

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Carvetrend 3,125 mg tablete

Jedna tableta sadrži 3,125 mg karvedilola.

Carvetrend 6,25 mg tablete

Jedna tableta sadrži 6,25 mg karvedilola.

Carvetrend 12,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 12,5 mg karvedilola.

Carvetrend 25 mg tablete

Jedna tableta sadrži 25 mg karvedilola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna Carvetrend 3,125 mg tableta sadrži 16,77 mg laktoza hidrata.
Jedna Carvetrend 6,25 mg tableta sadrži 33,54 mg laktoza hidrata.
Jedna Carvetrend 12,5 mg tableta sadrži 67,08 mg laktoza hidrata.
Jedna Carvetrend 25 mg tableta sadrži 134,16 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Carvetrend 3,125 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete sa utisnutim CA3 s jedne strane te promjera oko 5 mm.

Carvetrend 6,25 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete sa utisnutim CA6 s jedne strane te promjera oko 7 mm.

Carvetrend 12,5 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete sa utisnutim CA12 s jedne strane te promjera oko 9 mm.

Carvetrend 25 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete sa utisnutim CA25 s jedne strane te promjera oko 12 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Dodatna terapija u liječenju simptomatskog kongestivnog zatajenja srca, u svrhu smanjenjamorbiditeta i poboljšanja zdravstvenog stanja bolesnika.
- Terapija hipertenzije.
- Dugotrajno liječenje stabilne angine pektoris.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Simptomatsko kongestivno zatajenje srca

Dozu treba prilagoditi potrebama pojedinačnog bolesnika, a tijekom razdoblja prilagodbe doze potrebna je pažljiva kontrola liječnika.

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

Odrasli

Preporučena početna doza karvedilola iznosi 3,125 mg dvaput dnevno tijekom dva tjedna. Ukoliko bolesnik dobro podnosi tu dozu, ona se može postupno povećavati, u intervalima ne kraćim od dva tjedna, na 6,25 mg dvaput dnevno, slijedi 12,5 mg dvaput dnevno, te nakon toga 25 mg dvaput dnevno. Dozu treba povećavati do najviše doze koju bolesnik podnosi.

Preporučena maksimalna dnevna doza je 25 mg dvaput dnevno za bolesnike čija je tjelesna masa manja od 85 kg, te 50 mg dvaput dnevno za bolesnike čija je tjelesna masa veća od 85 kg.

Prije svakog povećanja doze liječnik treba ustanoviti pojavljuju li se u bolesnika simptomi vazodilatacije ili pogoršanja zatajivanja srca. Prolazno pogoršanje zatajivanja srca ili retenciju tekućine treba liječiti povećanim dozama diuretika ili ACE inhibitora ili putem modificiranja ili privremenog prekida liječenja karvedilolom. U ovakvim slučajevima, sve dok se ne stabiliziraju simptomi pogoršanja zatajenja srca ili vazodilatacije, ne smije se povećavati doza karvedilola.

Ukoliko se liječenje karvedilolom prekine na dulje od dva tjedna, liječenje treba ponovno započeti dozom od 3,125 mg dvaput dnevno, a potom se doza povećava u skladu s gore navedenim preporukama za doziranje.

Starije osobe

Preporučuju se iste doze kao i u odraslih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost karvedilola u djece (mlađe od 18 godina) nije ustanovljena.

Hipertenzija

Preporučuje se doziranje jedanput na dan.

Odrasli

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

Titiranje doze treba provoditi u intervalima od najmanje dva tjedna.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost karvedilola u djece (mlađe od 18 godina) nije ustanovljena.

Angina

Odrasli

Preporučena početna doza liječenja iznosi 12,5 mg dvaput dnevno prva dva dana. Nakon toga, preporučena doza iznosi 25 mg dvaput dnevno. Ukoliko je potrebno, doza se može naknadno povećavati do doze od 50 mg dvaput dnevno.

Titriranje doze treba provoditi u intervalima od najmanje dva tjedna.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost karvedilola u djece (mlađe od 18 godina) nije ustanovljena.

Način primjene

Tablete treba uzimati s dovoljno tekućine. Kod kongestivnog zatajenja srca, bolesnici trebaju uzimati lijek s hranom (uz obrok), da bi se usporila brzina apsorpcije lijeka i reducirala incidencija ortostatskih efekata.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

Nestabilno/dekompenzirano zatajivanje srca koje zahtijeva suportivnu intravensku primjenu inotropnih lijekova.

