

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

CARVELOL 3,125 mg tablete: Jedna tableta sadrži 3,125 mg karvedilola.
CARVELOL 6,25 mg tablete: Jedna tableta sadrži 6,25 mg karvedilola.
CARVELOL 12,5 mg tablete: Jedna tableta sadrži 12,5 mg karvedilola.
CARVELOL 25 mg tablete: Jedna tableta sadrži 25 mg karvedilola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

CARVELOL 3,125 mg: okrugle, bikonveksne tablete, krem boje, bez oznaka s obje strane, promjera oko 5,5 mm.
CARVELOL 6,25 mg: okrugle, bikonveksne tablete, krem boje, bez oznaka s obje strane, promjera oko 6,5 mm.
CARVELOL 12,5 mg: okrugle, bikonveksne tablete, krem boje, bez oznaka s obje strane, promjera oko 8,5 mm.
CARVELOL 25 mg: okrugle, bikonveksne tablete, krem boje, bez oznaka s obje strane, promjera oko 11 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Carvelol je indiciran za liječenje sljedećih bolesti:

- Hipertenzija: Karvedilol je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije.
- Ishemijska bolest srca: Karvedilol je djelotvoran u dugotrajnom liječenju raznih kliničkih oblika ishemijske bolesti srca.
- Kronično zatajivanje srca: osim ako nije kontraindicirano, Carvelol je u kombinaciji s već postojećim liječenjem indiciran za dugotrajno liječenje svih bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajivanjem srca ishemijske i neishemijske etiologije, blagog, umjerenog do visokog stupnja ozbiljnosti; uključujući bolesnike s disfunkcijom lijeve klijetke nakon akutnog infarkta miokarda.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

H A L M E D
08 - 03 - 2024
ODOBRENO

Odrasli

Esencijalna hipertenzija

Preporučena početna doza je 12,5 mg karvedilola jednom na dan tijekom prva dva dana liječenja (kod starijih bolesnika tijekom najmanje dva tjedna). Nakon toga se preporučuje doza od 25 mg jednom na dan. Prema potrebi doza se može postupno povećavati, u razmacima od barem dva tjedna, do najveće preporučene dnevne doze od 50 mg, koja se primjenjuje odjednom ili podijeljena u dvije pojedinačne doze od 25 mg (maksimalna preporučena dnevna doza za starije bolesnike je 50 mg koja se daje u podijeljenim dozama).

Dugotrajno liječenje ishemijske bolesti srca

Preporučena početna doza karvedilola je 12,5 mg dva puta na dan tijekom prva dva dana terapije. Nakon toga preporučuje se doza od 25 mg dva puta na dan. Ukoliko je potrebno, doza se može naknadno povećavati u intervalima od barem dva tjedna do preporučene maksimalne dnevne doze od 100 mg koja se uzima u podijeljenim dozama (dvije dnevno). Maksimalna preporučena dnevna doza za starije bolesnike je 50 mg koja se daje u podijeljenim dozama (dva puta dnevno).

Liječenje kroničnog zatajenja srca, uključujući liječenje bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke nakon akutnog infarkta miokarda.

Doziranje mora biti individualno, a tijekom razdoblja prilagođavanja doze potrebna je pažljiva kontrola liječnika. Prije početka liječenja karvedilolom u bolesnika koji uzimaju druge lijekove u liječenju kroničnog zatajivanja srca, bez znakova retencije tekućine (ako se doza diuretika nije mijenjala), doziranje tih lijekova treba stabilizirati.

Preporučena početna doza karvedilola je 3,125 mg dva puta na dan tijekom 2 tjedna. Bolesnik mora biti pod liječničkim nadzorom najmanje 3 sata od davanja prve doze (vidjeti dio 4.8.). Ako bolesnik podnosi tu dozu, ona se može postupno povećati u razmacima od najmanje 2 tjedna do 6,25 mg dva puta na dan, zatim do 12,5 mg dva puta na dan te napokon do 25 mg dva puta na dan. Dozu treba povećati do najveće doze, koju bolesnik podnosi.

Maksimalna preporučena doza je 25 mg dva puta dnevno kod bolesnika koji teže manje od 85 kg i 50 mg dva puta dnevno kod bolesnika s težinom većom od 85 kg. Prije svakog povećanja doze, bolesnika mora pregledati liječnik uz uzimanje u obzir simptoma pogoršanja zatajenja srca ili vazodilatacije. Prolazno pogoršanje zatajenja srca ili retencija tekućine trebalo bi se liječiti povećanim dozama diuretika, a ponekad je potrebno smanjiti dozu karvedilola ili čak privremeno prekinuti liječenje karvedilolom.

Ako je terapija lijekom Carvelol prekinuta dulje od 1 tjedna, terapiju treba nastaviti s nižom dozom (dva puta dnevno) i ponovno provesti postupnu individualnu prilagodbu kako je gore navedeno. Ako se liječenje karvedilolom prekine dulje od dva tjedna, terapiju treba ponovno započeti s 3,125 mg karvedilola dva puta na dan te prilagođavati na veću dozu u skladu s gore navedenim preporukama za doziranje.

Ako nakon primjene karvedilola dođe do promjene kliničke slike, to se može korigirati promjenom doziranja lijekova za liječenje zatajenja srca ili prilagođavanjem doze karvedilola.

Doziranje u posebnih skupina bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Prema dostupnim farmakokinetičkim podacima (vidjeti dio 5.2., *Farmakokinetičke osobine*) i objavljenim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.4., *Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni*), nije potrebna posebna prilagodba doze u bolesnika s bilo kojom bubrežnom bolešću, bolesnike treba pomno nadzirati, osobito tijekom faze titracije (vidjeti dio 5.2., *Farmakokinetičke osobine*).

Oštećenje funkcije jetre

Karvedilol je kontraindiciran u bolesnika s klinički manifestnom disfunkcijom jetre (vidjeti dio 4.3., *Kontraindikacije*).

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost karvedilola u djece u dobi <18 godina nije ustanovljena (vidjeti dio 5.1. *Pedijatrijska populacija* i 5.2. *Farmakokinetika kod posebnih skupina bolesnika*).

Način primjene

Tablete se uzimaju tijekom jela i s dovoljnom količinom tekućine.

Trajanje liječenja

Liječenje karvedilolom je dugotrajno. Kao i kod svih beta-blokatora, liječenje se ne smije naglo prekinuti, već postupno smanjivati u tjednim intervalima. To je osobito važno u bolesnika s istodobnom ishemijskom bolesti srca.

