

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Coryol 3,125 mg tablete

Svaka tableta sadrži 3,125 mg karvedilola.

Coryol 6,25 mg tablete

Svaka tableta sadrži 6,25 mg karvedilola.

Coryol 12,5 mg tablete

Svaka tableta sadrži 12,5 mg karvedilola.

Coryol 25 mg tablete

Svaka tableta sadrži 25 mg karvedilola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

	3,125 mg tablete	6,25 mg tablete	12,5 mg tablete	25 mg tablete
laktoza	71,61 mg	68,64 mg	137,28 mg	80,75 mg
saharoza	5 mg	5 mg	10 mg	60 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Coryol 3,125 mg tablete

Okrugle, lagano izbočene bijele tablete s kosim rubom.

Coryol 6,25 mg tablete

Ovalne, lagano izbočene, bijele tablete, s urezom na jednoj strani i oznakom "S2" na drugoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Coryol 12,5 mg tablete

Ovalne, lagano izbočene, bijele tablete, s urezom na jednoj strani i oznakom "S3" na drugoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Coryol 25 mg tablete

Okrugle, lagano izbočene, bijele tablete, s kosim rubom i urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije.

Dugotrajno liječenje stabilne angine pectoris.

Dodatna terapija u liječenju simptomatskog kongestivnog zatajivanja srca kako bi se smanjio morbiditet i poboljšala dobrobit bolesnika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzija

Preporučuje se doziranje jednom dnevno.

Odrasli

Preporučena doza za započinjanje terapije je 12,5 mg jednom dnevno kroz prva dva dana. Nakon toga preporučena doza je 25 mg jednom dnevno. Ako je potrebno, dozu je moguće dalje postupno povećati do preporučene maksimalne dnevne doze od 50 mg koja se daje ili jednom dnevno ili podijeljeno na doze.

Titiranje doze mora se odvijati u intervalima od najmanje dva tjedna.

Starije osobe

Preporučena početna doza je 12,5 mg jednom dnevno. Ovo je u nekim slučajevima dovoljno za kontrolu tlaka. Međutim, ako pri ovoj dozi terapijski odgovor nije dostatan, doza se može dalje povećavati do preporučene maksimalne dnevne doze od 50 mg koja se daje ili jednom dnevno ili podijeljeno na doze.

Angina pectoris

Preporučuje se režim doziranja od dva puta dnevno.

Odrasli

Preporučena doza za započinjanje terapije je 12,5 mg dva puta dnevno kroz prva dva dana. Nakon toga, preporučena doza je 25 mg dva puta dnevno. Ako je potrebno, dozu je moguće dalje postupno povećati do 50 mg dvaput dnevno.

Titiranje doze mora se odvijati u intervalima od najmanje dva tjedna.

Starije osobe

Preporučena maksimalna dnevna doza je 50 mg, a daje se podijeljena na doze.

Simptomatsko kongestivno zatajivanje srca

Doza se mora titrirati prema pojedinačnim potrebama i pratiti tijekom titriranja na veću dozu.

Za bolesnike koji primaju diuretike i/ili digoksin i/ili ACE inhibitore, doziranje ovih drugih lijekova potrebno je stabilizirati prije uvođenja liječenja lijekom Coryol.

Odrasli

Preporučena doza na početku terapije je 3,125 mg dvaput dnevno tijekom dva tjedna. Ako je ova doza bolesniku podnošljiva, dozu je potrebno naknadno povećati, u intervalima od najmanje dva tjedna, na 6,25 mg dvaput dnevno, a nakon toga na 12,5 mg dvaput dnevno te potom 25 mg dvaput dnevno. Dozu je potrebno povećati na najvišu razinu koja je bolesniku podnošljiva.

Maksimalna preporučena doza je 25 mg dvaput dnevno za sve bolesnike s teškim kognitivnim

zatajivanjem srca i za bolesnike s blagim do umjerenim kognitivnim zatajivanjem srca čija je tjelesna težina ispod 85 kg. U bolesnika s blagim do umjerenim kognitivnim zatajivanjem srca čija je tjelesna težina viša od 85 kg maksimalna preporučena doza je 50 mg dvaput dnevno.

