

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Carvedigamma 6,25 mg filmsko obložene tablete
Carvedigamma 12,5 mg filmsko obložene tablete
Carvedigamma 25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 6,25 mg, 12,5 mg ali 25 mg karvedilola.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza

Carvedigamma 6,25 mg filmsko obložene tablete
23,8 mg laktoze/tableto

Carvedigamma 12,5 mg filmsko obložene tablete
47,5 mg laktoze/tableto

Carvedigamma 25 mg filmsko obložene tablete
95 mg laktoze/tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

6,25 mg filmsko obložene tablete: bele, ovalne, na eni strani označeno "6,25" in gladke na drugi strani.

12,5 mg filmsko obložene tablete: bele, ovalne, z zarezo na obeh straneh in označeno "12,5" na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

25 mg filmsko obložene tablete: bele, ovalne, z zarezo na obeh straneh in označeno "25" na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Esencialna hipertenzija.
Kronična stabilna angina pectoris.
Dopolnilno zdravljenje pri zmernem do hudem stabilnem srčnem popuščanju.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Esencialna hipertenzija:

Karvedilol lahko uporabljamo za zdravljenje hipertenzije samega ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivi, zlasti skupaj s tiazidnimi diuretiki. Priporočamo odmerjanje enkrat dnevno, z upoštevanjem, da je največji priporočeni enkratni odmerek 25 mg in največji priporočeni dnevni

odmerek 50 mg.

Odrasli

Priporočeni začetni odmerek je 12,5 mg enkrat na dan prva dva dni. Zatem zdravljenje nadaljujemo z odmerkom 25 mg/dan. Po potrebi lahko odmerek nadalje večamo v dvotedenskih intervalih ali še redkeje.

Starejši bolniki

Priporočeni začetni odmerek za zdravljenje hipertenzije je 12,5 mg enkrat na dan, kar lahko zadošča tudi za nadaljnje zdravljenje. Če pa pri tem odmerku terapevtski odziv ni zadosten, lahko odmerek postopoma nadalje povečujemo v dvotedenskih intervalih ali še redkeje.

Kronična stabilna angina pectoris

Odrasli

Priporočeni začetni odmerek je 12,5 mg dvakrat na dan prva dva dni. Zatem zdravljenje nadaljujemo z odmerkom 25 mg dvakrat na dan. Po potrebi lahko odmerek nadalje večamo v dvotedenskih intervalih ali še redkeje. Največji priporočeni dnevni odmerek je 100 mg v deljenih odmerkih (dvakrat na dan).

Starejši bolniki

Priporočeni začetni odmerek je 12,5 mg dvakrat na dan prva dva dni. Zatem zdravljenje nadaljujemo z odmerkom 25 mg dvakrat na dan, kar je tudi največji dnevni odmerek.

Srčno popuščanje

Zdravljenje zmernega do hudega srčnega popuščanja poleg konvencionalnega temeljnega zdravljenja z diuretiki, zaviralci ACE, digitalisom in/ali vazodilatatorji. Bolnik mora biti klinično stabilen (brez spremembe razvrstitve po NYHA, brez hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja), temeljno zdravljenje mora biti stabilno vsaj 4 tedne pred uvedbo zdravljenja s karvedilolom. Poleg tega mora imeti bolnik zmanjšan iztisni delež levega prekata, srčna frekvenca mora biti > 50/minuto, sistolični krvni tlak pa > 85 mm Hg (glejte poglavje 4.3 "Kontraindikacije").

Začetni odmerek je 3,125 mg dvakrat na dan dva tedna. Če bolnik začetni odmerek dobro prenaša, lahko odmerjanje karvedilola povečujemo v dvotedenskih intervalih ali še redkeje, najprej na 6,25 mg dvakrat na dan, zatem na 12,5 mg dvakrat na dan in kasneje na 25 mg dvakrat na dan. Odmerjanje priporočamo povečevati do najvišje ravni, ki jo bolnik še prenaša.

Največji priporočeni odmerek je 25 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 85 kg, in 50 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki tehtajo več kot 85 kg, s pridržkom, da srčno popuščanje ni hudo.

Povečanje odmerka na 50 mg dvakrat na dan mora biti previdno, bolnika moramo skrbno zdravstveno nadzorovati.