4.3. Kontraindikacije

Carvelol je kontraindiciran u bolesnika s:

- Nestabilnim ili dekompenziranim zatajivanjem srca klase IV prema klasifikaciji *New York Heart Association* (NYHA IV) koje zahtjeva suportivnu intravenoznu primjenu inotropnih lijekova
- klinički manifestnom disfunkcijom jetre

Kao i drugi beta-blokatori, Carvelol je kontraindiciran u bolesnika s:

- preosjetljivošću na karvedilol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- kardiogenim šokom
- akutna plućna embolija
- teškom hipotenzijom (sistolički krvni tlak < 85 mmHg).
- teškom bradikardijom (srčana frekvencija < 50 otkucaja u minuti)
- atrioventrikulskim (AV) blokom 2. i 3. stupnja (osim ako bolesnik nema ugrađen elektrostimulator srca)
- bronhijalnom astmom ili bronhospazmom u anamnezi
- sindromom *sick-sinus* (uključujući sinoatrijski blok)
- metabolička acidoza
- cor pulmonale
- istodobna terapija s MAO inhibitorima (iznimka: MAO-B inhibitori)
- Prinzmetalova angina
- istodobna intravenska terapija verapamilom, diltiazemom ili drugim antiaritmicima
- tijekom dojenja

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kronično kongestivno zatajivanje srca

U bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca tijekom prilagođavanja na veću dozu karvedilola može doći do pogoršanja zatajivanja srca ili retencije tekućine. U slučaju pojave takvih simptoma treba povećati dozu diuretika, a doza karvedilola ne smije se povećavati sve dok se bolesnik klinički ne stabilizira. Ponekad je potrebno smanjiti dozu karvedilola ili privremeno prekinuti primjenu lijeka. Spomenuto ne isključuje kasnije uspješno titriranje doze karvedilola. Karvedilol je potrebno s oprezom primjenjivati u



bolesnika koji uzimaju digoksin, diuretike i/ili ACE inhibitore jer digoksin i karvedilol mogu usporiti AV provodljivost (vidjeti dio 4.5. *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*).

Bubrežna funkcija u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca

Reverzibilno pogoršanje funkcije bubrega primijećeno je pri liječenju karvedilolom u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca i niskim krvnim tlakom (sistolčki krvni tlak <100 mmHg), ishemijskom bolešću srca i difuznom krvožilnom bolešću i/ili već postojećom insuficijencijom bubrega. U bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca s tim rizičnim faktorima potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega tijekom povećavanja doze lijeka, a čim dođe do pogoršanja funkcije bubrega, treba prekinuti primjenu ili smanjiti dozu lijeka.

Disfunkcija lijeve srčane klijetke nakon akutnog infarkta miokarda

Prije početka liječenja karvedilolom bolesnik mora biti klinički stabilan te najmanje 48 sati primati ACE inhibitor čija doza barem zadnja 24 sata mora biti stabilna.

Kronična opstruktivna plućna bolest

Karvedilol treba primjenjivati s oprezom, u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) sa sklonošću bronhospazmu koji ne primaju oralnu ili inhalacijsku medikaciju i samo u onim slučajevima u kojima je potencijalna korist veća od potencijalnog rizika.

U bolesnika sklonih bronhospazmu, zbog mogućeg povećanja otpora u dišnim putovima, može doći do pojave respiratornog distresa. Bolesnike treba pažljivo kontrolirati u početku terapije karvedilolom te tijekom prilagođavanja na veću dozu, a pri pojavi bilo kojeg znaka bronhospazma dozu karvedilola treba smanjiti.

Dijabetes

Karvedilol treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa šećernom bolešću budući da rani znaci i simptomi akutne hipoglikemije mogu biti prikriveni ili oslabljeni. Stoga je potrebno redovito praćenje razine glukoze u krvi kod dijabetičara na početku terapije karvedilolom ili tijekom povećavanja doze, kao i prilagođavanje hipoglikemijske terapije (vidjeti dio 4.5., *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija* i dio 4.4., *Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni*). Općenito, beta-blokatori mogu povećati inzulinsku rezistenciju i prikriti znakove hipoglikemije. Međutim, brojne su studije pokazale da su vazodilatacijski beta-blokatori poput karvedilola povezani s povoljnijim učincima na profile glukoze i lipida. Pokazano je da karvedilol pokazuje blaga svojstva osjetljivosti na inzulin i može ublažiti neke od pokazatelja metaboličkog sindroma.

Periferna vaskularna bolest i Raynaudov fenomen

U bolesnika s perifernim vaskularnim bolestima (npr. Raynaudov fenomen) karvedilol treba primjenjivati s oprezom jer beta-blokatori mogu dovesti do pojave ili pogoršanja simptoma arterijske insuficijencije.

Tireotoksikoza

Karvedilol, kao i drugi beta-blokatori, može prikriti simptome tireotoksikoze.

Bradikardija

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

Karvedilol treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s labilnom ili sekundarnom hipertenzijom. Potreban je oprez i u bolesnika koji pate od depresije i *mijastenije gravis*.

Preosjetljivost

Potrebno je primijeniti oprez pri primjeni karvedilola u bolesnika koji u anamnezi imaju ozbiljne reakcije preosjetljivosti, kao i kod bolesnika na terapiji desenzibilizacije, budući da beta-blokatori mogu povećati i osjetljivost na alergene i ozbiljnost anafilaktičkih reakcija.

Ozbiljne kožne nuspojave (SCAR)

Tijekom liječenja karvedilolom vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi ozbiljnih kožnih nuspojava poput toksične epidermalne nekrolize (TEN) i Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS) (vidjeti dio 4.8. *Nuspojave*). U bolesnika u kojih se pojave ozbiljne kožne nuspojave koje bi mogle biti povezane s primjenom karvedilola, treba trajno prekinuti primjenu karvedilola.

Psorijaza

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

Interakcije s drugim lijekovima

Prijavljene su važne farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije s drugim lijekovima (npr. digoksinom, ciklosporinom, rifampicinom, anestheticima, antiaritmici) (za više informacija vidjeti dio 4.5, *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*).

Feokromocitom

Bolesnicima s feokromocitomom, prije primjene bilo kojeg beta-blokatora, treba dati neki alfa-blokator. Iako karvedilol ima i alfa-blokirajuća i beta-blokirajuća svojstva, nema iskustva s njegovom primjenom u ovom stanju. Stoga je potreban oprez pri primjeni karvedilola u bolesnika za koje se sumnja da imaju feokromocitom.

Prinzmetalova angina pektoris

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

Kontaktne leće

Kao i kod ostalih beta-blokatora, bolesnike koji nose kontaktne leće potrebno je upozoriti na mogućnost smanjenog stvaranja suza.