Klinički manifestni poremećaj funkcije jetre.

Kao i kod drugih beta blokatora:

Bronhospazam ili astma u anamnezi.

AV blok drugog i trećeg stupnja (ako bolesnik nema ugrađen trajni elektrostimulator srca).

Teška bradikardija (< 50 otkucaja u minuti).

Kardiogeni šok.

Sindrom bolesnog sinusa (uključujući i sinoatrijalni blok).

Teška hipotenzija (sistolički krvni tlak < 85 mmHg)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kronično kongestivno zatajenje srca

U bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca tijekom prilagodbe na višu dozu karvedilola može doći do pogoršanja srčanog zatajivanja ili zadržavanja tekućine. Ukoliko se takvi simptomi pojave, treba povećati dozu diuretika, a doza karvedilola se ne smije povećavati dok se kliničko stanje ne stabilizira. Povremeno može biti potrebno smanjiti dozu karvedilola ili, u rijetkim slučajevima, privremeno prekinuti primjenu lijeka. Takvi slučajevi ne isključuju kasniju uspješnu titraciju karvedilola.

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

Bubrežna funkcija u kongestivnom zatajenju 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 bolesti srca i difuznom krvožilnom bolesti i/ili od ranije postojećom insuficijencijom bubrega. U bolesnika s kroničnim zatajenjem srca i navedenim faktorima rizika, treba pratiti funkciju bubrega za vrijeme povećavanja doze lijeka, a u slučaju da dođe do pogoršanja bubrežnog zatajenja, treba prekinuti primjenu ili smanjiti dozu lijeka.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

U bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća s bronhospastičnom komponentom koji ne uzimaju lijekove niti peroralno niti inhalacijom, karvedilol treba koristiti oprezno i samo u onim slučajevima u kojima je potencijalna korist veća od potencijalnog rizika.

U bolesnika sklonih bronhospazmu može doći do pojave respiratornog distresa uslijed mogućeg povećanja otpora u dišnim putovima. Bolesnike treba pažljivo nadzirati u početku liječenja i pri postupnom povećavanju doze karvedilola, a dozu karvedilola treba smanjiti ako se tijekom liječenja primijeti bilo koji znak bronhospazma.

Dijabetes

Prilikom primjene karvedilola u bolesnika sa dijabetesom potreban je oprez, jer rani znakovi i simptomi akutne hipoglikemije mogu biti maskirani ili oslabljeni. U bolesnika koji primaju inzulin, uglavnom se preferiraju alternativni lijekovi umjesto beta blokatora. Stoga je potrebno redovito praćenje glikemije u dijabetičara, na početku liječenja karvedilolom ili tijekom povećavanju doze, a shodno tome i prilagođavanje hipoglikemijske terapije (vidjeti dio 4.5.).

Periferna vaskularna bolest i Raynaudov fenomen

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

Tireotoksikoza

Karvedilol može prikriti simptome tireotoksikoze.

Bradikardija

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

Preosjetljivost

Oprez je potreban u bolesnika s teškim reakcijama preosjetljivosti u anamnezi, kao i u bolesnika koji su na terapiji desenzibilizacije, budući da beta blokatori mogu povećati i osjetljivost na alergene i ozbiljnost anafilaktičkih reakcija.

Teške kožne nuspojave

Tijekom liječenja s karvedilolom, zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi teških kožnih nuspojava (SCAR, od engl. *severe cutaneous adverse reactions*) kao što su: toksična epidermalna nekroliza (TEN) i Stevens-Johnsonov sindrom (vidjeti dio 4.8.). Primjena karvedilola treba biti trajno prekinuta u bolesnika kod kojih je došlo do teških kožnih nuspojava, a koje se mogu pripisati djelovanju karvedilola.

Psorijaza

U bolesnika s anamnezom psorijaze povezane s primjenom beta blokatorima, karvedilol treba primijeniti isključivo nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika.

Interakcije s drugim lijekovima

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

Feokromocitom

Bolesnicima s feokromocitomom, prije primjene bilo kojeg beta blokatora, treba dati neki alfa-blokator. Iako karvedilol ima i alfa- i beta- blokirajuće djelovanje, 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 pectoris

Lijekovi s neselektivnim beta blokirajućim djelovanjem mogu izazvati bolove u prsima u bolesnika s Prinzmetalovom nestabilnom anginom pectoris. Nema kliničkih iskustava o primjeni karvedilola u tih bolesnika, iako alfa-blokirajuće djelovanje karvedilola može spriječiti pojavu ovih simptoma. Međutim, treba biti oprezan pri primjeni karvedilola u bolesnika za koje se sumnja da boluju od Prinzmetalove nestabilne angine.