Ob pričetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka se lahko pojavi prehodno poslabšanje simptomov srčnega popuščanja, zlasti pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem in/ali pri tistih, ki prejemajo velike odmerke diuretika. To običajno ne terjaja prekinitve zdravljenja, vendar odmerjanja ne smemo večati. Po uvedbi zdravljenja s karvedilolom ali povečanju odmerka karvedilola mora bolnika spremljati zdravnik/specialist kardiolog. Pred vsakim povečanjem odmerka moramo bolnika pregledati za pojav simptomov poslabšanja srčnega popuščanja ali simptomov čezmerne vazodilatacije (denimo delovanje ledvic, telesna masa, krvni tlak, srčna frekvenca in srčni ritem). Poslabšanje srčnega popuščanja ali zadrževanje tekočine zdravimo s povečanjem odmerjanja diuretika, odmerjanja karvedilola pa ne povečujemo, dokler bolnik ni stabiliziran. V primeru pojava bradikardije ali v primeru podaljšanja AV prevajanja najprej preverimo raven digoksina. Občasno bo treba odmerjanje karvedilola zmanjšati ali zdravljenje povsem ukiniti. Tudi v takih primerih lahko višanje odmerjanja karvedilola pogosto uspešno nadaljujemo.

Če zdravljenje s karvedilolom prekinemo za več kot dva tedna, ga ponovno uvedemo v odmerku 3,125 mg dvakrat na dan in odmerjanje postopoma povečujemo skladno z zgornjimi priporočili.

Popuščanje delovanja ledvic

Odmerjanje moramo določiti za vsakega bolnika posamično, čeprav glede na farmakokinetične spremenljivke ni dokazov za nujnost prilagajanja odmerjanja karvedilola pri bolnikih s popuščanjem delovanja ledvic.

Zmerno moteno delovanje jeter

Morda bo treba prilagoditi odmerek.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost karvedilola pri otrocih, starih < 18 let, še nista bili dokazani.

Starejši bolniki

Starejši bolniki so lahko za učinke karvedilola bolj dovzetni in jih moramo zato skrbneje spremljati.

Kot velja za druge zaviralce adrenergičnih receptorjev beta in še zlasti pri koronarnih bolnikih, je treba zdravljenje s karvedilolom ukinjati postopoma (*glejte poglavje 4.4 "Posebna opozorila in previdnostni ukrepi"*).

Način uporabe

Tablet ni treba zaužiti skupaj s hrano. Vendar pa priporočamo, da bolniki s srčnim popuščanjem karvedilol vseeno vzamejo skupaj s hrano, tako je namreč absorpcija počasnejša in nevarnost ortostatske hipotenzije manjša.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

- nestabilno/dekompenzirano srčno popuščanje, kjer je potrebno intravensko inotropno zdravljenje ;
- klinično izraženo okvarjeno delovanje jeter;
- bronhospazem ali bronhialna astma v anamnezi;
- AV blok druge ali tretje stopnje (razen, če ima bolnik vstavljen stalni srčni spodbujevalnik);
- huda bradikardija (<50 utripov/minuto);
- kardiogeni šok;
- sindrom bolnega sinusa (vključno s sinoatrialnim blokom);
- huda hipotenzija (sistolčni krvni tlak manj kot 85 mm Hg);
- presnovna acidoza;
- sočasno intravensko zdravljenje z verapamilom ali z diltiazemom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kronično kongestivno srčno popuščanje

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem lahko med večanjem odmerka karvedilola pride do poslabšanja srčnega popuščanja ali zadrževanja tekočin. Če se pojavijo taki simptomi, je treba odmerek diuretika povečati, odmerka karvedilola pa se ne sme povečati, dokler bolnik ni spet klinično stabilen. Občasno je morda treba zmanjšati odmerek karvedilola ali ga v redkih primerih začasno ukiniti. Take epizode ne izključujejo kasnejšega uspešnega večanja odmerka karvedilola. Karvedilol je treba uporabljati previdno v kombinaciji z glikozidi digitalisa, ker lahko obe zdravili upočasnita atrioventrikularno prevajanje (glejte poglavje 4.5).

Karvedilol dajemo prvenstveno kot dopolnilo diuretikom, zaviralcem ACE, digitalisu in/ali vazodilatatorjem. Zdravljenje uvedemo le, če je bolnik ob uveljavljenem temeljnem zdravljenju stabiliziran vsaj 4 tedne. Dekompenzirane bolnike je treba najprej rekompenzirati. Bolnike s hudim srčnim popuščanjem, pomanjkanjem volumna in soli, starejše bolnike ali bolnike z nizkim izhodiščnim krvnim tlakom moramo po prvem odmerku ali po povečanju odmerka približno 2 uri opazovati, saj se lahko pojavi hipotenzija. Hipotenzijo zaradi čezmerne vazodilatacije najprej zdravimo z znižanjem odmerka diuretika. Če simptomi še vztrajajo, lahko zmanjšamo odmerek

kateregakoli zaviralca ACE. Odmerek karvedilola lahko še bolj znižamo ali po potrebi začasno ukinemo. Odmerka karvedilola ne smemo ponovno povečati, dokler simptomov poslabšanja srčnega popuščanja ali vazodilatacije ne obvladamo.