Sindrom ustezanja

Kao i pri primjeni drugih beta-blokatora liječenje karvedilolom ne smije se naglo prekinuti, naročito u bolesnika koji boluju od ishemijske bolesti srca. U spomenutih bolesnika terapiju karvedilolom treba prekidati postupno (tijekom razdoblja od 2 tjedna).

Karvedilol kao doping sredstvo

Primjena lijeka Carvelol može dovesti do pozitivnih rezultata doping kontrola. Primjena lijeka Carvelol kao doping sredstva može ugroziti zdravlje.

Pomoćne tvari

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Primjena kod posebnih skupina bolesnika

Djeca i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost karvedilola u bolesnika mlađih od 18 godina nije utvrđena. Vidjeti dio 4.2.

Stariji bolesnici

Ispitivanja na starijim bolesnicima s hipertenzijom nisu pokazala nikakvu razliku u profilu nuspojava u usporedbi s mlađim bolesnicima. Druga ispitivanja u koja su bili uključeni bolesnici s ishemijskom bolešću srca nisu pokazala nikakvu razliku u pojavljivanju nuspojava u odnosu na mlađe bolesnike. U starijih bolesnika stoga nije potrebno nikakvo prilagođavanje početne doze (vidjeti dio 4.2, *Doziranje kod posebnih skupina bolesnika*).

Oštećenje bubrežne funkcije

Pri kroničnom liječenju karvedilolom zadržan je autoregulacijski dotok krvi u bubrege i nije izmijenjena glomerularna filtracija. U bolesnika sa srednje teškom i teškom bubrežnom insuficijencijom nije potrebna nikakva promjena doziranja karvedilola (vidjeti dio 4.2, *Doziranje kod posebnih skupina bolesnika*).

Oštećenje funkcije jetre

Karvedilol je kontraindiciran u bolesnika s klinički manifestnom disfunkcijom jetre (vidjeti dio 4.3, *Kontraindikacije*). Farmakokinetičko ispitivanje u bolesnika s cirozom pokazalo je da je izlaganje (AUC) karvedilola u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre povećano 6,8 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Djelovanje karvedilola na farmakokinetiku drugih lijekova

Karvedilol je supstrat i inhibitor P-glikoproteina. Stoga bioraspoloživost tvari koje se prenose P-glikoproteinom može biti povećana pri istovremenoj primjeni karvedilola. Osim toga, bioraspoloživost karvedilola može biti izmijenjena djelovanjem drugih induktora ili inhibitora P-glikoproteina.

Digoksin: u nekim ispitivanjima u zdravih ispitanika i u bolesnika sa zatajenjem srca pokazano je povećano izlaganje digoksina i do 20 %. Kod muškaraca je zabilježeno značajno veće djelovanje nego kod žena. Pri uvođenju, reguliranju doze ili prekidu primjene karvedilola stoga se preporučuje praćenje razine digoksina (vidjeti dio 4.4, *Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni*). Karvedilol nema nikakvog utjecaja na digoksin koji se primjenjuje intravenozno.

Ciklosporin i takrolimus: dva ispitivanja u kojima su sudjelovali bolesnici s transplantiranim bubregom ili srcem koji su oralno primali ciklosporin pokazala su povećanje koncentracije ciklosporina u plazmi nakon početka primjene karvedilola. Čini se da karvedilol povećava izlaganje oralnom ciklosporinu za približno 10 do 20 %. U približno 30 % bolesnika, bilo je potrebno smanjiti dozu ciklosporina da bi se koncentracije održale unutar terapijskog raspona, dok ostalim bolesnicima prilagodba doze nije bila potrebna. U prosjeku je doza u tih bolesnika smanjena za približno 20 %. Mehanizam te interakcije nije poznat, ali može joj pridonijeti inhibicija intestinalnog P-glikoproteina. Zbog velike varijabilnosti doze koju je potrebno prilagoditi među bolesnicima, preporučuje se pažljiva kontrola koncentracije ciklosporina nakon započinjanja liječenja karvedilolom te odgovarajuće prilagođavanje doze ciklosporina. U slučaju intravenske primjene ciklosporina, ne očekuje se nikakva reakcija s karvedilolom. Nadalje, postoje dokazi da je CYP3A4 uključen u metabolizam karvedilola. Budući da je takrolimus supstrat P-glikoproteina i CYP3A4, na njegovu farmakokinetiku može utjecati i karvedilol putem mehanizama interakcije.

Djelovanje 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 5.1, *Farmakodinamičke osobine*). Primjeri te pojave primijećene u bolesnika ili zdravih ispitanika navedeni su u nastavku, no popis nije potpun.

Amiodaron: ispitivanja *in vitro* na ljudskim jetrenim mikrosomima pokazala su da amiodaron i desetilamiodaron inhibiraju oksidaciju R- i S-karvedilola. Minimalne koncentracije R- i S-karvedilola bile su izrazito povišene (2,2 puta) u bolesnika sa zatajenjem srca koji su istodobno dobivali karvedilol i amiodaron u usporedbi s bolesnicima koji su primjenjivali karvedilol u monoterapiji. Djelovanje na S-karvedilol pripisivano je desetilamiodaronu, metabolitu amiodarona, koji je jaki inhibitor CYP2C9. U bolesnika liječenih kombinacijom karvedilola i amiodarona preporučuje se praćenje aktivnosti blokade beta-adrenergičnih receptora.

Rifampicin: u ispitivanju je u 12 zdravih osoba zabilježeno smanjenje izlaganja karvedilola za približno 60 % pri zajedničkoj primjeni s rifampicinom i smanjenje djelovanja karvedilola na sistolički krvni tlak. Mehanizam te interakcije nije poznat, ali može biti uzrokovan indukcijom intestinalnog P-glikoproteina rifampicinom. U bolesnika koji su istovremeno liječeni karvedilolom i rifampicinom stoga treba pažljivo pratiti aktivnost blokade beta-adrenergičnih receptora.

Fluoksetin i paroksetin: u randomiziranom ukriženom ispitivanju u kojemu je sudjelovalo 10 bolesnika sa zatajavanjem srca, istodobna primjena fluoksetina, jakog inhibitora izoenzima CYP2D6, rezultirala je stereoselektivnom inhibicijom metabolizma karvedilola i 77 %-tnim povećanjem srednjeg AUC-a („površine ispod krivulje“) R(+) enantiomera i nestatistički značajnom 35 % povećanju AUC S(-) enantiomera u usporedbi s placebo grupom. Međutim, nisu primijećene razlike u nuspojavama, krvnom tlaku ni srčanom pulsu između liječenih skupina. Djelovanje pojedinačne doze paroksetina, jakog inhibitora CYP2D6, na farmakokinetiku karvedilola ocijenjeno je u 12 zdravih ispitanika nakon davanja jedne oralne doze. Usprkos značajnom povećanju izlaganja R- i S- karvedilolu u zdravih ispitanika nisu zabilježeni nikakvi klinički učinci.