Kontaktne leće

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

Sindrom ustezanja

Iako angina nije bila zabilježena uz prestanak primjene karvedilola, prekid liječenja bi trebao biti postupan (kroz razdoblje od dva tjedna), posebno u bolesnika s ishemijskom bolesti srca obzirom na beta blokirajuću aktivnost lijeka.

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.

Nema dokaza da primjena karvedilola smanjuje smrtnost u bolesnika sa simptomatskim kongestivnim zatajenjem srca.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Učinak karvedilola na farmakokinetiku drugih lijekova

Karvedilol je supstrat kao i inhibitor P-glikoproteina. Stoga se bioraspoloživost lijekova koje prenosi P-glikoprotein može povećati kada se primjenjuju istodobno s karvedilolom. Dodatno, induktori ili inhibitori P-glikoproteina mogu promijeniti bioraspoloživost karvedilola.

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

Digoksin: Povećana izloženost digoksinu, do 20%, uočena je u studijama provedenim na zdravim ispitanicima i bolesnicima sa srčanim zatajenjem. Značajno veći učinak uočen je u muških bolesnika u odnosu na ženske. Preporučuje se intenzivnije praćenje razine digoksina, pri uvođenju, mijenjanju doze ili prekidu primjene karvedilola (vidjeti dio 4.4.). Karvedilol nije imao učinak na digoksin primijenjen intravenozno.

Ciklosporin: Dvije studije provedene u bolesnika u kojih je izvršena transplantaciju bubrega i srca, i koji primaju ciklosporin oralno, indiciraju povećanje plazmatske koncentracije ciklosporina nakon uvođenja karvedilola u terapiju. Izgleda da karvedilol povećava izloženost ciklosporinu primijenjenim oralno, za otprilike 10 – 20%. U pokušaju da se zadrže terapijski nivoi ciklosporina, potrebno je smanjiti dozu ciklosporina u prosjeku za 10-20%. Mehanizam ove interakcije nije poznat, međutim moguće je da je u to involvirana inhibicija intestinalnog P-glikoproteina posredovana s karvedilolom. Zbog velike interindividualne varijabilnosti nivoa ciklosporina, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije ciklosporina nakon uvođenja karvedilola u terapiju, te po potrebi prilagođavanje doze ciklosporina. U slučaju intravenske primjene ciklosporina, ne očekuje se interakcija s karvedilolom.

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku karvedilola

Rifampicin: U studiji u kojoj je učestvovalo 12 zdravih ispitanika, izloženost karvedilolu, tijekom istovremene primjene s rifampicinom, bila je smanjena za otprilike 60%, a uočen je i smanjen učinak karvedilola na sistolički krvni tlak. Mehanizam ove interakcije nije poznat, a moguće da je posljedica indukcije intestinalnog P-glikoproteina putem rifampicina. Pažljivo praćenje aktivnosti beta blokade zahtijeva se u bolesnika koji istovremeno primjenjuju karvedilol i rifampicin..

Amiodaron: U *in vitro* studiji s humanim mikrosomima 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 bolesnika sa srčanim zatajenjem koji konkomitantno primjenjuju karvedilol i amiodaron, u usporedbi s bolesnicima 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 bolesnika koji istovremeno primjenjuju karvedilol i amiodaron.

Fluoksetin i paroksetin: U randomiziranom ukriženom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 10 bolesnika sa zatajenjem srca, istodobna primjena fluoksetina, jakog inhibitora CYP2D6, rezultirala je stereoselektivnom inhibicijom metabolizma karvedilola sa 77%-tnim povećanjem srednjeg AUC-a ("površine ispod krivulje") R(+) enantiomera i 35%-tnim povećanjem srednjeg AUC-a S(-) enantiomera (bez statističkog značaja) u odnosu na grupu koja je primala placebo. Međutim, nisu primijećene razlike u nuspojavama, krvnom tlaku ni pulsu između liječenih skupina.