Ledvično delovanje pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem

Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem z nizkim krvnim tlakom (sistolčni < 100 mm Hg), ishemično srčno boleznijo in difuznimi žilnimi boleznimi, in/ali že prej obstoječim popuščanjem delovanja ledvic so med zdravljenjem s karvedilolom opazali reverzibilno poslabšanje ledvičnega delovanja. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem s temi dejavniki tveganja je treba med višanjem odmerka karvedilola spremljati ledvično delovanje. Če se pojavi pomembno poslabšanje ledvičnega delovanja, je treba odmerek karvedilola zmanjšati ali zdravljenje prekiniti.

Disfunkcijo levega prekata po akutnem miokardnem infarktu

Pred zdravljenjem s karvedilolom morajo biti bolniki z disfunkcijo levega prekata po akutnem miokardnem infarktu klinično stabilni in vsaj zadnjih 48 ur prejemati zaviralec ACE. Odmerek zaviralca ACE mora biti enak vsaj zadnjih 24 ur.

Kronična obstruktivna pljučna bolezen

Bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) z bronhospastično komponento, ki ne uporabljajo peroralnih ali inhalacijskih zdravil, karvedilola ne smejo uporabljati, če koristi ne odtehtajo morebitnega tveganja uporabe.

Pri bolnikih z nagnjenjem k bronhospastičnim reakcijam se lahko pojavi dihalna stiska kot posledica povečanja upora v dihalnih poteh.

Če karvedilol predpišemo takim bolnikom, jih je treba ob uvedbi zdravljenja s karvedilolom in med višanjem odmerka skrbno spremljati. Če bolnik med zdravljenjem kaže znake bronhialne obstrukcije, je treba odmerek karvedilola zmanjšati.

Sladkorna bolezen

Karvedilol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ker lahko prikrije ali zmanjša simptome in zgodnje znake akutne hipoglikemije. V povezavi z uporabo karvedilola se lahko občasno pojavi poslabšanje nadzora koncentracije glukoze v krvi pri bolnikih s sladkorno boleznijo in srčnim popuščanjem. Zato je treba sladkorne bolnike, ki prejemajo karvedilol, skrbno spremljati z rednimi meritvami koncentracije glukoze v krvi in po potrebi s prilagoditvijo antidiabetičnih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Periferna žilna bolezen

Karvedilol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s periferno žilno boleznijo, ker lahko zaviralci beta pospešijo ali poslabšajo simptome nezadostne arterijske prekrvavitve.

Raynaudov fenomen

Karvedilol je treba uporabljati previdno pri bolnikih z motnjami perifernega krvnega obtoka (kot je Raynaudov fenomen), ker lahko pride do poslabšanja simptomov.

Tiroksikoza

Karvedilol lahko prikrije simptome in znake tiroksikoze.

Anestezija in večje operacije

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki bodo imeli splošno operacijo, zaradi možnih sinergističnih negativnih inotropnih učinkov karvedilola in anestetikov (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta zmanjšujejo nevarnost za motnje srčnega ritma ob anesteziji, lahko pa je povečana nevarnost hipotenzije. Zato je pri uporabi določenih anestetikov potrebna previdnost. Novejše študije kažejo na korist zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta pri preprečevanju perioperacijske srčne obolevnosti in zmanjšanju incidence srčnožilnih zapletov.

Bradikardija

Karvedilol lahko povzroči bradikardijo. Če se pulz zmanjša na manj kot 55 utripov na minuto in se pojavijo simptomi, povezani z bradikardijo, je treba odmerek karvedilola zmanjšati.

Sočasna uporaba zaviralcev kalcijevih kanalčkov

Kadar uporabljamo karvedilol sočasno z zaviralci kalcijevih kanalčkov, kot sta denimo verapamil in diltiazem, ali z drugimi antiaritmiki, še zlasti z amjodaronom, je treba spremljati bolnikov krvni tlak in EKG. Sočasnemu intravenskemu dajanju teh zdravil se moramo izogibati (glejte poglavje 4.5).

Feokromocitomom

Pri bolnikih s feokromocitomom je treba uvesti zaviralce receptorjev alfa pred uporabo kateregakoli zaviralca receptorjev beta. Čeprav karvedilol zavira receptorje alfa in beta, izkušenj z uporabo karvedilola pri tem stanju ni. Zato je pri dajanju karvedilola bolnikom s sumom na feokromocitom potrebna previdnost.

Prinzmetalova variantna angina

Učinkovine z neselektivnim zaviranjem receptorjev beta lahko pri bolnikih s Prinzmetalovo variantno angino izzovejo bolečine v prsnem košu. Kliničnih izkušenj s karvedilolom pri teh bolnikih ni, lahko pa učinek karvedilola na zaviranje receptorjev alfa prepreči take simptome. Vendar pa je pri dajanju karvedilola bolnikom, za katere se sumi, da imajo Prinzmetalovo variantno angino, potrebna previdnost.

