavati u intervalima od dvije sedmice do preporučene maksimalne dnevne doze od 50 mg. Ta se doza može uzeti odjednom ili podijeliti u dvije pojedinačne doze od 25 mg.

Starije osobe:

Preporučena početna doza iznosi 12.5 mg jednom na dan. U slučaju izostanka učinka, doza se može prilagođavati u intervalima od najmanje dvije sedmice do maksimalne preporučene dnevne doze od 50 mg, uzete u jednoj ili u dvije pojedinačne doze.

Djeca

Učinkovitost i neškodljivost karvedilola kod djece mlađe od 18 godina nije utvrđena.

Angina pectoris

Odrasli:

Preporučena početna doza je 12,5 mg dva puta dnevno, tokom prva dva dana. Nakon toga, preporučena doza je 25 mg dva puta dnevno. U slučaju potrebe doza se može postupno povećavati u razmacima od najmanje dvije sedmice, sve do maksimalne preporučene dnevne doze od 100 mg, koja se primjenjuje podijeljena u dvije pojedinačne doze.

Starije osobe:

Preporučena maksimalna dnevna doza je 50 mg, podijeljena u dvije doze.

Djeca

Učinkovitost i neškodljivost karvedilola kod djece mlađe od 18 godina nije utvrđena.

Simptomatsko kongestivno zatajenje srca

Početak liječenja karvedilolom u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem i prilagođavanje do optimalne doze treba provoditi pod nadzorom ljekara.

Prije početka titriranja doze mora se procijeniti stanje bolesnika od strane ljekara koji ima iskustva u liječenju srčanog zatajenja. Kliničko stanje bolesnika mora biti stabilno. Doza karvedilola se ne smije povećavati kod bolesnika kojima se pogoršava srčano zatajenje ili pokazuju znakove dekompezacije i nestabilnog kroničnog srčanog zatajenja.

Doziranje mora biti prilagođeno osobnim potrebama bolesnika. Klinički status bolesnika treba promatrati 2-3 sata nakon početka liječenja, te nakon svakog povećanja doze za vrijeme prilagođavanja doze.

Kod bolesnika, koji primaju diuretike i /ili digoksin i /ili ACE inhibitor, doze tih lijekova moraju biti ustaljene prije započinjanja liječenja karvedilolom.

Odrasli:

Preporučena doza za početak liječenja karvedilolom je 3.125 mg dva puta dnevno tokom dvije sedmice. Ukoliko bolesnik dobro podnosi navedenu dozu, ona se može postupno povećavati, u vremenu ne kraćem od dvije sedmice, na 6.25 mg dva puta dnevno, slijedi 12.5 mg dva puta dnevno, te nakon toga 25 mg dva puta dnevno. Dozu treba povećavati do najviše doze koju bolesnik podnosi.

Preporučena maksimalna dnevna doza je 25 mg dva puta dnevno u bolesnika tjelesne težine do 85 kg odnosno 50 mg dva puta dnevno kod bolesnika tjelesne težine veće od 85 kg.

Za vrijeme prilagođavanja doze kod bolesnika sa sistoličkim krvnim pritisakom <100mmHg može doći do pogoršanja bubrežne i/ili srčane funkcije. Stoga, prije svakog povećanja doze ljekar treba provjeriti bubrežnu funkciju, znakove pogoršanja srčanog zatajenja ili znakove vazodilatacije. Prolazno pogoršanje srčanog zatajenja, vazodilataciju ili retenciju tekućine moguće je liječiti prilagođivanjem doze diuretika ili ACE inhibitora, te mijenjajući dozu karvedilola ili privremenim prekidom liječenja karvedilolom. U takvim se okolnostima, doza karvedilola ne smije povećavati sve dok se ne stabiliziraju znakovi srčanog zatajenja i vazodilatacije. Ukoliko je prekid liječenja karvedilolom trajao duže od dvije sedmice, preporučuje se nastaviti liječenje karvedilolom u dozi od 3.125 mg dva puta dnevno, te prilagođavati dozu kako je gore navedeno.