Prije svakog povećanja doze liječnik mora provjeriti ima li bolesnik simptome pogoršanja zatajivanja srca ili vazodilatacije. Prolazno pogoršanje zatajivanja srca, vazodilatacija ili retencija tekućine mogu se liječiti povećanim dozama diuretika ili ACE inhibitora ili modifikacijom ili privremenim prekidom terapije lijekom Coryol. U takvim okolnostima doza lijeka Coryol ne smije se povećati dok se simptomi pogoršanja zatajivanja srca ili vazodilatacije ne stabiliziraju.

Ako se liječenje karvedilolom prekine na više od jednog tjedna, terapiju je potrebno ponovno započeti u nižoj dozi (dvaput dnevno) i titirati na višu dozu u skladu s gornjim preporukama o doziranju.

Ako se terapija lijekom Coryol prekine na dulje od dva tjedna, terapiju je potrebno ponovno započeti u dozi od 3,125 mg dvaput dnevno te titirati naviše u skladu s gornjim preporukama o doziranju.

Starije osobe

Kao i u odraslih osoba.

Ako je liječenje karvedilolom bio prekinuto dulje od jednog tjedna, liječenje treba ponovno započeti primjenom niže doze dva puta dnevno, te postupno povećavati prema ranije navedenim smjernicama.

Posebne upute za doziranje

Kao i kod drugih beta-blokatora, a osobito u koronarnih bolesnika, ukidanje karvedilola treba provoditi postupno u tjednim intervalima. Ovo je osobito važno u slučaju bolesnika s istodobnom koronarnom bolesti srca (vidjeti dio 4.4.).

Zatajenje bubrega

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

Djeca i adolescenti (<18 godina)

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

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici mogu biti osjetljiviji na učinke karvedilola te ih treba pažljivije pratiti.

Kao i druge beta blokatore, a osobito u koronarnih bolesnika, karvedilol treba ukidati postupno (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Tablete Coryol namijenjene su samo za peroralnu primjenu.

Tablete treba uzimati s tekućinom.

Za bolesnike s kongestivnim zatajenjem srca (engl. *congestive heart failure*, CHF) Coryol treba davati s hranom kako bi se usporila stopa apsorpcije i smanjila učestalost ortostatskih učinaka.

4.3. Kontraindikacije

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

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

Klinički manifestna poremećena funkcija jetre.

Kao i kod drugih beta blokatora:

Anamneza bronhospazma ili astme.

AV blok drugog i trećeg stupnja (osim ako je ugrađen trajni srčani elektrostimulator).

Teška bradikardija (< 50 otkucaja u minuti).
Sindrom bolesnog sinusa (uključujući sinoatrijski blok).
Kardiogeni šok.
Teška hipotenzija (sistolički krvni tlak < 85 mmHg).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

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

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

Šećerna bolest: Treba biti oprezan pri primjeni Coryola u bolesnika sa šećernom bolešću, jer primjena može biti povezana s pogoršanjem kontrole glukoze u krvi ili može doći do maskiranja ili ublažavanja prvih simptoma akutne hipoglikemije. U bolesnika koji primaju inzulin, uglavnom se preferiraju alternative beta blokatorima. Stoga je potrebno redovito praćenje razine glukoze u krvi kao i prilagođavanje terapije za snižavanje šećera u krvi u bolesnika s dijabetesom u kojih se uvodi ili povećava doza Coryola (vidjeti dio 4.5.).

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

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

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

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

Rizik od anafilaktičke reakcije: tijekom uzimanja beta-blokatora bolesnici s prethodnim iskustvom teške anafilaktičke reakcije na različite alergene mogu imati jaču reakciju na ponovno uvođenje lijeka, bilo da je slučajno, dijagnostičko ili terapijsko. Takvi bolesnici mogu biti neresponzivni na uobičajene doze adrenalina koje se koriste za liječenje alergijske reakcije.

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.). U bolesnika u kojih se pojave ozbiljne kožne nuspojave koje bi mogle biti povezane s primjenom karvedilola, treba trajno prekinuti primjenu karvedilola.

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

Interakcije s drugim lijekovima: Prijavljene su važne farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije s drugim lijekovima (npr. digoksinom, ciklosporinom, rifampicinom, anestheticima, antiaritmicima) (vidjeti dio 4.5.).

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

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

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

Sindrom ustezanja: Liječenje karvedilolom ne smije se naglo prekinuti, osobito u bolesnika s ishemijskom bolesti srca. Karvedilol treba ukidati postupno (kroz razdoblje od 2 tjedna).

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

Coryol sadržava saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke reakcije

Učinci 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.