Cimetidin

Cimetidin lahko sočasno dajemo le previdno, saj se lahko učinki karvedilola okrepijo (glejte poglavje 4.5).

Kontaktne leče

Uporabnikom kontaktnih leč je treba povedati o možnosti zmanjšane solzenja.

Preobčutljivost

Pri dajanju karvedilola bolnikom s hudimi preobčutljivostnimi reakcijami v preteklosti ali tistim, ki so trenutno v postopku desenzitizacije, je potrebna previdnost, saj lahko zaviralci adrenergičnih receptorjev beta povečajo tako občutljivost za alergene kot tudi resnost anafilaktičnih reakcij.

Psoriaza

Bolniki s psoriazo v anamnezi, povezano z zdravljenjem z zaviralci beta, naj jemljejo karvedilol samo po preučitvi razmerja med tveganjem in koristjo. Pri predpisovanju zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta bolnikom z luskavico je potrebna previdnost, saj se lahko poslabšajo kožne reakcije.

Presnova debrisoquina

Bolnike, za katere je znano, da so počasni presnavljalci debrisoquina, je treba med uvedbo zdravljenja skrbno spremljati (glejte poglavje 5.2).

Labilna in sekundarna hipertenzija

Zaradi omejenih kliničnih izkušenj karvedilola ne smemo dajati bolnikom z labilno ali sekundarno hipertenzijo, ortostazo, akutno vnetno srčno boleznijo, hemodinamsko pomembno obstrukcijo srčnih zaklopk ali iztočnih poti, periferno arterijsko boleznijo v končnem stadiju, sočasno zdravljenim z antagonisti α_1 -receptorjev ali agonisti α_2 -receptorjev.

AV blok prve stopnje

Zaradi njegovega negativnega dromotropnega učinka karvedilol dajemo previdno bolnikom z AV blokom prve stopnje.

Odtegnitveni sindrom

Kot velja za vse zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, tudi zdravljenja s karvedilolom ne smemo prekiniti nenadno. To se še zlasti nanaša na bolnike z ishemično srčno boleznijo. Zdravljenje s karvedilolom je treba ukinjati postopoma v dveh tednih, denimo z znižanjem dnevnega odmerka za

polovico vsake tri dni. Po potrebi sočasno uvedemo tudi nadomestno zdravljenje, da preprečimo poslabšanje angine pektoris.

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Karvedilol je tako substrat kot zaviralec P-glikoproteina. Torej se biološka razpoložljivost zdravil, ki se prenašajo prek P-glikoproteina, ob sočasni uporabi karvedilola lahko poveča. Poleg tega lahko induktorji in zaviralci P-glikoproteina spremenijo biološko razpoložljivost karvedilola.

Induktorji in zaviralci CYP2D6 ter CYP2C9 lahko stereoselektivno spremenijo sistemsko in/ali predsistemsko presnovo karvedilola, kar povzroči zvečanje ali zmanjšanje koncentracij R- in S-karvedilola. Nekateri primeri, ki so jih opazili tako pri bolnikih kot pri zdravih preiskovancih, so navedeni spodaj, vendar seznam ni popoln.

Digoksin

Pri sočasni uporabi karvedilola in digoksina so pri bolnikih s hipertenzijo opazili povečanje plazemskih koncentracij digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja za približno 15 %, digitoksina pa za približno 13 %. Tako digoksin kot karvedilol upočasnita AV prevodnost. Ob uvedbi zdravljenja, prilagajanju odmerka in ukinjanju zdravljenja s karvedilolom je priporočljivo bolj pogosto spremljanje koncentracij digoksina v krvi (glejte poglavje 4.4).

Rifampicin

V študiji pri 12 zdravih preiskovancih je uporaba rifampicina zmanjšala plazemske koncentracije karvedilola za približno 70 %, najverjetneje prek indukcije P-glikoproteina; to je vodilo k zmanjšani absorpciji karvedilola iz črevesja.

Ciklosporin

Dve študiji pri bolnikih z ledvičnimi in srčnimi presadki, ki so prejeli ciklosporin peroralno, sta pokazali povečane plazemske koncentracije ciklosporina po uvedbi zdravljenja s karvedilolom. Pri približno 30 % bolnikov je bilo treba odmerek ciklosporina zmanjšati, da bi ohranili koncentracije ciklosporina v terapevtskem razponu, pri ostalih bolnikih prilagajanje odmerka ni bilo potrebno. V povprečju je bilo treba pri teh bolnikih zmanjšati odmerek ciklosporina za 20 %. Zaradi velike variabilnosti koncentracij ciklosporina med posamezniki je priporočljivo, da se po uvedbi zdravljenja s karvedilolom koncentracije ciklosporina pozorno spremlja in da se odmerek ciklosporina ustrezno prilagodi.