Starije osobe

Doziranje jednako kao i za odrasle.

Djeca

Učinkovitost i neškodljivost karvedilola u djece mlađe od 18 godina nije utvrđena.

Bolesnici s poremećenom funkcijom jetre

Karvedilol je kontraindiciran u bolesnika s poremećenom funkcijom jetre (*vidi Kontraindikacije i Farmakokinetska svojstva*).

Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu dok je god sistolički pritisak iznad 100 mm Hg (*vidi Posebna upozorenja i Farmakokinetska svojstva*).

4.3. Kontraindikacije

Karvedilol je kontraindiciran kod bolesnika sa:

- Kongestivnim zatajenjem srca NYHA IV razred koji zahtijevaju intravensko inotropno liječenje
- Kronična opstruktivna plućna bolest sa bronhalnom opstrukcijom (*vidi poglavlje 4.4*)
- Preosjetljivošću na karvedilol ili bilo koji sastojak tableta
- Jetrenom disfunkcijom
- Anamnezom bronhospazma ili astme

- Drugim i trećim stupnjem A-V bloka (osim ako bolesnik ima pacemaker)
- Teškom bradikardijom (<50 otkucaja)
- Kardiogenim šokom, sindromom bolesnog sinusa (uključujući sinus-atrijski blok)
- Teškom hipotenzijom (sistolički pritisak < 85 mm Hg)
- Metaboličkom acidozom
- Feokromocitom (osim ako nije adekvatno kontroliran s alfa-blokatorima)
- Teškim poremećajima periferne arterijske cirkulacije
- Istovremenom intravenskom primjenom verapamila ili diltiazema (vidi poglavlje 4.5)

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

U osnovi, karvedilol se treba davati kao dodatno liječenje bolesnicima koji se već liječe s diureticima, ACE inhibitorima, digitalisom ili vazodilatatorima. Karvedilol se uvodi u liječenje ako je bolesnik stabilan na već postojećoj terapiji najmanje 4 sedmice. Dekompenzirani bolesnici se moraju kompenzirati. Bolesnici s teškim srčanim zatajenjem, nedostatkom soli i tekućine, stariji ili oni s niskim vrijednostima krvnog pritiska trebaju se pratiti 2 sata nakon prve doze ili nakon povećanje doze a zbog mogućnosti pojave hipotenzije. Hipotenzija zbog pojave vazodilatacije se liječi primarno smanjenjem doze diuretika. Ako su simptomi i dalje prisutni, može se smanjiti doza bilo kojeg ACE inhibitora. Ako je potrebno, doza karvedilola se može smanjiti ili privremeno prekinuti. Doza karvedilola se ne smije povećavati prije nego što se simptomi nastali zbog pogoršanja srčanog zatajenja ili vazodilatacije ne stave pod kontrolu.

Kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca koji imaju niski krvni pritisak (sistolički pritisak <100mmHg), ishemičku bolest srca i difuznu vaskularnu bolest i/ili posljedičnu insuficijenciju bubrega, pri terapiji karvedilolom uočeno je reverzibilno pogoršanje funkcije bubrega. Kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca i spomenutim faktorima rizika, tokom prilagođavanja na veću dozu karvedilola valja kontrolirati funkciju bubrega, te u slučaju pogoršanja funkcije bubrega valja prekinuti uzimanje lijeka ili smanjiti njegovu dozu.

Kod hipertenzivnih bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca koji uzimaju digitalis, diuretike i/ili ACE inhibitore, karvedilol tablete se moraju davati s oprezom, budući da i digitalis i karvedilol usporavaju AV provodljivost.

Bolesnici sa kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, koji ne uzimaju oralne ili inhalacijske oblike lijekova ne smiju uzimati karvedilol sve dok moguća korist ne premaši potencijalni rizik.