Farmakodinamičke interakcije

Inzulin ili oralni hipoglikemici: Lijekovi s beta blokirajućim svojstvima mogu pojačati djelovanje inzulina i oralnih hipoglikemika na smanjivanje šećera u krvi. Znakovi hipoglikemije mogu biti maskirani ili oslabljeni (osobito tahikardija). Zbog toga se u bolesnika koji primaju inzulin ili oralne hipoglikemike preporučuje redovita kontrola glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4.).

Lijekovi koji smanjuju količinu katekolamina: U bolesnika koji uzimaju istovremeno beta blokatore i lijekove koji mogu smanjiti količinu katekolamina (npr. rezerpin i inhibitori monoamino oksidaze) treba pažljivo pratiti znakove sniženog krvnog tlaka i/ili teške bradikardije.

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

Nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala i drugi: Pri istodobnoj primjeni s karvedilolom mogu povećati rizik od poremećaja atrioventrikularne 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: Istodobna primjena klonidina i beta blokatora može potencirati učinke na sniženje krvnog tlaka i usporavanje otkucaja srca. Kada istovremeno liječenje beta blokatorima i klonidinom treba prekinuti, najprije treba prekinuti liječenje beta blokatorom. Liječenje klonidinom se može prekinuti nekoliko dana kasnije, postupnim smanjivanjem doze.

Antihipertenzivi: Kao i ostali beta blokatori, karvedilol može potencirati učinak drugih istodobno primijenjenih lijekova s antihipertenzivnim djelovanjem (npr. antagonisti alfa₁ receptora) ili lijekova koji kao nuspojavu uzrokuju sniženje krvnog tlaka.

Anestetici: Tijekom opće anestezije preporučuje se poseban oprez zbog sinergističkih negativnih inotropnih i hipertenzivnih učinaka karvedilola i anestetika (vidjeti dio 4. 4).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIDs): 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.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućeg kliničkog iskustva s primjenom karvedilola u trudnica.

Ispitivanja na životinjama su nedovoljna u pogledu saznanja o učincima na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude je nepoznat.

Karvedilol se ne primjenjuje u trudnoći osim ako potencijalna korist premašuje mogući rizik.

Beta blokatori smanjuju perfuziju placente, što može dovesti do intrauterine smrti fetusa, te prijevremenog poroda. U fetusa i novorođenčeta se mogu javiti nuspojave (osobito hipoglikemija i bradikardija). U novorođenčadi, u postnatalnom razdoblju, postoji i povećani rizik od srčanih i plućnih komplikacija. Tijekom ispitivanja na životinjama nije dokazan teratogeni učinak karvedilola (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se karvedilol ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko štakorica. Nije poznato izlučuje li se karvedilol u majčinom mlijeku u ljudi. Međutim, većina beta-blokatora, osobito lipofilnih, prelaze u majčino mlijeko, iako u različitom opsegu. Stoga se ne preporučuje dojenje tijekom primjene karvedilola.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učinku karvedilola na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Kao i s drugim lijekovima koji dovode do promjena krvnog tlaka, bolesnike koji uzimaju karvedilol treba upozoriti da ne upravljaju vozilima ili strojevima, ukoliko osjete omaglicu ili povezane simptome. Ovo se posebno odnosi na početak liječenja ili promjenu liječenja te primjenu lijeka uz alkohol.

4.8. Nuspojave

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene su tijekom primjene karvedilola:

Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $<1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), vrlo rijetko ($<1/10\ 000$; uključujući izolirana izvješća), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija 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
	povećanje volumena tjelesnih tekućina	Često
	edem	Često
	atrioventrikularni blok	Manje često
	angina pectoris	Manje često
Poremećaji oka	poremećaj vida	Često
	smanjena lakrimacija	Često
	nadraženost oka	Često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	Često
	proljevi	Često
	povaćanje	Često
	dispepsija	Često
	bol u abdomenu	Često
	konstipacija	Manje često
	suha usta	Rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	Vrlo često
	edem	Često
	bol	Često
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i gamaglutamil transferaze (GGT)	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa	Vrlo rijetko
Infekcije i infestacije	pneumonija/upala pluća	Često
	bronhitis	Često
	infekcije gornjeg dišnog sustava	Često
	infekcije mokraćnog sustava	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane	povećanje tjelesne težine	Često
	hiperkolesterolemija	Često
	poremećena kontrola glukoze u krvi (hiperglikemija, hipoglikemija) u bolesnika s već prisutnim dijabetesom	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u ekstremitetima	Često