Amiodaron

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je amiodaron zmanjšal očistek S-karvedilola, verjetno prek zaviranja CYP2C9. Povprečna koncentracija R-karvedilola je ostala nespremenjena. Obstaja torej možnost za močnejše zaviranje receptorjev beta, ki ga povzroči zvečana plazemska koncentracija S-karvedilola.

Fluoksetin

V randomizirani navzkrižni študiji pri 10 bolnikih s srčnim popuščanjem je sočasna uporaba fluoksetina, močnega zaviralca CYP2D6, povzročila stereoselektivno zaviranje presnove karvedilola z 77-odstotnim povečanjem povprečne AUC R(+) enantiomera. Vendar pa med zdravljenimi skupinami niso opazili razlike v incidenci neželenih učinkov, krvnem pritisku ali srčni frekvenci.

Farmakodinamične interakcije

Verapamil, diltiazem, amiodaron in drugi antiaritmiki

Pri sočasnem jemanju karvedilola se lahko poveča tveganje za motnje atrioventrikularnega prevajanja (glejte poglavje 4.4). Kot velja za druge zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, je ob sočasnem dajanju zaviralcev kalcijevih kanalčkov iz vrste verapamila in diltiazema potrebno skrbno spremljanje EKG in krvnega tlaka, saj je nevarnost za AV prevodne motnje ali srčno popuščanje zaradi sinergističnega učinka povečana. Ob sočasnem dajanju karvedilola in antiaritmikov razreda I ali peroralnega amiodarona je potrebno skrbno spremljanje. Pri bolnikih, ki so prejeli amiodaron, so kmalu po uvedbi zdravljenja z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta poročali o bradikardiji, srčnem zastoju in fibrilaciji prekatov. Ob sočasnem zdravljenju z intravenskimi antiaritmiki razreda Ia ali Ic obstaja nevarnost srčnega popuščanja.

Zdravila, ki lahko izčrpajo zaloge kateholaminov

Bolnike, ki sočasno jemljejo učinkovino, ki zavira receptorje beta, in zdravilo, ki lahko izčrpa zaloge kateholaminov (npr. rezerpin, gvanetidin, metildopa, gvanfacin in zaviralci monoamin-oksidge (izjema so zaviralci MAO-B) je treba skrbno opazovati, če se pojavijo znaki hipotenzije in/ali hude bradikardije.

Digoksin

Sočasna uporaba zaviralcev receptorjev beta in digoksina privede do aditivnega podaljšanja časa atrioventrikularnega (AV) prevajanja.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov (glejte poglavje 4.4)

Ob sočasnem dajanju karvedilola in diltiazema so opažali posamezne primere motenj prevajanja (*redko s posledičnimi hemodinamskimi motnjami*). Zato je, kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo receptorje beta, ob sočasnem jemanju peroralnega karvedilola in zaviralcev kalcijevih kanalčkov verapamilskega ali diltiazemskega tipa potrebno spremljati EKG in krvni tlak. Dajanje dihidropiridinov in karvedilola naj poteka pod skrbnim nadzorom, saj so poročali o srčnem popuščanju in hudi hipotenziji.

Nitrati

Okrepljen hipotenzivni učinek.

Antihipertenzivi

Tako kot druge učinkovine, ki zavirajo receptorje beta, lahko karvedilol okrepi učinke drugih sočasno uporabljenih antihipertenzivnih zdravil (denimo antagonistov α_1 -receptorjev) in zdravil z antihipertenzivnimi neželenimi učinki, denimo barbituratov, fenotiazinov, tricikličnih antidepresivov, vazodilatatorjev in alkohola.

Insulin ali peroralni hipoglikemiki

Zaviralci receptorjev beta lahko okrepijo učinke inzulina ali peroralnih hipoglikemikov. Prikrijejo ali zmanjšajo lahko znake hipoglikemije (predvsem tahikardijo). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je zato priporočeno redno spremljanje koncentracije glukoze v krvi.

Klonidin

Sočasno dajanje klonidina in zdravil, ki zavirajo receptorje beta, lahko poveča učinek na znižanje krvnega tlaka in znižanje srčne frekvence. Ko ukinjamo kombinirano zdravljenje s karvedilolom in klonidinom, je treba karvedilol ukiniti več dni preden se lotimo postopnega znižanja odmerjanja klonidina.

Anestetiki

Pozorni moramo biti na možna negativna inotropna in hipotenzivna medsebojna delovanja karvedilola in anestetikov v zvezi z anestezijo. Zato se priporoča skrbno spremljanje vitalnih znakov (glejte poglavje 4.4)

NSAIDi

Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) in zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka in slabši nadzor krvnega tlaka.

NSAIDI, estrogeni in kortikosteroidi

Antihipertenzivni učinek karvedilola je šibkejši zaradi zadrževanja soli in vode.