Klonidin: istovremena primjena klonidina i lijekova sa svojstvima beta-blokatora može pojačati njihovo djelovanje na sniženje krvnog tlaka i usporavanje rada srca. Ako je potrebno prekinuti istodobno liječenje tvarima sa svojstvima beta-blokatora i klonidina, prvo treba prestati s primjenom tvari sa svojstvima beta-blokatora. Liječenje klonidinom može se prekinuti nekoliko dana kasnije uz postepeno smanjivanje doze.

Cimetidin: ispitivanje kod 10 zdravih dobrovoljaca pokazalo je da je istodobna primjena karvedilola i cimetidina rezultirala značajnim povećanjem AUC karvedilola za 30 %, dok je maksimalna koncentracija ostala nepromijenjena i samo neznatno odgođena. Zbog povećanja AUC-a, bolesnike treba pažljivo pratiti tijekom prvih dana kombiniranog liječenja karvedilolom i cimetidinom.

Alkohol: istodobna konzumacija alkohola može utjecati na antihipertenzivni učinak karvedilola i uzrokovati različite nuspojave. Pokazalo se da unos alkohola ima akutne hipotenzivne učinke koji će vjerojatno povećati smanjenje krvnog tlaka uzrokovano karvedilolom. Budući da je karvedilol slabo topljiv u vodi ali je topljiv u etanolu, prisutnost alkohola može utjecati na brzinu, odnosno opseg crijevne apsorpcije karvedilola povećanjem njegove topljivosti. Nadalje, pokazalo se da se karvedilol djelomično metabolizira putem CYP2E1, enzima za kojeg je poznato da je i induciran i inhibiran alkoholom.

Sok od grejpa: dokazano je da konzumacija jedne doze od 300 ml soka od grejpa rezultira 1,2 puta većim AUC-om karvedilola u usporedbi s vodom. Iako klinički značaj ovoga opažanja nije jasan, preporučuje se da bolesnici izbjegavaju istodobnu konzumaciju soka od grejpa sve dok se ne dokaže stabilan odnos između doze i odgovora.

Farmakodinamičke interakcije

Inzulin ili oralni hipoglikemici: lijekovi s beta-blokirajućim svojstvima mogu pojačati učinak smanjivanja šećera u krvi inzulina i oralnih hipoglikemijskih lijekova. Znakovi hipoglikemije mogu biti maskirani ili

oslabljeni (osobito tahikardija). U bolesnika koji primaju inzulin ili oralne hipoglikemijske lijekove preporučuje se redovita kontrola glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4., *Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni*).

Lijekovi koji smanjuju količinu kateholamina: bolesnike koji uzimaju lijekove s beta-blokirajućim svojstvima i lijekove koji mogu smanjiti količinu kateholamina (npr. rezerpin i inhibitori monoaminooksidaze) potrebno je pažljivo pratiti zbog pojave znakova hipertenzije i/ili teške bradikardije.

Digoksin: istodobna primjena beta-blokatora i digoksina može rezultirati dodatnim usporavanjem AV provodljivosti (vidjeti dio 4.4.).

Ne-dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, amiodaron ili drugi antiaritmici: pri istovremenoj oralnoj primjeni karvedilola i diltiazema, amiodarona ili verapamila ili antiaritmika I. grupe može doći do poremećaja AV provodljivosti (samo rijetko s hemodinamičkim odgovorom). Pri istovremenoj primjeni karvedilola s diltiazemom prijavljeni su izolirani slučajevi poremećaja provodljivosti (rijetko s hemodinamičkim odgovorom). Isto kao i kod ostalih beta-blokatora, ako karvedilol mora biti primijenjen oralno zajedno s ne-dihidropiridinskim blokatorima kalcijevih kanala (verapamil ili diltiazem), amiodaronom ili drugim antiaritmikima, preporučuje se praćenje EKG-a i krvnog tlaka. Ti lijekovi se ne smiju istovremeno primjenjivati intravenozno.

Antihipertenzivi: kao i ostali beta-blokatori, karvedilol može potencirati učinak drugih istodobno primijenjenih lijekova s antihipertenzivnim djelovanjem (npr. antagonisti alfa₁ receptora) ili lijekova kod kojih je hipertenzija dio profila nuspojava.

Anestetici: Pažljivo praćenje vitalnih znakova se preporučuje tijekom anestezije zbog sinergističkih negativnih inotropnih i hipotenzivnih učinaka karvedilola i anestetika (vidjeti dio 4.4.).

Nesteroidni protuupalni lijekovi: istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova i beta-adrenergičkih blokatora može rezultirati povišenjem krvnog tlaka i smanjenjem kontrole krvnog tlaka.

Beta-agonistički bronhodilatatori: nekardioselektivni beta-blokatori smanjuju bronhodilatatorske učinke beta-agonističkih bronhodilatatora. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućeg kliničkog iskustva s primjenom karvedilola u trudnoći.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reprodukciju toksičnost (vidjeti dio 5.3., *Predklinički podatci o sigurnosti primjene*). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Karvedilol se ne smije koristiti u trudnoći osim ako moguća korist ne prevladava moguće rizike.

Beta-blokatori smanjuju perfuziju placente, što može dovesti do intrauterine smrti fetusa te porođaja nezrelih plodova, odnosno prematurusa. Osim toga, u fetusa i novorođenčadi može doći do nuspojava (posebno hipoglikemije i bradikardije). U novorođenčadi u postnatalnom razdoblju postoji povećan rizik od srčanih i plućnih komplikacija. Tijekom istraživanja na životinjama nije dokazan teratogeni učinak karvedilola (vidjeti dio 5.3., *Predklinički podatci o sigurnosti primjene*).

Dojenje

Ispitivanja na životinjama dokazala su da se karvedilol, odnosno njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko ženki štakora. Izlučivanje karvedilola u majčino mlijeko u ljudi nije dokazano. Većina beta-blokatora, osobito lipofilnih, prelaze u humano majčino mlijeko, iako u različitoj mjeri. Stoga se tijekom primjene karvedilola dojenje ne preporučuje.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama, nakon primjene karvedilola primijećeni su poremećaji plodnosti kod ženki (vidjeti dio 5.3.).-

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena. S obzirom da reakcije individualno variraju (npr. omaglica, umor), sposobnost upravljanja vozilima i strojevima te rada bez čvrstog uporišta može biti smanjena. To se osobito odnosi na početak liječenja, nakon povećavanja doze, pri promjeni lijekova i u kombinaciji s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Učestalost nuspojava ne ovisi o dozi karvedilola, osim u slučaju omaglice, poremećaja vida i bradikardije.