Poremećaji živčanog sustava	omaglica	Vrlo često
	glavobolja	Vrlo često
	presinkopa, sinkopa	Često
	parestezija	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	depresija, depresivno raspoloženje	Često
	poremećaji spavanja	Manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	zatajivanje bubrega i poremećaj funkcije bubrega u bolesnika s difuznom vaskularnom bolešću i/ili primarnom insuficijencijom bubrega	Često
	poremećaji mokrenja	Rijetko
	urinarna inkontinencija u žena	Vrlo rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfunkcija	Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	Često
	edem pluća	Često
	astma u predisponiranih bolesnika	Često
	začepljenje nosa, simptomi slični prehladi	Rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	kožne reakcije (npr. alergijski egzantem, dermatitis, urtikarija, pruritus, kožne lezije nalik psorijazi i <i>lichen planus</i>), alopecija	Manje često
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	Vrlo često
	ortostatska hipotenzija	Često
	poremećaji periferne cirkulacije (hladni ekstremiteti, periferna vaskularna bolest, egzacerbacija intermitentne klaudikacije i Raynaudov fenomen)	Često
	hipertenzija	Često

Opis odabranih nuspojava

Učestalost neželjenih reakcija ne ovisi o dozi s izuzetkom omaglice, smetnji vida i bradikardije. Omaglica, sinkopa, glavobolja i astenija obično su blage i veća je vjerojatnost njihove pojave na početku liječenja.

U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, tijekom povećavanja doze karvedilola može doći do pogoršanja zatajenja srca i retencije tekućine (vidjeti dio 4.4).

Zatajenje srca je često prijavljena nuspojava i u bolesnika koji su primali placebo (14,5%) i u onih liječenih karvedilolom (15,4%) te u bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke nakon akutnog infarkta miokarda.

Reverzibilno pogoršanje funkcije bubrega zabilježeno je tijekom liječenja karvedilolom u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca i niskim krvnim tlakom, ishemijskom srčanom bolešću i difuznom vaskularnom bolešću i/ili podležećom insuficijencijom bubrega (vidjeti dio 4.4).

Sljedeće nuspojave identificirane su tijekom postmarketinške primjene karvedilola. Obzirom da su ovi događaji zabilježeni iz populacije nepoznate veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu frekvenciju i/ili uspostaviti uzročnu povezanost sa primjenom lijeka.

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

Teške kožne nuspojave (toksična epidermalna nekroliza i Stevens-Johnsonov sindrom) - vidjeti dio 4.4.

Karvedilol može uzrokovati urinarnu inkontinenciju u žena koja se povlači po prestanku uzimanja lijeka.

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

Predožiranje može izazvati tešku hipotenziju, bradikardiju, zatajivanje srca, kardiogeni šok i srčani arrest. Mogu se pojaviti i teškoće s disanjem, bronhospazam, povraćanje, poremećaj svijesti i generalizirani napadaji.

Liječenje predožiranja

Bolesnike treba pratiti na iznad navedene znakove i simptome, a liječiti prema najboljoj procjeni nadležnog liječnika i u skladu sa standardnom praksom za bolesnike s predožiranjem beta blokatorom (npr. atropin, transvenozni pejsing, glukagon, inhibitor fosfodiesteraze kao što je amrinon ili milrinon, beta simpatomimetici).

Ispiranje želuca ili inducirana emeza mogu biti korisni u prvih nekoliko sati nakon ingestije.

U slučajevima teškog predožiranja sa simptomima šoka, opisanu suportivnu terapiju treba nastaviti dovoljno dugo, tj. dok se bolesnik ne stabilizira, obzirom da se može očekivati produženo 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 je vazodilatacijski, neselektivni beta blokator. Vazodilatacija se uglavnom odvija posredstvom antagonizma alfa1-receptora.

Karvedilol umanjuje periferni vaskularni otpor putem vazodilatacije, a suprimira renin-angiotenzin-aldosteron sistem putem beta blokade. Aktivnost renina u plazmi je smanjena, a retencije tekućine je rijetka. Neki od ograničavajućih faktora tradicionalnih beta blokatora čini se da nisu prisutni u pojedinim beta blokatorima sa vazodilatirajućim svojstvima, kao što je karvedilol.

Karvedilol nema intrinzični simpatomimetski učinak, a poput propranolola, ima svojstva stabiliziranja membrane.