Zdravila, ki inducirajo ali zavirajo encime citokroma P450

Bolnike, ki prejemajo zdravila, ki inducirajo (denimo rifampicin in barbiturati) ali zavirajo (denimo cimetidin, ketokonazol, fluoksetin, haloperidol, verapamil, eritromicin) encime citokroma P450, je treba med sočasnim zdravljenjem s karvedilolom skrbno spremljati, saj so lahko serumske koncentracije karvedilola zaradi induktorjev encimov nižje ali zaradi zaviralcev encimov višje.

Simpatikomimetiki z alfa-mimetičnimi in beta-mimetičnimi učinki

Nevarnost hipertenzije in čezmerne bradikardije.

Ergotamin

Okrepljena vazokonstrikcija.

Bronhodilatatorji z beta-agonističnim delovanjem

Ne-kardioselektivni zaviralci beta nasprotujejo bronhodilatacijskim učinkom beta-agonističnih bronhodilatatorjev. Priporočeno je skrbno spremljanje bolnikov.

Nevromišični zaviralci

Okrepljena nevro-mišična zavora.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O jemanju karvedilola med nosečnostjo ni dovolj podatkov. Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ter postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Karvedilola ne smemo jemati med nosečnostjo, razen če pričakovana korist upravičuje tveganje.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta zmanjšujejo perfuzijo posteljice, kar lahko povzroči intrauterino odmrtnje ploda ter prezgodnji porod. Poleg tega se lahko pri plodu in novorojenčku pojavijo neželeni učinki (zlasti hipoglikemija, bradikardija, zavora dihanja in hipotermija). Pri novorojenčkih v poporodnem obdobju obstaja povečana nevarnost za srčne in pljučne zaplete. Študije na živalih niso pokazale znatnih dokazov teratogenosti s karvedilolom (glejte poglavje 5.3). Zdravljenje moramo 2-3 dni pred pričakovanim porodom ukiniti. Če to ni mogoče, moramo novorojenčka prva 2-3 dni po porodu nadzorovati.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se karvedilol ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Ni znano, ali se karvedilol izloča v materino mleko, zato dojenje med jemanjem karvedilola ni priporočljivo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu karvedilola na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Zaradi različnih reakcij, ki se pojavijo pri posameznikih (npr. omotica, utrujenost), je lahko sposobnost vožnje, upravljanje s stroji ali opravljanje dela, ki zahteva stalno pozornost moteno. To je še posebno pomembno pri uvajanju, povečanju odmerka, zamenjavi zdravila ali ob sočasnem pitju alkohola.

4.8 Neželeni učinki

(a) Povzetek varnostnega profila

Pogostnost neželenih učinkov ni odvisna od odmerka, z izjemo vrtoglavice, motenj vida in bradikardije.

(b) Neželeni učinki v obliki preglednice

Tveganje za pojav večine neželenih učinkov, povezanih s karvedilolom, je podobno pri vseh indikacijah. Izjeme so opisane v podpoglavju (c).

Kategorije pogostnosti so naslednje:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

	<i>zelo pogosti</i>	<i>pogosti</i>	<i>občasni</i>	<i>redki</i>	<i>zelo redki</i>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		bronhitis, pljučnica, okužba zgornjih dihal, okužba sečil			
<i>Bolezni krvi in limfnega sistema</i>		anemija		trombocitopenija	levkopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>					preobčutljivost (alergijska reakcija)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		povečanje telesne mase, hiperholesterolemija, poslabšanje nadzora nad koncentracijo glukoze v krvi (hiperglikemija, hipoglikemija) pri bolnikih s prej obstoječo sladkorno boleznijo			
<i>Psihiatrične motnje</i>		depresija, depresivno razpoloženje	motnje spanja		
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica, glavobol		presinkopa, sinkopa, parestezije		
<i>Očesne bolezni</i>		motnje vida, zmanjšano solzenje (suhe oči), draženje oči			
<i>Srčne bolezni</i>	srčno popuščanje	bradikardija, edemi, hipervolemija, preobremenitev s tekočino	atrioventrikularni blok, angina pectoris		
<i>Žilne bolezni</i>	hipotenzija	ortostatska hipotenzija, motnje perifernega krvnega obtoka (hladne okončine,			

	<i>zelo pogosti</i>	<i>pogosti</i>	<i>občasni</i>	<i>redki</i>	<i>zelo redki</i>
		periferna žilna bolezen, poslabšanje intermitentne klavdikacije, Raynaudov fenomen)			
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		dispneja, pljučni edem, astma pri dovzetnih bolnikih		zamašen nos	
<i>Bolezni prebavil</i>		navzea, diareja, bruhanje, dispepsija, bolečine v trebuhu	zaprtje	suha usta	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>					zvišane koncentracije alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), gama glutamiltransferate (GGT)
<i>Bolezni kože in podkožja</i>			kožne reakcije (npr. alergijski izpuščaj, dermatitis, koprivnica, srbenje, psoriatične lezije in lezije, podobne lichen planus), alopecija		hude kožne neželene reakcije (npr. multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		bolečine v okončinah			
<i>Bolezni sečil</i>		ledvična odpoved in motnje delovanja ledvic pri bolnikih z difuzno žilno boleznijo in/ali okvarjenim delovanjem ledvic, motnje uriniranja			urinarna inkontinenca pri ženskah
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			erektilna disfunkcija		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu dajanja</i>	astenija (utrujenost)	bolečina			