Prikaz nuspojava

Rizik nastanka većine nuspojava je sličan kod svih indikacija. Izuzeci su posebno opisani.

Nuspojave su navedene prema klasama organskih sustava MedDRA i kategoriji učestalosti CIOMS:

Vrlo često	>	1/10
Često	>	1/100 i < 1/10
Manje često	>	1/100 i < 1/100
Rijetko	>	1/1.000 i < 1/100
Vrlo rijetko	<	1/10000
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)		

Klinička ispitivanja

Tablica 1 sažeto prikazuje nuspojave koje su prijavljene vezano uz primjenu karvedilola u ključnim kliničkim ispitivanjima u sljedećim indikacijama: kronično zatajenje srca, poremećaj funkcije lijeve klijetke nakon akutnog infarkta miokarda, hipertenzija i dugotrajno liječenje ishemijske bolesti srca, ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 1 Nuspojave u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasa organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija	Često
	Trombocitopenija	Rijetko
	Leukopenija	Vrlo rijetko
Srčani poremećaji	Zatajivanje srca	Vrlo često
	Bradikardija	Često
	Hipervolemija	Često
	Hiperhidracija	Često
	Atrioventrikularni blok	Manje često
	Angina pectoris	Manje često
	disfunkcije sinusnog čvora (u predisponiranih bolesnika)*	Nije poznato
Poremećaji oka	Poremećaji vida	Često
	Smanjeno stvaranje suza (suho oko)	Često
	Iritacija oka	Često
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Često

H A L M E D
08 - 03 - 2024
ODOBRENO

	Proljevi	Često
	Povraćanje	Često
	Dispepsija	Često
	Bolovi u trbuhu	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija (umor)	Vrlo često
	Oteklina	Često
	Bol	Često
Poremećaji jetre i žuči	Povišenja alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i gama glutamiltransferaze (GGT)	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost (alergijska reakcija)	Vrlo rijetko
Infekcije i infestacije	Upala pluća	Često
	Bronhitis	Često
	Infekcije gornjih dišnih putova	Često
	Infekcije mokraćnih putova	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Povećanje tjelesne težine	Često
	Hiperkolesterolemija	Često
	Poremećaj kontrole glikemije (hiperglikemija, hipoglikemija) kod bolesnika s već postojećim dijabetesom	Često
Poremećaj mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u udovima	Često
Poremećaji živčanog sustava	Vrtoglavica	Vrlo često
	Glavobolja	Vrlo često
	Sinkopa, presinkopa	Manje često
	Parestezija	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	Depresija, depresivno raspoloženje	Često
	Poremećaji spavanja	Manje često
	Halucinacije*	Nije poznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Zatajenje bubrega i abnormalnosti bubrežnih funkcija u bolesnika s difuznom vaskularnom bolešću, odnosno s već postojećom bubrežnom	Često
	Poremećaji mokrenja	Često
	Urinarna inkontinencija u žena	Vrlo rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Eretilna disfunkcija	Manje često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispneja	Često
	Plućni edem	Često
	Astma u predisponiranih bolesnika	Često
	Nazalna kongestija	Rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kožne reakcije (npr. alergijski egzantem, dermatitis, urtikarija, pruritus, kožne lezije nalik na psorijazu i <i>lichen planus</i>)	Manje često
	<i>Eritema multiforme</i> , Stevens- Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	Vrlo rijetko
	Alopecija	Manje često
	Hiperhidroza*	Nije poznato
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija	Vrlo često

	Ortostatska hipotenzija	Često
	Smetnje periferne cirkulacije (hladni udovi, periferna vaskularna bolest, pogoršanje intermitentne klaudikacije i Reynaudovog fenomena)	Često

**Prijave* nakon stavljanja lijeka u promet

Sljedeće nuspojave zabilježene su nakon stavljanja karvedilola u promet. Kako su te nuspojave prijavljene iz populacije nepoznate veličine, nije im uvijek moguće odrediti učestalost i/ili potvrditi njihovu povezanost s primjenom lijeka.

Opis odabranih nuspojava

Kao klasa lijekova, blokatori beta-adrenergičkih receptora mogu uzrokovati manifestaciju latentnog dijabetesa, odnosno pogoršanje manifestnog dijabetesa, te inhibiciju povratne kontrole glukoze u krvi.

Učestalost nuspojava ne ovisi o dozi, s izuzetkom vrtoglavice, smetnji vida i bradikardije. Vrtoglavica, sinkopa, glavobolja i astenija uglavnom su blage, a veća je vjerojatnost da će se pojaviti na početku liječenja.

U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca prilikom postupnog povećavanja doze karvedilola može doći do pogoršanja zatajenja srca i retencije tekućine (vidjeti dio 4.4., *Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni*).

Zatajenje srca često je prijavljivana nuspojava u bolesnika koji su primali placebo kao i u bolesnika koji su liječeni karvedilolom (14,5 % odnosno 15,4 % u bolesnika s poremećajem funkcije lijeve srčane klijetke nakon akutnog infarkta miokarda).

U bolesnika s kroničnim zatajenjem srca i niskim krvnim tlakom, ishemijskom bolešću srca, difuznom vaskularnom bolešću, odnosno s već postojećom bubrežnom insuficijencijom, koji su liječeni karvedilolom, uočeno je reverzibilno pogoršanje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4, *Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni*).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi

U slučaju predoziranja može doći do teške hipotenzije, bradikardije, zatajenja srca, kardiogenog šoka, disfunkcije sinusnog čvora i srčanog aresta. Mogu također nastati i respiratorni problemi, bronhospazam, povraćanje, poremećaji svijesti i generalizirane konvulzije.

Liječenje predoziranja

Osim općih mjera, potrebno je pratiti i korigirati vitalne parametre, ako je potrebno u uvjetima intenzivne njege; a u nekim slučajevima može biti potrebna mehanička ventilacija.

Apsorpcija karvedilola u gastrointestinalnom traktu može se smanjiti ispiranjem želuca, primjenom aktivnog ugljena i primjenom laksativa.

Pacijenta treba staviti u ležeći položaj.

Kao antidot mogu se koristiti:

Bradikardija:

Atropin 0,5 mg do 2 mg intravenski; ako je bradikardija refraktorna na liječenje potrebno je primijeniti terapiju elektrostimulatorom srca.

Hipotenzija ili šok:

Zamjene za plazmu i po potrebi simpatomimetici.