Ako se karvedilol daje takvim bolesnicima, potrebno ih je pratiti na početku liječenja kao i tokom titracije doze. Ako se pojave znakovi bronhalne opstrukcije, liječenje se prekida.

Karvedilol može prikriti simptome i znakove akutne hipoglikemije. Oštećeni metabolizam glukoze se može povremeno javiti kod bolesnika koji istovremeno imaju dijabetes melitus i srčano zatajenje a uzimaju karvedilol. Stoga je potrebno pažljivo praćenje bolesnika s dijabetesom melitusom koji uzimaju karvedilol, te po potrebi prilagoditi antidijabetičku terapiju (vidi poglavlje 4.5).

Bolesnike koji koriste kontaktne leće valja upozoriti na mogućnost smanjenog lučenja suza.

Primjena karvedilol tableta ne smije se naglo prekinuti, naročito u bolesnika koji boluju od ishemičke bolesti srca. Kod spomenutih bolesnika terapiju karvedilolom valja prekinuti postupno (tokom 1-2 sedmice) smanjujući dnevnu dozu na polovicu svaka tri dana. Ako je potrebno, istovremeno se može ordinirati zamjenska terapija zbog prevencije pogoršanja angine pektoris.

Kod bolesnika s perifernim vaskularnim bolestima karvedilol tablete valja primjenjivati s oprezom, budući da beta-blokatori mogu dovesti do pojave ili pogoršanja simptoma arterijske insuficijencije.

Međutim, pošto karvedilol ima također i svojstva alfa-blokatora ti učinci se u velikoj mjeri poništavaju.

Kod bolesnika s poremećajima periferne cirkulacije (Raynaud-ov fenomen) može doći do pogoršanja simptoma.

Karvedilol, poput drugih beta-blokatora, može prikriti simptome tireotoksikoze.

Beta blokatori smanjuju rizik od aritmija u anesteziji, ipak rizik od hipotenzije može biti povećan. Potreban je oprez prilikom anestezije i istodobne terapije s karvedilolom. Novije studije pokazuju korisne učinke karvedilola u prevenciji perioperativnog morbiditeta i smanjenju incidencije kardiovaskularnih komplikacija.

Karvedilol može uzrokovati bradikardiju. Kada se broj otkucaja smanji ispod 55 u minuti, dozu karvedilola valja smanjiti.

Oprez je potreban kod bolesnika s teškim reakcijama preosjetljivosti u anamnezi, kao i u bolesnika koji su na terapiji hiposenzibilizacije, budući da beta-blokatori mogu pojačati osjetljivost na alergene i težinu anafilaktičkih reakcija.

Kod bolesnika s psorijazom povezanom s terapijom beta-blokatorima prije primjene karvedilola valja razmotriti odnos rizika i koristi.

Bolesnicima koji istodobno uzimaju blokatore kalcijских kanala tipa verapamila ili diltiazema, odnosno druge antiaritmike, potrebno je pažljivo kontrolirati EKG i krvni pritisak. Istovremeno intravensko uzimanje treba izbjegavati. (vidi poglavlje 4.5).

Cimetidin se treba davati s oprezom bolesnicima koji uzimaju karvedilol zbog mogućnosti pojačanog učinka karvedilola (vidi poglavlje 4.5).

Bolesnicima s feokromocitomom, prije primjene bilo kojeg beta-blokatora, valja dati neki alfa-blokator. Iako karvedilol ispoljava i alfa- i beta- blokirajuća svojstva, nema iskustva s njegovom primjenom u takvom slučaju. Stoga je potreban oprez pri primjeni karvedilol tableta kod bolesnika za koje se sumnja da imaju feokromocitom.

Bolesnici koji su poznati po slabom metabolizmu debrisoquina se trebaju pažljivo pratiti tokom početka liječenja.