(c) Opis posameznih neželenih učinkov

Omotica, sinkopa, glavobol in astenija so običajno blagi in se pojavijo predvsem na začetku zdravljenja.

Pri bolnikih s kongestivnim srčni popuščanjem lahko ob povečanju odmerka karvedilola pride do poslabšanja srčnega popuščanja in zastajanja tekočin (glejte poglavje 4.4).

Srčno popuščanje je pogosto poročan neželen učinek pri bolnikih, ki so prejeli placebo kot tudi pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s karvedilolom (14,5 % oz. 15,4 % pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata po akutnem miokardnem infarktu).

Pri zdravljenju s karvedilolom so opazili prehodno poslabšanje delovanja ledvic pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem z nizkim krvnim tlakom, ishemično boleznijo srca in difuznimi žilnimi boleznimi ali/in že prej prisotnim okvarjenim ledvičnim delovanjem (glejte poglavje 4.4).

Zaradi lastnosti zaviranja receptorjev beta je mogoče, da se pojavi sicer latentna sladkorna bolezen, da se izražena sladkorna bolezen poslabša in da se mehanizem uravnavanja krvne koncentracije glukoze zavre.

Karvedilol lahko povzroči urinarno inkontinenco pri ženskah, ki se izboljša po prekinitvi zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

V primeru prevelikega odmerjanja lahko pride do hude hipotenzije, bradikardije, srčnega popuščanja, kardiogenega šoka in srčnega zastoja. Pojavijo se lahko tudi težave z dihanjem, bronhospazem, bruhanje, motnje zavesti in generalizirani krči.

Zdravljenje

Poleg splošnega podpornega zdravljenja je treba spremljati in korigirati znake življenjskih funkcij in jih po potrebi obravnavati v pogojih intenzivne nege. Uporabimo lahko naslednje podporne ukrepe:

V primeru prekomerne bradikardije se lahko uporabi atropin, za podporo ventrikularne funkcije pa je priporočena uporaba intravenskega glukagona ali simpatomimetikov (dobutamin, izoprenalin). Če je potreben pozitiven inotropni učinek, je treba razmisliti o uporabi zaviralcev fosfodiesteraze (PDE). Če med učinki intoksikacije prevladuje periferna vazodilatacija, je treba uporabiti norfenefrin ali noradrenalin in nenehno spremljati krvni obtok. V primeru bradikardije, ki se ne odziva na zdravila, bo morda potrebna uporaba srčnega spodbujevalnika.

Za zdravljenje bronhospazma morate bolniku dati beta-simpatikomimetike (v obliki razpršila ali intravensko) ali pa se lahko da aminofilin intravensko s počasnim injiciranjem ali infundiranjem. Pri pojavu krčev je priporočeno počasno intravensko injiciranje diazepama ali klonazepama.

Atropin: 0,5-2 mg intravensko (za zdravljenje hude bradikardije).

Glukagon: najprej 1-10 mg intravensko, po potrebi nadaljujemo s počasno infuzijo 2–5 mg/uro (za vzdrževanje srčnožilnega delovanja).

Simpatikomimetiki glede na njihovo učinkovitost in bolnikovo telesno maso: dobutamin, izoprenalin ali adrenalin.

Če je poglavitni simptom prevelikega odmerjanja periferna vazodilatacija, moramo bolniku dati noradrenalin ali etilefrin. Nепrestano moramo spremljati bolnikov krvni obtok.

Če ima bolnik bradikardijo, ki se na zdravljenje z zdravili ne odziva, uporabimo srčni spodbujevalnik. Za zdravljenje bronhospazma moramo bolniku dati beta-simpatikomimetike (v obliki razpršila ali intravensko, če z razpršilom ne dosežemo zadostnega učinka) ali teofilin intravensko. V primeru epileptičnega napada lahko dajemo diazepam v obliki počasne intravenske injekcije. Karvedilol se obsežno veže na beljakovine. Zato ga z dializo ne moremo odstraniti.

V primerih hudega prevelikega odmerjanja s simptomi šoka, moramo s podpornim zdravljenjem nadaljevati dovolj dolgo, tj. dokler bolnik ni stabilen, saj se lahko pričakuje podaljšan razpolovni čas in porazdelitev karvedilola iz globjih predelov.