Digoksin: U ispitivanjima u zdravih ispitanika i u bolesnika sa zatajenjem srca pokazano je povećano izlaganje digoksinu i do 20%. U muškaraca je zabilježeno značajno veće djelovanje nego u žena. Stoga se preporučuje praćenje razine digoksina pri uvođenju, prilagodbi doze ili prekidu primjene karvedilola (vidjeti dio 4.4.). Karvedilol nema nikakvog utjecaja na digoksin koji se primjenjuje intravenski.

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 pokušaju održavanja terapijskih doza ciklosporina,

bilo je potrebno prosječno smanjenje doze ciklosporina 10-20%. 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, karvedilol također može utjecati na njegovu farmakokinetiku putem ovih mehanizama interakcije.

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku karvedilola

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

Rifampicin: U ispitivanju je u 12 zdravih osoba zabilježeno smanjenje izlaganja karvedilola za približno 60% pri istodobnoj 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 istodobno liječeni karvedilolom i rifampicinom stoga treba pažljivo pratiti aktivnost blokade beta adrenergičkih receptora.

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.

Fluoksetin i paroksetin: U randomiziranom ukriženom ispitivanju u kojemu je sudjelovalo 10 bolesnika sa zatajivanjem 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 skupinom. Međutim, nisu primijećene razlike u nuspojavama, krvnom tlaku ni srčanom puls u 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.

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

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

Farmakodinamičke interakcije

Inzulin ili oralni hipoglikemici: Lijekovi s beta-blokirajućim svojstvima mogu pojačati učinak inzulina ili oralnih hipoglikemika na smanjenje šećera u krvi. Znakovi hipoglikemije mogu biti maskirani ili smanjeni (pogotovo tahikardija). Stoga se preporučuje redovita kontrola glukoze u krvi u bolesnika

koji uzimaju inzulin ili oralne hipoglikemike (vidjeti dio 4.4.).

Lijekovi koji smanjuju razinu kateholamina: U bolesnika koji istodobno uzimaju beta blokatore i lijekove koji smanjuju razinu kateholamina (npr. rezerpin i inhibitori monoaminooksidaze) treba pažljivo pratiti znakove hipotenzije 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: U kombinaciji s karvedilolom mogu povećati rizik za poremećaje AV provodljivosti (vidjeti dio 4.4.). Pri istodobnoj primjeni karvedilola s diltiazemom zabilježeni 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 antiaritmici, preporučuje se praćenje EKG-a i krvnog tlaka.

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

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

Anestetiци: Tijekom anestezije treba biti posebno oprezan zbog sinergističkog negativnog inotropnog i hipotenzivnog učinka karvedilola i anestetika (vidjeti dio 4.4.).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i): Istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova i beta-adrenergičkih blokatora može rezultirati povišenjem krvnog tlaka i pogoršanje kontrole krvnog tlaka.

Beta-agonistički bronhodilatatori: Nekardioselektivni beta blokatori smanjuju bronhodilatatorske učinke beta-agonističkih bronhodilatatora. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućeg kliničkog iskustva s karvedilolom u trudnica.

Studije na životinjama pokazuju učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod, reproduktivnu toksičnost i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.). Mogući rizik za ljude nije poznat.

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

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

Dojenje

Studije na životinjama pokazale su da se karvedilol i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko štakorica. Nije poznato izlučuje li se karvedilol u majčino mlijeko. Međutim, većina beta blokatora, osobito lipofilni spojevi, proći će u majčino mlijeko, iako u različitom obimu. Stoga se dojenje tijekom primjene karvedilola ne preporučuje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene nikakve studije o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Kao i za ostale lijekove koji uzrokuju promjene krvnog tlaka, bolesnike koji uzimaju karvedilol treba upozoriti da ne upravljaju vozilima ili strojevima ako imaju omaglicu ili povezane simptome. To se posebno odnosi na početak liječenja, povećanje doze ili promjenu liječenja i u kombinaciji s alkoholom.