Beta-blokirajući učinak karvedilola može se smanjiti i eventualno antagonizirati sporom intravenskom primjenom simpatomimetika doziranih prema tjelesnoj težini, kao što su izoprenalin, dobutamin, orciprenalin ili adrenalin, ovisno o dozi. Ako je neophodan pozitivan inotropni učinak, u obzir se može uzeti primjena inhibitora fosfodiesteraze, npr. milrinona. Ako je potrebno, može se primijeniti glukagon (1 mg do 10 mg intravenski), a nakon toga, po potrebi, kontinuirana infuzija od 2 mg/sat do 5 mg/sat.

Ako u kliničkoj slici predoziranja prevladava periferna vazodilatacija, potrebna je primjena norfenefrina ili norepinefrina uz kontinuirano praćenje cirkulacijskih parametara.

U slučaju bronhospazma treba primijeniti beta-simpatomimetike (u obliku aerosola, a u slučaju nedovoljnog učinka intravenski) ili aminofilin intravenski kao sporu injekciju ili infuziju.

U slučaju napadaja preporučuje se spora intravenska primjena diazepama ili klonazepama.

Napomena: u slučaju teškog predoziranja sa simptomima šoka, suportivnu terapiju antidotima treba provoditi dovoljno dugo, s obzirom da se može očekivati produljeno poluvrijeme eliminacije i preraspodjela karvedilola iz dubljih struktura. Trajanje terapije ovisi o težini predoziranja; stoga je nužno nastaviti sa suportivnom terapijom dok se stanje bolesnika ne stabilizira.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori alfa- i beta-adrenergičkih receptora,

ATK oznaka: C07 AG02

Mehanizam djelovanja

Karvedilol je racemična smjesa dvaju stereoizomera (R- i S-karvedilol), blokator je alfa i beta-adrenergičkih receptora s višestrukim učincima. Blokada beta-adrenergičkih receptora povezana je sa S-enantiomerom i neselektivna je za beta-1 i beta-2-adrenoreceptore, dok oba enantiomera imaju ista svojstva blokiranja specifična za alfa-1-adrenergičke receptore. Pri višim koncentracijama, karvedilol također ima slabu do umjerenu aktivnost blokiranja kalcijevih kanala. Ne posjeduje intrinzičnu simpatomimetičku aktivnost i (poput propranolola) posjeduje stabilizirajuća svojstva membrane.

Farmakodinamički učinci

Osim kardiovaskularnih učinaka koji proizlaze iz blokade beta-adrenergičkih receptora, koji su detaljnije opisani u sljedećem odjeljku, karvedilol smanjuje periferni vaskularni otpor selektivnom blokadom alfa-1-adrenoreceptora. Osim toga, njegova aktivnost blokiranja kalcijevih kanala može povećati protok krvi u određenim vaskularnim slojevima, kao što je prokrvljenost kože. Svojim beta-blokirajućim učinkom karvedilol potiskuje renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, čime se smanjuje oslobađanje renina, a zadržavanje tekućine je rijetko. Ublažava povišenje krvnog tlaka izazvano fenilefrinom, agonistom alfa-1-adrenoreceptora, ali ne i povišenje izazvano angiotenzinom II.

Pokazalo se i da karvedilol ima zaštitne učinke na organe, koji će vjerojatno barem djelomično proizaći iz drugih svojstava koja nadilaze blokiranje adrenergičkih receptora. Ima snažna antioksidacijska svojstva povezana s oba enantiomera i reducira reaktivne kisikove radikale. Smanjenje oksidativnog stresa



pokazano je u kliničkim ispitivanjima mjerenjem različitih markera tijekom kroničnog liječenja bolesnika karvedilolom. Također ima antiproliferativno djelovanje na stanice vaskularnih glatkih mišića u ljudi. Karvedilol nema štetnih djelovanja na lipidni profil. Održava se normalan omjer lipoproteina visoke gustoće i lipoproteina niske gustoće. (HDL/LDL). Ionska ravnoteža nije narušena.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Hipertenzija

Neka ograničenja koja se odnose na tradicionalne beta-blokatore vjerojatno neće vrijediti za beta-blokatore s vazodilatatornim svojstvima kakav je karvedilol. U kliničkim ispitivanjima je dokazano da zahvaljujući uravnoteženom djelovanju na vazodilataciju i beta blokadu, kod karvedilola u bolesnika s hipertenzijom, smanjenje krvnog tlaka nije povezano s istodobnim povećanjem ukupnog perifernog otpora, što je primijećeno kod čistih beta-blokatora. Frekvencija srca se djelovanjem terapijskih doza lagano usporava. Protok krvi kroz bubrege i funkcija bubrega su održani. Održan je periferni protok krvi te je stoga pojava hladnih ekstremiteta (često uočena pri primjeni čistih beta-blokatora) vrlo rijetko opisana.

Ishemijska bolest srca

U bolesnika s ishemijskom bolešću srca karvedilol je očitovao antiishemička i antianginozna svojstva koja su bila prisutna i tijekom dugotrajnog liječenja. Karvedilol smanjuje ventrikularni *pre-* i *afterload*. U bolesnika s disfunkcijom lijeve ventrikule ili s kroničnim zatajenjem srca karvedilol je pokazao blagotvoran učinak na hemodinamiku i poboljšanje istisne frakcije.

Kronično zatajivanje srca

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca pokazano je da karvedilol poboljšava funkciju lijeve srčane klijetke, značajno smanjuje smrtnost i potrebu za hospitalizacijom, poboljšava kvalitetu života i usporava napredovanje bolesti. Učinak karvedilola ovisi o dozi.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nekoliko je ispitivanja pokazalo da je karvedilol djelotvoran u bolesnika s bubrežnom hipertenzijom. To isto vrijedi i kod bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega, bolesnika na hemodijalizi ili kod bolesnika nakon transplantacije bubrega. Karvedilol dovodi do postupnog snižavanja krvnog taha kod dijaliziranih i nedijaliziranih bolesnika, a hipotenzivni je učinak usporediv s učinkom opaženim u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.

Na temelju rezultata dobivenih iz komparativnih ispitivanja u hemodijaliziranih je bolesnika utvrđeno da je karvedilol djelotvorniji od blokatora kalcijevih kanala i bolje se podnosi.