Postoje ograničena klinička iskustva koja govore da se karvedilol ne smije davati bolesnicima sa labilnom ili sekundarnom hipertenzijom., ortostazom, akutnom upalnom bolesti srca, hemodinamski značajnom opstrukcijom srčanih (krvožilnih) valvula, poodmaklom stanju periferne arterijske bolesti, istovremenom terapijom α 1- i α 2- agonistima.

Zbog njegovog negativnog dromotropnog djelovanja, karvedilol se treba primjenjivati s velikim oprezom kod bolesnika koji imaju srčani blok prvog stupnja.

Lijekovi s neselektivnim beta-blokirajućim djelovanjem mogu izazvati bolove u prsima u bolesnika s Prinzmetalovom nestabilnom anginom pectoris. Nema kliničkih iskustava o primjeni karvedilola kod tih bolesnika, iako alfa-blokirajuće djelovanje karvedilola može spriječiti pojavu takvih simptoma. Međutim, valja biti na oprezu kada se karvedilol daje bolesnicima za koje se sumnja da boluju od Prinzmetalove nestabilne angine.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim prirođenim problemima netolerancije, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antiaritmici: Izolirani slučajevi poremećaja provođenja (rijetko s hemodinamskim poremećajima) su opisani kod bolesnika koji su uzimali karvedilol i (oralno) diltiazem, verapamil i/ili amiodaron. Kao i kod drugih beta blokatora, potrebno je pažljivo praćenje EKG-a i krvnog pritiska prilikom istodobne primjene s blokatorima kalcijevih kanala verapamilom i diltiazemom s obzirom da postoji povećani rizik (sinergistički učinak) od AV poremećaja

provođenja i srčanog zatajenja. Također je potrebno pažljivo praćenje prilikom istodobne primjene karvedilola i antiaritmika I klase ili amiodarona (oralno).

Opisani su bradikardija, srčani zastoj i ventrikularna fibrilacija kratko nakon početka liječenja s beta blokatorima kod bolesnika koji su već bili na terapiji s amiodaronom. Također postoji rizik od srčanog zatajenja kod bolesnika koji istodobno primaju karvedilol i antiaritmike I_A ili I_C klase (intravenski).

Istodobno liječenje s rezerpinom, gvanetidinom, metildopom, gvanfacinom i inhibitorima monoaminooksidaze (s iznimkom MAO-B-inhibitora) može dovesti do smanjenja srčane frekvencije. Preporučuje se praćenje vitalnih znakova.

Dihidropiridini: Potrebno je pažljivo praćenje bolesnika prilikom istodobne primjene karvedilola i dihidropiridina zbog toga što su opisani slučajevi srčanog zatajenja i teške hipotenzije.

Nitrati: Povećavaju hipotenzivni učinak

Srčani glikozidi: Kod hipertenzivnih bolesnika viđeno je povećanje razine stanja dinamičke ravnoteže digoksina za otprilike 16% i digitoksina za otprilike 13% prilikom istodobne primjene karvedilola i digoksina. Preporučuje se praćenje plazmatskih koncentracija digoksina kod uvoda, prekida ili prilagodbe liječenja s karvedilolom. Istodobna primjena karvedilola i srčanih glikozida može produžiti vrijeme AV provođenja.

Antidijabetici uključujući inzulin: Učinak inzulina ili oralnih hipoglikemika može se pojačati. Znaci i simptomi hipoglikemije mogu biti prikriveni ili umanjeni (posebno tahikardija). Stoga se preporučuje redovna kontrola šećera u krvi.

Klonidin: Pri istovremenoj primjena karvedilola i klonidina, nakon prekida liječenja karvedilolom, liječenje klonidinom potrebno je nastaviti još nekoliko dana.

Inhalacijski anestetici: Oprez je potreban za vrijeme anestezije, zbog sinergističkih negativnih inotropnih i hipotenzivnih učinaka karvedilola i anestetika.