4.8. Nuspojave

(a) Sažetak sigurnosnog profila

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

(b) Tablični prikaz nuspojava

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

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

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
<i>Infekcije i infestacije</i>	pneumonija	često
	bronhitis	često
	infekcija gornjeg dišnog sustava	često
	infekcija mokraćnog sustava	često
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	anemija	često
	trombocitopenija	rijetko
	leukopenija	vrlo rijetko
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	preosjetljivost (alergijska reakcija)	vrlo rijetko
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	porast tjelesne mase	često
	hiperkolesterolemija	često
	poremećaj kontrole glukoze u krvi (hiperglikemija, hipoglikemija) u bolesnika s već postojećim dijabetesom	često
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	depresija, depresivno raspoloženje	često
	poremećaji spavanja	manje često
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	omaglica	vrlo često
	glavobolja	vrlo često
	presinkopa, sinkopa	često
	parestezija	manje često
<i>Poremećaji oka</i>	poremećaj vida	često

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
	smanjeno stvaranje suza (suho oko)	često
	iritacija oka	često
<i>Srčani poremećaji</i>	zatajenje srca	vrlo često
	bradikardija	često
	hipervolemija (preopterećenje tekućinom)	često
	atrioventrikularni blok	manje često
	angina pectoris	manje često
<i>Krvožilni poremećaji</i>	hipotenzija	vrlo često
	ortostatska hipotenzija	često
	poremećaji periferne cirkulacije (hladni udovi, periferna vaskularna bolest, egzacerbacija intermitentne klaudikacije i Raynaudovog fenomena)	često
	hipertenzija	često
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	dispneja	često
	edem pluća	često
	astma u predisponiranih bolesnika	često
	kongestija nosa, simptomi nalik gripi	rijetko
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	mučnina	često
	proljevanje	često
	povraćanje	često
	dispepsija	često
	bolovi u trbuhu	često
	konstipacija	manje često
	suha usta	rijetko
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	porast vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i gamaglutamil transferaze (GGT)	vrlo rijetko
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	kožne reakcije (npr. alergijski egzantem, dermatitis, urtikarija, svrbež, kožne lezije nalik na psorijazu i lichen planus), alopecija	manje često
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	bol u udovima	često
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustav</i>	zatajenje bubrega i poremećaji funkcije bubrega u bolesnika s generaliziranom vaskularnom bolesti i/ili prethodnom bubrežnom insuficijencijom	često
	poremećaji mokrenja	rijetko
	urinarna inkontinencija kod žena	vrlo rijetko
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	erektilna disfunkcija	manje često
<i>Opći poremećaji i reakcije na</i>	astenija (umor)	vrlo često

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
<i>mjestu primjene</i>	edem	često
	bol	često

(c) Opis odabranih nuspojava

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

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

Zatajenje srca je vrlo često zabilježena nuspojava, kako u bolesnika koji su primali placebo (14,5%), tako i u onih koji su primali karvedilol (15,4%), u bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke nakon akutnog infarkta miokarda.

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

Tijekom primjene karvedilola nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su sljedeći štetni događaji. Budući da su ti događaji prijavljeni iz populacije nepoznate veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost i/ili uspostaviti uzročno-posljedičnu vezu s izlaganjem lijekovima:

Poremećaji metabolizma i prehrane

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

Psihijatrijski poremećaji

Karvedilol može izazvati halucinacije.

Srčani poremećaji

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Karvedilol može u žena dovesti do inkontinencije koja prolazi nakon prekida terapije.

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, sinus aresta i srčanog aresta. Mogu također nastati respiratorni problemi, bronhospazam, povraćanje, poremećaj svijesti i generalizirani napadaji.

Liječenje

Bolesnike treba nadzirati s obzirom na gore navedene znakove i simptome i liječiti ih prema procjeni liječnika, te u skladu sa smjernicama za liječenje predoziranja beta blokatorima (tj. atropin, transvenozna elektrostimulacija, glukagon, inhibitori fosfodiesteraze kao npr. amrinon ili milrinon, beta-simpatomimetici).

Ispiranje želuca ili inducirano povraćanje mogu biti korisni u prvih nekoliko sati nakon uzimanja.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

Hipertenzija

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

Hipertenzivni bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Nekoliko otvorenih ispitivanja pokazalo je da je karvedilol učinkovit u bolesnika s bubrežnom hipertenzijom. To vrijedi i u bolesnika s kroničnim zatajivanjem bubrega, bolesnika na hemodijalizi ili

u bolesnika nakon transplantacije bubrega. Karvedilol vodi k postupnom snižavanju krvnog taka u dijaliziranih i nedijaliziranih bolesnika, a hipotenzivni učinak je usporediv s učinkom opaženim u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.