Karvedilol smanjuje morbiditet i mortalitet u dijaliziranih bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom. Metaanaliza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja koja uključuju veliki broj bolesnika (>4 000) s blagom do umjerenom kroničnom bolešću bubrega potvrdila je da liječenje karvedilolom u bolesnika s disfunkcijom lijeve srčane klijetke (sa simptomatskim zatajenjem srca i bez njega) 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 opsega ispitivanja. Dostupne studije usredotočile su se na liječenje zatajenja srca u pedijatriji, koje se, međutim, razlikuje od bolesti u odraslih u pogledu karakteristika i etiologije. Iako su brojna preliminarna i opservacijska ispitivanja koja se odnose na ovo stanje, uključujući ispitivanja zatajenja srca uslijed mišićne distrofije, izvijestila o mogućim korisnim učincima karvedilola, dokazi o djelotvornosti iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja proturječni su i neuvjerljivi.

Podaci o sigurnosti iz tih ispitivanja ukazuju na to da su nuspojave općenito usporedive između skupina



liječenima karvedilolom i kontrolne skupine. Međutim, zbog malog broja sudionika u usporedbi s ispitivanjima u odraslih i općeg nedostatka optimalnog režima doziranja za djecu i adolescente, dostupni podaci nisu dostatni za utvrđivanje sigurnosnog profila karvedilola u djece. Budući da nedostaju relevantne informacije koje se odnose na koristi i rizike, primjena karvedilola u pedijatrijskih bolesnika stoga predstavlja sigurnosni problem i ne preporučuje se.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene 25 mg karvedilola kod zdravih ispitanika, karvedilol se brzo apsorbirao s maksimalnom koncentracijom u plazmi C_{max} 21 $\mu\text{g/l}$, koju je postigao za približno 1,5 sati (t_{max}). Vrijednosti C_{max} izravno su proporcionalne dozi. Nakon oralne primjene metabolizmom prvog prolaska karvedilol postiže bioraspoloživost od 25 % u zdravih muškaraca. Karvedilol je racemat i čini se da se S-(-)-enantiomer metabolizira brže od R-(+)-enantiomera, što ukazuje na apsolutnu oralnu bioraspoloživost od 15 % u usporedbi s 31 % kod R-(+)-enantiomera. Maksimalne koncentracije u plazmi R-karvedilola su gotovo dvostruke u usporedbi sa S-karvedilolom.

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da je karvedilol supstrat efluksnog transportera P-glikoproteina. Uloga P-glikoproteina u raspoloživosti karvedilola dokazana je također *in vivo* u zdravih dobrovoljaca. Hrana ne utječe na bioraspoloživost i na maksimalne koncentracije u serumu, iako produljuje vrijeme potrebno za postizanje maksimalnih koncentracija u serumu.

Distribucija

Karvedilol je jako lipofilan spoj koji se približno 95 % veže za proteine plazme. Volumen raspodjele se kreće između 1,5 i 2 l/kg i povećava se u bolesnika s cirozom jetre. Enterohepatična cirkulacija osnovne supstancije uočena je u životinja.

Biotransformacija

Karvedilol se intenzivno metabolizira u jetri putem oksidacije i konjugacije u niz metabolita koji se uglavnom izlučuju putem žuči. Karvedilol se metabolizira u jetri, prije svega vezanjem na glukuronsku kiselinu.

Demetilacijom i hidroksilacijom fenolnog prstena nastaju tri aktivna metabolita koji blokiraju beta-adrenergičke receptore. Na temelju prekliničkih ispitivanja metabolit 4'-hidroksifenol otprilike 13 puta snažnije blokira beta-receptore nego karvedilol. U usporedbi s karvedilolom, tri aktivna metabolita pokazuju slabo vazodilacijsko djelovanje. Njihove su koncentracije u ljudi otprilike 10 puta niže od koncentracije osnovne tvari. Dva hidroksi-karbazol metabolita karvedilola izrazito su snažni antioksidansi koji su 30 do 80 puta jači od karvedilola.

Farmakokinetička ispitivanja u ljudi pokazala su da je oksidativni metabolizam karvedilola stereoselektivan. Rezultati ispitivanja *in vitro* pokazuju da u oksidaciji i hidroksilaciji mogu sudjelovati različiti izoenzimi citokroma P450 i to CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 i CYP1A2. Ispitivanja na zdravim dobrovoljcima i bolesnika pokazala su da je R-enantiomer pretežno metaboliziran pomoću CYP2D6, dok je S-enantiomer metaboliziran uglavnom CYP2D6 i CYP2C9.

Genetski polimorfizam

Rezultati farmakokinetičkih ispitivanja u ljudi dokazali su da CYP2D6 igra glavnu ulogu u metabolizmu R- i S-karvedilola. Kao rezultat toga dolazi do povećanja plazmatskih koncentracija R- i S-karvedilola kod sporih metabolizatora CYP2D6. Važnost genotipa CYP2D6 u farmakokinetici R- i S- karvedilola bila je potvrđena u populacijskim farmakokinetičkim ispitivanjima, dok druga ispitivanja nisu potvrdila to opažanje. Iz toga je zaključeno da genski polimorfizam CYP2D6 može imati ograničen klinički značaj. Ova je procjena također potkrijepljena opažanjem da razlike u farmakokinetičkim svojstvima zbog polimorfizma CYP2D6 nisu imale značajne učinke na farmakodinamički odgovor u zdravih dobrovoljaca te da nije bilo povezanosti između genotipa ili fenotipa CYP2D6 i doze karvedilola ili stope nuspojava u

bolesnika sa zatajenjem srca.

Na farmakokinetiku karvedilola utječe dob – plazmatske koncentracije su za približno 50 % više u starijih pojedinaca nego u mladim. Ta je činjenica uzeta u obzir u preporučenom doziranju u starijih bolesnika s hipertenzijom i ishemijskom bolesti srca (vidjeti dio 4.2, *Doziranje kod posebnih skupina bolesnika*). Kliničko ispitivanje provedeno u starijih bolesnika s hipertenzijom nije pokazalo nikakvu razliku u profilu nuspojava u usporedbi s mladim bolesnicima. Drugo kliničko ispitivanje provedeno u starijih bolesnika s ishemijskom bolešću srca nije pokazalo nikakvu razliku u profilu nuspojava u usporedbi s mladim bolesnicima. Navedeni sigurnosni profil nije potvrđen kod ostalih skupina bolesnika u kojih je indicirana primjena karvedilola (kronično zatajenje srca, disfunkcija lijeve klijetke nakon akutnog infarkta miokarda).

U ispitivanju kod bolesnika s cirozom jetre bioraspoloživost karvedilola bila je četiri puta veća, a maksimalna plazmatska koncentracija pet puta veća nego u zdravih pojedinaca.