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

U hipertenzivnih bolesnika, smanjenje krvnog tlaka nije povezano s istodobnim povećanjem ukupnog perifernog otpora, što je uočeno kod čistih beta blokatora. Frekvencija srca je neznatno smanjena. Protok

krvi kroz bubrege i bubrežna funkcija su očuvani. Očuvan je i protok krvi kroz ekstremitete, pa se hladni ekstremiteti (česta pojava uz lijekove koji imaju beta blokirajuću aktivnost) rijetko nalaze.

U bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke ili s kroničnim zatajenjem srca, karvedilol je pokazao povoljne učinke na hemodinamiku, te je uzrokovao poboljšanja u odnosu na ejekcijsku frakciju i dimenzije lijeve klijetke.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Oštećenje bubrega

Nekoliko otvorenih studija je pokazalo da je karvedilol učinkovit lijek u bolesnika s bubrežnom hipertenzijom. Isto vrijedi i za bolesnike sa kroničnim zatajenjem bubrega, kao i za bolesnike na hemodijalizi ili nakon transplantacije bubrega. Karvedilol uzrokuje postupno smanjenje krvnog tlaka u dijaliziranih i nedijaliziranih bolesnika, a učinci na smanjenje krvnog tlaka usporedivi su s onima koji su uočeni u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Na temelju rezultata dobivenih iz komparativnih ispitivanja u hemodijaliziranih bolesnika, zaključeno je da je karvedilol bio mnogo učinkovitiji od blokatora kalcijevih kanala i da se bolje podnosio.

Karvedilol smanjuje morbiditet i mortalitet u dijaliziranih bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom. Meta-analiza placebo kontroliranih kliničkih istraživanja koja je uključivala veliki broj bolesnika (>4000) sa blagom do umjerenom kroničnom bolesti bubrega, daje potporu stavu da liječenje karvedilolom u bolesnika sa disfunkcijom lijeve klijetke sa ili bez simptoma zatajenja srca, smanjuje stopu mortaliteta svih uzroka kao i događaja povezanih sa zatajenjem srca.

U bolesnika sa stabilnom anginom pectoris, karvedilol je pokazao antiishemijska i antianginalna svojstva. Akutna hemodinamička ispitivanja su pokazala, da karvedilol smanjuje i opterećenje srca volumenom (predopterećenje ili „pre-load“) i opterećenje srca pritiskom (naknadno opterećenje ili „after-load“), uz posljedično poboljšanje sistoličke i dijastoličke funkcije lijeve klijetke, a bez bitnih promjena minutnog volumena srca (srčani output).

Karvedilol nema neželjene učinke na metaboličke faktore rizika za razvoj koronarne srčane bolesti. Ne utječe negativno na normalni profil serumskih lipida, dok su u hipertenzivnih bolesnika s dislipidemijom zabilježeni povoljni učinci na serumske lipide, nakon šestomjesečne oralne terapije.

U dvije studije, primjena karvedilola u dozi od 25 mg, dva puta na dan, uspoređivana je s drugim anti-anginalnim lijekovima u bolesnika s kroničnom stabilnom anginom. Dozni režimi koji su bili izabrani, su oni koji se široko primjenjuju u kliničkoj praksi. Obje studije su imale dvostruko slijepi dizajn, s paralelnim grupama. Primarni cilj je bio praćenje TET-a (eng. „total exercise time“).

Studija	Doza	Broj bolesnika koji primaju karvedilol/lijek s kojim se upoređuje	Trajanje
060	Verapamil (120 mg, tri puta na dan)	126/122	12 tjedana
061	Izosorbid dinitrat (ISDN) s.r. (40 mg, dva puta na dan)	93/94	12 tjedana

Rezultati obje studije su jasno pokazali da u odnosu na TET (eng. „total exercise time“), nakon 12 tjedana terapije i pri niskim nivoima lijekova u krvi, nije bilo statistički značajne razlike između liječenih grupa. Međutim, omjeri rizika dobiveni putem Coxovog modela proporcionalnih hazarda, pokazali su trend u korist karvedilola, indicirajući da je u prosjeku karvedilol imao efikasnost 114% u odnosu na verapamil (90% CI: 85 - 152%), a 134% u odnosu na ISDN (90% CI: 96-185%). Ovo također vrijedi i za vrijeme do početka angine (*time to angina-TTA*) i vrijeme do depresije ST segmenta (*time to ST segment*

depression-TST). Porast TET-a je bio oko 50 sekundi u svim grupama. Poboljšanja za TTA i TST su bila oko 30 sekundi, što je klinički relevantno.