Stabilna angina pectoris

U bolesnika sa stabilnom anginom Coryol je iskazao antiishemijska (poboljšano ukupno vrijeme tjelovježbe, vrijeme do depresije ST-segmenta od 1 mm i vrijeme do nastupa angine) i antianginalna svojstva koja su održavana tijekom dugoročnog liječenja. Akutna hemodinamička ispitivanja su pokazala da karvedilol smanjuje i opterećenje srca volumenom (predopterećenje ili „pre-load“) i opterećenje srca pritiskom (naknadno opterećenje ili „after-load“), uz posljedično poboljšanje sistoličke i dijastoličke funkcije lijeve klijetke, a bez bitnih promjena minutnog volumena srca (srčani output).

Karvedilol nema neželjenih učinaka na metaboličke čimbenike rizika za koronarne bolesti srca. Ne utječe na normalan profil serumskih lipida, a kod hipertenzivnih bolesnika s dislipidemijom zabilježeni su povoljni učinci na serumske lipide nakon šest mjeseci oralne terapije.

U dvije studije, karvedilol u dozi od 25 mg dvaput dnevno uspoređivan je s drugim lijekovima za liječenje angine u bolesnika s kroničnom stabilnom anginom koja se javlja pri naporu. Odabrani režimi doziranja bili su najčešće korišteni u kliničkoj praksi. Oba su ispitivanja bila dizajnirana kao dvostruko slijepa, paralelna skupina. Primarni cilj ispitivanja bio je ukupno vrijeme vježbanja (engl. *total exercise time*, TET).

Broj studije	Kontrola (doza)	Broj bolesnika karvedilol/usporedni lijek	Trajanje liječenja
060	Verapamil (120 mg triput dnevno)	126/122	12 tjedana
061	ISDN s.r. (40 mg dvaput dnevno)	93/94	12 tjedana

Rezultati oba ispitivanja, dobiveni mjerenjem koncentracije lijeka u krvi nakon 12 tjedana terapije, su jasno pokazali da za TET nema statistički značajne razlike između kontrolnih skupina. Međutim, *risk ratios* dobiveni Cox-ovim modelom proporcionalnog rizika pokazali su trend u korist karvedilola ukazujući da je u prosjeku karvedilol bio 114% učinkovit kao verapamil (90% CI: 85-152%) i 134% učinkovit kao ISDN (90% CI: 96-185%). Ovo se također pokazalo točnim kroz rezultate vremena do pojave anginoznog bola (engl. *time to angina*, TTA) i vremena do pojave depresije ST – segmenta (engl. *time to ST-segment depression*, TST). Povećanje TET-a je bilo oko 50 sekundi u svim skupinama; poboljšanja TTA i TST su bili oko 30 sekundi, što je klinički relevantno.

U studiji 060, mjerenja dobivena iz holtera koji je nošen 48 h pokazala su smanjenje broja i dužine trajanja depresije ST-segmenta (tiha ishemija miokarda) u obje kontrolne skupine. Karvedilol je također smanjio prijevremene atrijske i ventrikularne kontrakcije (PAC, PVC), dvostruke kontrakcije (kupleti) i broj kontrakcija.

Kronično zatajivanje srca

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

Kronično zatajenje srca u bolesnika s oštećenjem bubrega

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene 25 mg karvedilola u zdravih ispitanika, karvedilol se brzo apsorbirao s vršnom koncentracijom u plazmi C_{max} 21 mg/l, koju je postigao za približno 1,5 sat (t_{max}). Vrijednosti C_{max} izravno su proporcionalne dozi. Nakon oralne primjene metabolizmom prvog prolaska karvedilol postiže apsolutnu bioraspodjelivost od oko 25% u zdravih muškaraca. Karvedilol je racemat i čini se da se S(-)-enantiomer metabolizira brže od R(+)-enantiomera, što ukazuje na apsolutnu oralnu bioraspodjelivost 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 bioraspodjelivost i na maksimalne koncentracije u serumu, iako produljuje vrijeme potrebno za postizanje maksimalnih koncentracija u serumu.

Distribucija

Karvedilol je izrazito lipofilan spoj koji se približno 95% veže za proteine plazme. Volumen distribucije kreće se između 1,5 i 2 l/kg i povećava se u bolesnika s cirozom jetre.