Ciklosporin: Umjereni porast prosječnih koncentracija ciklosporina je primijećen nakon početka liječenja s karvedilolom kod 21 bolesnika sa transplatanim bubregom. Kod oko 30 % bolesnika doza ciklosporina se morala smanjiti da bi se održala u terapijskim koncentracijama, dok kod ostalih bolesnika prilagodba doze nije bila potrebna. Kod tih bolesnika prosječna doza ciklosporina je bila smanjena za oko 20 %. Zbog široke individualne varijabilnosti u prilagodbi

doza, preporučuje se pratiti koncentracije ciklosporina nakon uvođenja karvedilola u terapiju, te po potrebi prilagoditi dozu ciklosporina.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), estrogen i kortikosteroidi: Antihipertenzivni učinak karvedilola je smanjen zbog retencije soli i vode.

Lijekovi induktori ili inhibitori enzima citokrom P450. Bolesnici koji primaju lijekove koji induciraju (rifampicin i barbiturati) ili inhibiraju (cimetidin, ketokonazol, fluoksetin, haloperidol, verapamil, eritromicin) enzim citokrom P-450 se moraju pažljivo pratiti tokom istodobne primjene s karvedilolom zbog toga što se serumske koncentracije karvedilola mogu smanjiti (induktori enzima) ili povećati (inhibitori enzima).

Simpatomimetici s alfa i beta - agonističkim učincima: Rizik od hipotenzije i bradikardije.

Ergotamin: Povećana vazokonstrikcija.

Neuromuskularni blokatori: Povećanje neuromuskularne blokade.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućeg kliničkog iskustva s primjenom karvedilola u trudnica. Karvedilol se u trudnoći i tokom dojenja primjenjuje samo ako očekivana korist premašuje mogući rizik za dijete. Liječenje treba prekinuti 2-3 dana prije očekivanog datuma rođenja, a ako to nije moguće, novorođenče se mora pratiti prva 2-3 dana života.

Rezultati istraživanja na životinjama nisu pokazali teratogeni učinak karvedilola. Embriotoksičnost zamijećena je tek nakon velikih doza u zečica, ali nema dokaza da je to od značenja za primjenu u ljudi. Beta-blokatori smanjuju perfuziju placente, što može dovesti do intrauterine smrti ploda, te porođaja nezrelih fetusa. Studije na životinjama su pokazale da karvedilol prolazi placentarnu membranu te se izlučuje u majčino mlijeko. Stoga treba imati na umu moguće posljedice alfa i beta blokirajućeg djelovanja na fetus i novorođenčad. Kao i kod drugih alfa i beta blokirajućih lijekova ti učinci uključuju perinatalni i neonatalni distres

(bradikardija, hipotenzija, depresija respiracije, hipoglikemija, hipotermija). Kod novorođenčadi u postnatalnom razdoblju postoji povećani rizik od srčanih i plućnih komplikacija.

Dojenje

Istraživanja na životinjama pokazala su da se karvedilol ili njegovi metaboliti izlučuju u majčinu mlijeku. Nepoznato je da li se karvedilol izlučuje u majčinom mlijeku kod ljudi. Stoga se ne preporučuje dojenje tokom uzimanja karvedilola.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

Pri primjeni karvedilola, kao i pri primjeni ostalih lijekova koji izazivaju promjene krvnog pritiska, bolesnici skloni vrtoglavici i sličnim simptomima trebaju biti oprezni prilikom upravljanja vozilima i strojevima. To se posebno odnosi na početak terapije ili promjenu doze lijeka te pri istodobnoj primjeni alkohola.

4.8. Neželjeni efekti

Neželjeni efekti su navedeni odvojeno i posebno za svaku indikaciju, zbog različitih popratnih pojava.

Neželjeni efekti su razvrstani po organskim sistemima i učestalosti.