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene kapsule od 25 mg u zdravih ispitanika, karvedilol se brzo apsorbirao s vršnom koncentracijom u plazmi (C_{max}) od 21 mg/L, postignutom nakon približno 1.5 sat (t_{max}). Vrijednosti C_{max} 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 utječe na bioraspoloživost, vrijeme zadržavanja, ili na maksimalnu koncentraciju u serumu, iako je vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije u serumu odgođeno.

Distribucija

Karvedilol je visoko lipofilan pokazujući vezivanje za proteine plazme približno 95%. Volumen raspodjele je između 1,5 i 2 l/kg i povećan je u bolesnika sa cirozom jetre.

Biotransformacija

U ljudi se karvedilol intenzivno metabolizira u niz metabolita u jetri putem oksidacije i konjugacije, koji se uglavnom eliminiraju putem žuči.

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

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

Genetski polimorfizam

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

Eliminacija

Nakon oralne primjene pojedinačne doze karvedilola od 50 mg, oko 60% se izluči u žuč i eliminira putem fecesa, u obliku metabolita, unutar perioda od 11 dana. Nakon pojedinačne oralne doze samo se oko 16% lijeka izluči putem urina u obliku karvedilola i njegovih metabolita. Manje od 2% nepromijenjenog lijeka se izluči putem urina. Nakon intravenske infuzije od 12,5 mg u zdravih

dobrovoljaca, klirens karvedilola u plazmi iznosi oko 600 mL/min, a poluvrijeme eliminacije oko 2,5 sata. Poluvrijeme eliminacije 50 mg lijeka u kapsuli, uočen u istih osoba, bio je 6,5 sati, što zaista odgovara poluvremenu apsorpcije iz kapsule. Nakon oralne primjene, ukupni tjelesni klirens S-karvedilola je približno dva puta veći od ukupnog klirensa R-karvedilola.

Posebne populacije

Starije osobe

Dob nema statistički značajan učinak na farmakokinetiku karvedilola u bolesnika s hipertenzijom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika pokazalo je da je klirens temeljen na tjelesnoj težini, značajno viši u pedijatrijskih bolesnika u usporedbi s odraslima.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju s bolesnicima s cirozom jetre, bioraspoloživost karvedilola bila je četiri puta veća, a vršna koncentracija u plazmi pet puta veća nego u zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije bubrega

Obzirom da se karvedilol iz tijela izlučuje primarno fecesom, nije vjerojatna značajna akumulacija u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Zatajenje srca

U ispitivanju u kojem su sudjelovala 24 bolesnika (Japanaca) sa zatajivanjem srca, klirens R- i S-karvedilola bio je znatno niži nego što je prethodno procijenjeno u zdravih dobrovoljaca. Ti su rezultati pokazali da je farmakokinetika R- i S-karvedilola značajno izmijenjena zatajivanjem srca u ispitivanih Japanaca.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na temelju ispitivanja na životinjama, nema dokaza o teratogenim učincima karvedilola. Embriotoksičnost je uočena samo nakon primjene velikih doza u kunića. Relevantnost ovih nalaza za ljude je nejasna. Pored toga, ispitivanja na životinjama ukazuju da karvedilol prolazi placentarnu barijeru, pa na umu treba imati moguće posljedice alfa i beta blokade na humani fetus i novorođenče (vidjeti dio 4.6.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
hidroksipropilceluloza
kukuruzni škrob
talk
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Carvetrend 3,125 mg tablete: 28 tableta u (PVC/PVDC//Al) blisteru.

Carvetrend 6,25 mg tablete: 28 tableta u (PVC/PVDC//Al) blisteru.

Carvetrend 12,5 mg tablete: 28 tableta u (PVC/PVDC//Al) blisteru.

Carvetrend 25 mg tablete: 28 tableta u (PVC/PVDC//Al) blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Carvetrend 3,125 mg tablete: HR-H-381935662

Carvetrend 6,25 mg tablete: HR-H-010460789

Carvetrend 12,5 mg tablete: HR-H-321903805

Carvetrend 25 mg tablete: HR-H-793878981

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. siječnja 2003.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. srpnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02. studenoga 2020.