U nekih bolesnika s hipertenzijom s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) uočene su 40 – 50 % više prosječne vrijednosti AUC za karvedilol u usporedbi s bolesnicima s hipertenzijom s normalnom funkcijom bubrega. I vrijednosti maksimalne plazmatske koncentracije su u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom bile više u prosjeku za 10 – 20 %. Unatoč tim razlikama, individualne vrijednosti AUC i maksimalne plazmatske koncentracije između obiju skupina bolesnika značajno su se preklapale zbog velike individualne varijabilnosti u svakoj od skupina. Dakle, razlike u farmakokinetici između obiju skupina bile su male i statistički beznačajne. Karvedilol su dobro podnosile obje skupine bolesnika. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom izlučivanje nemetaboliziranog lijeka putem bubrega se smanjuje, međutim, s obzirom na minimalno izlučivanje karvedilola putem bubrega (manje od 2 % primljene doze), promjene u farmakokinetičkim parametrima su male.

Eliminacija

Nakon jednokratne oralne doze od 50 mg karvedilola približno 60 % tvari izlučuje se u žuč i putem stolice izlazi u obliku metabolita tijekom 11 dana. Nakon jednokratne peroralne doze samo se oko 16 % izluči u mokraću u obliku karvedilola ili njegovih metabolita. Manje od 2 % primijenjene tvari izlučuje se mokraćom u nepromijenjenom obliku. Nakon intravenske infuzije 12,5 mg zdravim dobrovoljcima plazmatski klirens karvedilola doseže približno 600 ml/min, eliminacijsko poluvrijeme oko 2,5 sata. Eliminacijsko poluvrijeme kapsule 50 mg promatrano kod istih osoba iznosilo je 6,5 sati, što odgovara poluvremenu apsorpcije iz kapsule. Nakon peroralne primjene, ukupni tjelesni klirens S-karvedilola približno je dvostruko veći od klirensa R-karvedilola.

Linearnost/nelinearnost

Postoji linearna korelacija između doze i maksimalne koncentracije u plazmi C_{max} .

Farmakokinetički/farmakodinamički učinci

Radioreceptorskim testom utvrđeno je da su vezanje karvedilola na adrenergičke receptore i kinetika enantiomera proporcionalni dozi, s ukupnim glatkim linearnim odnosom između odgovora na liječenje mjereno ergometrijskim povećanjem brzine otkucaja srca i log-transformirane doze, log-transformiranih koncentracija S-enantiomera i beta-1-adrenergičkog receptora. Kao i kod drugih beta-blokatora, postoji vremenski razmak između izloženosti lijeku i farmakodinamičkog učinka, budući da se maksimalan učinak na srčanu frekvenciju i krvni tlak postiže kasnije od maksimalne koncentracije u plazmi. Utvrđeno je da metaboličke razlike uzrokovane različitim genotipovima CYP2D6 rezultiraju značajnim farmakokinetičkim promjenama, ali nemaju učinak na srčanu frekvenciju, krvni tlak ili nuspojave, vjerojatno zbog kompenzacije aktivnim metabolitima i ukupnog odnosa koncentracije i učinka. Sveukupno, odnos doze i učinka i kinetičkodinamički odnosi karvedilola određeni su složenim interakcijama između enantiospecifične kinetike i dinamike, vezanja za proteine i angažmana aktivnih metabolita, kako je prethodno objašnjeno u ovom odjeljku.

Farmakokinetika kod posebnih skupina bolesnika

Pedijatrijska populacija

Evaluacija u pedijatrijskih bolesnika pokazala je znatno viši klirens prilagođen tjelesnoj težini kod pedijatrijskih bolesnika u usporedbi s odraslima.

Stariji bolesnici

Dob nema statistički značajan učinak na farmakokinetiku karvedilola u bolesnika s povišenim krvnim tlakom.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s hipertenzijom i oštećenjem funkcije bubrega značajno se ne mijenjaju vrijednosti površine ispod krivulje plazmatskih koncentracija, poluživota eliminacije i maksimalne plazmatske koncentracije.

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega smanjeno je izlučivanje nepromijenjenog lijeka putem bubrega, dok su promjene farmakokinetičkih parametara blage.

U bolesnika s umjereno teškim do teškim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati doziranje karvedilola (vidjeti dio 4.2., *Doziranje kod posebnih skupina bolesnika*).

Karvedilol se ne uklanja dijalizom, budući da ne prolazi kroz dijaliznu membranu, što je najvjerojatnije posljedica jakog vezanja za proteine plazme.

Oštećenje funkcije jetre

Vidjeti dio 4.3., *Kontraindikacije* i dio 4.4., *Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni*.

Zatajivanje srca

U ispitivanju u kojem su sudjelovala 24 bolesnika sa zatajivanjem srca klirens R- i S-karvedilola bio je znatno niži nego što je prethodno procijenjeno u zdravih dobrovoljnih ispitanika. Ti su rezultati pokazali da zatajivanje srca znatno mijenja farmakokinetiku R- i S- karvedilola.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost

U ispitivanjima karcinogenosti provedenima na štakorima i miševima u koncentracijama od 75 mg/kg/dan, odnosno 200 mg/kg/dan (38 do 100 puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude) karvedilol nije imao karcinogeni učinak.

Mutagenost

U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima na sisavcima i drugim životinjskim vrstama karvedilol se nije pokazao mutagenim.

Poremećaj plodnosti

Davanje karvedilola odraslim ženka štakora u toksičnim dozama (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 puta više od maksimalne preporučene doze za ljude) rezultiralo je poremećajem plodnosti (lošim parenjem, manjim brojem žutih tijela (*corpora lutea*) i manjim brojem implantiranih jajašaca).

Teratogenost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene učinke. Doze ≥ 60 mg/kg (30 puta više od maksimalne preporučene doze) usporavale su fizički rast, odnosno razvoj potomaka. Doze 200 mg/kg, odnosno 75 mg/kg, (38 - 100 puta veće od maksimalne preporučene doze) kod štakora i kunića djelovale su embriotoksično (ali ne i teratogeno).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat
Celuloza, mikrokristalična
Hidroksipropilceluloza
Kukuruzni škrob
Željezov oksid, žuti (E172)
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Talk
Magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

CARVELOL 3,125 mg tablete: 30 (1x30) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.
CARVELOL 6,25, 12,5 mg tablete: 30 (1x30) i 60 (2x30) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.
CARVELOL 25 mg tablete: 30 (2x15) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJENJE LIJEKA U PROMET

CARVELOL 3,125 mg tablete: HR-H-210964015
CARVELOL 6,25 mg tablete: HR-H-806467328
CARVELOL 12,5 mg tablete: HR-H-383435515
CARVELOL 25 mg tablete: HR-H-375689797

H A L M E D
08 - 03 - 2024
ODOBRENO

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. studenog 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. veljače 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08. ožujka 2024.

H A L M E D
08 - 03 - 2024
ODOBRENO