Učestalost je definirana na sljedeći način

Vrlo često $\geq 10\%$

Često $\geq 1\%$ do $<10\%$

Manje često $\geq 0,1\%$ do $<1\%$

Rijetko $\geq 0,01\%$ do $<0,1\%$

Vrlo rijetko $< 0,01\%$

Kronično srčano zatajenje

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Rijetko: trombocitopenija

Leukopenija je opisana u izoliranim slučajevima

Srčani poremećaji

Često: bradikardija

Manje često: AV-blok i srčano zatajenje tokom titriranja

Poremećaji oka

Često: poremećaji vida

Poremećaji probavnog sistema

Često: mučnina, proljev, povraćanje

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: astenija (uključujući i umor)

Često: edemi (uključujući generalizirane edeme, periferne, genitalne, edeme nogu, hipervolemiju i opterećenje tekućinom)

Pretrage

Često: povećanje težine, hiperkolesterolemija

Hiperglikemija, hipoglikemija i pogoršanje kontrole glukoze u krvi također česte kod bolesnika s otprije postojećim dijabetesom melitusom (vidi poglavlje 4.5)

Poremećaji nervnog sistema

Vrlo često: omaglica i glavobolja su obično blage i najčešće se javljaju na početku liječenja

Manje često: sinkopa (uključujući presinkopu)

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Rijetko: akutno bubrežno zatajenje i poremećaji bubrežne funkcije kod bolesnika s difuznom vaskularnom bolešću i/ili oštećenom bubrežnom funkcijom (vidi poglavlje 4.4)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: dermatitis, pojačano znojenje

Krvožilni poremećaji

Često: posturalna hipotenzija, hipotenzija

Učestalost neželjenih efekata nije ovisna o dozi, uz izuzetak omaglice, poremećaja vida i bradikardije.

Hipertenzija i angina pectoris

Profil neželjenih efekata je sličan kao kod kroničnog srčanog zatajenja ali je incidencija općenito niža

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Vrlo rijetko: trombocitopenija i leukopenija

Srčani poremećaji

Često: bradikardija

Manje često: AV-blok, angina pectoris (uključujući i bol u prsima), simptomi srčanog zatajenja

Poremećaji oka

Često: smanjena lakrimacija

Manje često: poremećaji vida

Rijetko: iritacija oka

Poremećaji probavnog sistema

Često: smetnje u probavnom sistemu (sa simptomima kao što su mučnina, abdominalna bol, proljev)

Rijetko: zatvorenost, povraćanje, suhoća usta

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor

Manje često: astenija, periferni edemi

Poremećaji imunološkog sistema

Vrlo rijetko: alergijske reakcije

Pretrage

Vrlo rijetko: promjene serumskih transaminaza

Poremećaji metabolizma i prehrane

Zbog svojstava beta blokatora moguće je da latentni dijabetes pređe u manifestni. Isto tako manifestni dijabetes može pogoršati, te inhibirati regulaciju glukoze u krvi.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Često: bol u ekstremitetima

Poremećaji nervnog sistema

Često: omaglica i glavobolja su obično blage i najčešće se javljaju na početku liječenja, sinkopa

Manje često: poremećaji spavanja, parestezije

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: depresivno raspoloženje, impotencija

Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja

Često: astma i dispneja kod predisponiranih bolesnika.

Rijetko: začepljen nos, zvižduci i simptomi slični gripi

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Rijetko: poremećaji mokrenja

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: kožne reakcije (alergijski egzantem, dermatitis, urtikarija, svrbež, reakcije slične-lichen planus, pojačano znojenje). Mogu se pojaviti psorijatičke lezije, ili se već postojeće lezije pogoršati.

Krvožilni poremećaji

Često: posturalna hipotenzija posebice na početku liječenja

Manje često: hipotenzija, poremećaji periferne cirkulacije (hladni ekstremiteti, periferna vaskularna bolest, egzacerbacija intermitentne klaudikacije i Raynaudov fenomen)

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Pretrage

Rijetko: povećanje tjelesne težine

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Rijetko: anemija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Rijetko: poremećaji mokrenja, urinarna inkontinencija, posebice kod žena

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Rijetko: mišićna atrofija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Rijetko: anoreksija

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje može izazvati tešku hipotenziju, bradikardiju, zatajenje srca, kardiogeni šok i srčani arest. Mogu se pojaviti i teškoće s disanjem, bronhospazam, povraćanje, poremećaj svijesti i epileptički napadaji.