Biotransformacija

U ljudi se karvedilol intenzivno metabolizira u niz metabolita u jetri putem oksidacije i konjugacije, koji se prvenstveno izlučuju putem žuči. U životinja je prikazana enterohepatična cirkulacija matične tvari.

Demetilacija i hidroksilacija na fenolnom prstenu stvaraju tri metabolita s aktivnošću blokiranja beta-adrenergičkih receptora. Na temelju pretkliničkih studija, metabolit 4'-hidroksi-fenol približno je 13 puta jači od karvedilola za beta-blokadu. U usporedbi s karvedilolom, tri aktivna metabolita pokazuju slabo vazodilatacijsko djelovanje. U ljudi su koncentracije tri aktivna metabolita oko 10 puta niže od koncentracije matične tvari. Dva metabolita hidroksi-karbazola karvedilola iznimno su jaki antioksidansi, pokazujući 30 do 80 puta veću snagu od karvedilola.

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 u zdravih ispitanika 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 pokazali su da CYP2D6 igra glavnu ulogu u metabolizmu R- i S-karvedilola. Kao posljedica toga, dolazi do povećanja plazmatskih koncentracija R- i S-karvedilola u sporih metabolizatora CYP2D6. Važnost genotipa CYP2D6 u farmakokinetici R- i S-karvedilola bila je potvrđena u farmakokinetičkim ispitivanjima u populaciji, dok druga ispitivanja nisu potvrdila to opažanje. Iz toga je zaključeno da genetski polimorfizam CYP2D6 može imati ograničeno kliničko značenje.

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 oralne doze samo se oko 16%

izluči u urin u obliku karvedilola ili njegovih metabolita. Putem urina se u neizmijenjenom obliku izluči manje od 2% primijenjene tvari. Nakon intravenske infuzije 12,5 mg zdravim dobrovoljcima plazmatski klirens karvedilola doseže približno 600 ml/min, a poluvrijeme eliminacije oko 2,5 sata. Poluvrijeme eliminacije nakon doze od 50 mg karvedilola u istih osoba bilo je 6,5 sati, što odgovara poluvremenu apsorpcije. Nakon oralne primjene ukupni tjelesni klirens S-karvedilola je približno dvostruk klirensu R-karvedilola.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

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

Djeca

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

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U ispitivanju bolesnika s cirozom jetre, bioraspoloživost karvedilola bila je četiri puta veća i vršna koncentracija u plazmi pet puta veća nego u zdravih osoba.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Budući da se karvedilol primarno izlučuje putem stolice, nije vjerojatna značajna akumulacija u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

U bolesnika s hipertenzijom i bubrežnom insuficijencijom, površina ispod krivulje razina u plazmi-vrijeme, poluvrijeme eliminacije i maksimalna koncentracija u plazmi ne mijenjaju se značajno.

Izlučivanje nepromijenjenog lijeka putem bubrega smanjuje se u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom; međutim promjene u farmakokinetičkim parametrima su skromne.

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

Bolesnici sa zatajivanjem srca

U ispitivanju u kojem su sudjelovala 24 japanska bolesnika 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 zatajivanje srca znatno mijenja farmakokinetiku R- i S- karvedilola u japanskih bolesnika.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Poremećaj fertiliteta

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

Teratogenost

Ne postoje dokazi o teratogenim učincima karvedilola iz ispitivanja na životinjama.

Embriotoksičnost

Embriotoksičnost je zabilježena tek nakon velikih doza u kunića. Doze > 60 mg/kg (> 30 puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude) uzrokovale su kašnjenje u fizičkom rastu/razvoju potomaka. Došlo je do embriotoksičnosti (povećane smrtnosti nakon implantacije embrija), ali nije bilo deformacija u štakora i kunića pri dozama od 200 mg/kg odnosno 75 mg/kg (38-100 puta veće od maksimalne dnevne doze za ljude). Važnost ovih nalaza za ljude je nejasna. Osim toga, ispitivanja na

životinjama pokazala su da karvedilol prelazi placentarnu barijeru i stoga treba imati na umu i moguće posljedice alfa i beta blokade na humani fetus i novorođenčad (vidjeti također dio 4.6.).

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

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

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 28 tableta, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Coryol 3,125 mg tablete: HR-H-400705888

Coryol 6,25 mg tablete: HR-H-068095590

Coryol 12,5 mg tablete: HR-H-604592441

Coryol 25 mg tablete: HR-H-374017485

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14.06.2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23.10.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.02.2024.