Liječenje

Bolesnika treba staviti u ležeći položaj i ukoliko je potrebno, promatrati i liječiti u uvjetima intenzivne njege. Ispiranje želuca ili lijekovima izazvano povraćanje ima učinka ako se primjeni unutar par sati od uzimanja lijeka. Za liječenje predoziranja poduzima se slijedeće;

Atropin 0,5 mg do 2 mg i.v. i/ili glukagon 1 do 10 mg i.v. (nakon čega slijedi spora i.v. infuzija od 2 do 5 mg ako je potrebno) se mogu dati kod bradikardije. Može se javiti potreba za primjenom „pacemakera“ . Kod hipotenzije se također može primijeniti tekućina intravenski. Može se dati norepinefrin kao 5 do 10 mikrograma i.v.. te ponavljati dok se ne dobije odgovarajući pritisak, ili infuzijom 5 mikrograma u minuti titrirajući do odgovarajućeg pritiska. Bronhospazam se može liječiti koristeći salbutamol ili neki drugi beta₂ agonist davan kao aerosol ili intravenski, ako je potrebno. U slučajevima epileptičkih napadaja, preporučuje se spora i.v. injekcija diazepama ili klonazepama.

U slučajevima teškog predoziranja sa simptomima šoka, suportivno liječenje kao što je opisano, treba nastaviti sve dok se bolesnik na stabilizira, odnosno dok se karvedilol u potpunosti ne izluči iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska skupina

C07AG02 – Pripravci s učinkom na kardiovaskularni sistem; blokatori beta-adrenergičkih receptora; blokatori beta-receptora; blokatori alfa i beta adrenergičkih receptora.

Karvedilol je neselektivni beta-blokator s vazodilatacijskim učinkom, a posjeduje i antioksidativna svojstva. Vazodilataciju postiže uglavnom blokiranjem alfa receptora.

Karvedilol smanjuje perifernu vaskularnu rezistenciju putem vazodilatacije i kočenja sistema renin-angiotenzin-aldosteron putem beta blokade. Aktivnost renina u plazmi je smanjena.

Karvedilol nema intrinzičku simpatomimetičku aktivnost i poput propranolola ima stabilizirajući učinak na membranu.

Karvedilol je racemična smjesa dvaju stereoizomera. Beta blokada se pripisuje S(-) enantiomeru; za razliku od toga, oba enantiomera pokazuju isti učinak na alfa 1 receptore. Karvedilol je moćan antioksidant, “čistač” slobodnih kisikovih radikala i ima antiproliferativni učinak. Osobine karvedilola i njegovih metabolita dokazane su *in vitro* i *in vivo* na životinjama i *in vitro* na ljudskim stanicama.

Kliničke su studije pokazale da karvedilol ravnotežom između vazodilatacije i učinka na beta receptore izaziva slijedeće:

Kod hipertenzivnih bolesnika, sniženje krvnog pritiska nije povezano s istovremenim porastom periferne rezistencije, što je inače primijećeno kod čistih beta blokatora. Srčana frekvencija je blago snižena. Bubrežni protok i bubrežna funkcija su održani. Periferni protok krvi je održan, zbog toga se rijetko javlja hladnoća okrajina, koja je inače česta pri upotrebi beta blokatora. Kod hipertenzivnih bolesnika, karvedilol povećava koncentracije norepinefrina.

U bolesnika sa stabilnom anginom, karvedilol je pokazao antiishemijsko i antianginozno djelovanje. Akutne hemodinamske studije su pokazale da karvedilol smanjuje volumno i tlačno opterećenje srca.

U bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke i srčanim zatajenjem, karvedilol je pokazao povoljne učinke na hemodinamiku i poboljšanja u ejekcijskoj frakciji lijeve klijetke, kao i na njegov tonus. Karvedilol nema učinka na serumske lipide i elektrolite. Omjer HDL/LDL ostaje isti.

5.2. Farmakokinetika svojstva

Apsolutna bioraspoloživost karvedilola u ljudi iznosi oko 25%. Bioraspoloživost je stereoselektivna, 30% za R-oblik i 15% za S-oblik. Vršna serumska koncentracija postiže se za otprilike 1 sat nakon oralne primjene. Postoji linearna povezanost između doze i serumske koncentracije. Hrana ne utječe na bioraspoloživost ili na maksimalnu serumsku koncentraciju, iako se vrijeme potrebno za postizanje maksimalne serumske koncentracije produljuje. Karvedilol je izrazito lipofilan, oko 98% do 99% se veže na proteine plazme. Volumen raspodjele iznosi oko 2 l/kg i povišen je u bolesnika s cirozom jetre. Učinak prvog prolaza nakon oralne primjene iznosi oko 60-75%.

Karvedilol pokazuje značajan učinak prvog prolaza kroz jetru. U metabolizmu jedan od najvažnijih koraka je glukuronizacija. Demetilacijom i hidrosilacijom fenolnog prstena nastaju tri metabolita s blokirajućim učinkom na beta-receptore.

Prosječno poluvrijeme eliminacije iznosi 6 do 10 sati. Klirens plazme iznosi oko 590 ml/ min. Eliminacija se odvija u dva smjera. Glavni put izlučivanja je stolicom. Manji se dio izlučuje bubrezima u obliku raznih metabolita.

Dob utječe na farmakokinetiku karvedilola; koncentracija karvedilola u plazmi je oko 50% viša u starijih u usporedbi s mladim osobama. U studiji kod bolesnika s cirozom jetre, bioraspoloživost karvedilola bila je četiri puta veća i vršna serumska koncentracija pet puta viša nego kod zdravih osoba. Budući da se karvedilol prvenstveno izlučuje stolicom, mala je vjerojatnost značajnog nakupljanja u bolesnika s poremećenom bubrežnom funkcijom. Kod bolesnika s oštećenom

jetrenom funkcijom, bioraspoloživost se povećava do 80% zbog smanjenog učinka prvog prolaska.

5.3. Pretklinički podaci o neškodljivosti

Ne postoje pretklinički podaci relevantni za propisivača osim onih već ranije navedenih u ostalim poglavljima Sažetka opisa osobina lijeka .

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, hidroksipropilceluloza, kukuruzni škrob, talk, silicij dioksid, koloidni, bezvodni, magnezij stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine od datuma proizvodnje.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)

PVC/PVDC/Al blister; 28 tableta u pakovanju.

CARVETREND[®] tablete 3.125 mg: 28 (2x14) tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al)

CARVETREND[®] tablete 6.25 mg: 28 (2x14) tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al)

CARVETREND[®] tablete 12.5 mg: 28 (2x14) tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al)

CARVETREND[®] tablete 25 mg: 28 (1x28) tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al)

6.6 Upute o upotrebi/rukovanju

Nema

6.7. Način i mjesto izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

PLIVA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Teva Operations Poland S.p. z.o.o.

Mogilska 80, Krakow, Poljska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pliva d.o.o. Sarajevo

Trg Heroja 10, Sarajevo

8. Broj i datum odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Tablete 28x3,125 mg; datum: 29.12.2010; broj rješenja: 04-07.2-462-9/09

Tablete 28x6,25 mg; datum: 29.12.2010; broj rješenja: 04-07.2-462-10/09

Tablete 28x12,5 mg; datum: 29.12.2010; broj rješenja: 04-07.2-462-11/09

Tablete 28x25 mg; datum: 29.12.2010; broj rješenja: 04-07.2-462-12/09