Trajanje zdravljenja z antidotom je odvisno od resnosti prevelikega odmerjanja; s podpornim zdravljenjem moramo nadaljevati do stabilizacije bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa₁ in beta, oznaka ATC: C07AG02

Karvedilol je vazodilatatorni neselektivni zaviralec adrenergičnih receptorjev beta, ki zmanjšuje periferni žilni upor s selektivno zavoro adrenergičnih receptorjev alfa₁ in zavira sistem renin-angiotenzin prek neselektivne zavore adrenergičnih receptorjev beta. Plazemska aktivnost renina je zmanjšana, zadrževanje tekočine je redko.

Karvedilol ne poseduje intrinzične simpatikomimetične aktivnosti (ISA). Podobno kot propranolol ima membrano-stabilizirajoče lastnosti.

Karvedilol je racemat dveh stereoizomerov. Za oba enantiomera so ugotovili, da izkazujeta zavoro adrenergičnih receptorjev alfa v živalskih modelih. Neselektivno zavoro adrenergičnih receptorjev beta₁- in beta₂- pripisujemo zlasti S(-) enantiomeru.

Antioksidantne lastnosti karvedilola in njegovih presnovkov so dokazali v *in vitro* ter *in vivo* študijah na živalih, ter *in vitro* pri številnih človeških celičnih vrstah.

Pri hipertenzivnih bolnikih znižanje krvnega tlaka ni povezano s sočasnim povečanjem perifernega upora, kot opazamo pri zaviralcih samo adrenergičnih receptorjev beta. Srčna frekvenca nekoliko upade. Utripni volumen ostane nespremenjen. Krvni pretok skozi ledvice ter ledvično delovanje ostanejo normalni, prav tako periferni krvni obtok, zato le redko vidimo hladne okončine, ki pa jih sicer pogosto opazimo pri zaviralcih adrenergičnih receptorjev beta. Pri hipertenzivnih bolnikih karvedilol poveča plazemsko koncentracijo noradrenalina.

Pri podaljšanem zdravljenju bolnikov z angino so opazili, da ima karvedilol antiishemični učinek ter da blaži bolečino. Hemodinamske študije so pokazale, da karvedilol zmanjša pred- in poobremenitev prekatov. Pri bolnikih z motenim delovanjem levega prekata ali s kongestivnim srčnim popuščanjem ima karvedilol ugoden učinek na hemodinamiko ter iztisni delež ter dimenzije levega prekata.

Karvedilol nima negativnega vpliva na profil serumskih lipidov ali elektrolitov. Razmerje HDL (*high-density lipoproteins*, lipoproteinov velike gostote) in LDL (*low-density lipoproteins*, lipoproteinov majhne gostote) ostane normalno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošni opis

Absorpcija

Absolutna biološka razpoložljivost peroralno danega karvedilola je približno 25 %. Plazemske koncentracije dosežejo vrh približno 1 uro po odmerjanju. Razmerje med odmerkom in plazemsko koncentracijo je linearno. Pri bolnikih s počasno hidrosilicijo debriskovina so bile plazemske koncentracije karvedilola v primerjavi s hitrimi presnavljalci debriskovina 2- do 3-krat večje. Hrana ne vpliva na biološko razpoložljivost, podaljša pa se čas do dosega najvišje plazemske koncentracije.

Porazdelitev

Karvedilol je zelo lipofilna spojina. Približno 98 % do 99 % karvedilola se veže na plazemske beljakovine. Njegova prostornina porazdelitve je približno 2 l/kg.

Presnova

Učinek prvega prehoda po peroralnem dajanju je približno 60 – 75 %.

Za karvedilol so ugotovili, da se obsežno presnavlja v različne presnovke, ki se izločajo v glavnem z žolčem. Karvedilol se presnavlja v jetrih zlasti z oksidacijo aromatskih obročev in z glukuronidacijo. Demetilacija in hidrosilicija fenolnega obroča dajeta tri aktivne presnovke z aktivnostjo zavore adrenergičnih receptorjev beta. V primerjavi s karvedilolom imajo ti trije aktivni presnovki šibek vazodilatatorni učinek. Na podlagi predkliničnih študij ima presnovek 4'-hidroksifenol 13-krat močnejšo aktivnost zavore adrenergičnih receptorjev beta kot sam karvedilol. Vendar pa so koncentracije presnovka pri človeku približno 10-krat manjše kot koncentracije karvedilola. Dva od hidroksikarbazonih presnovkov karvedilola sta zelo močna antioksidanta, s 30- do 80-kratno jakostjo v primerjavi s karvedilolom.

Izločanje

Povprečni eliminacijski razpolovni čas karvedilola je med 6 in 10 ur. Plazemski očistek je približno 590 ml/min. Eliminacija je predvsem žolčna. Poglavitna pot izločanja karvedilola je z blatom. Manjši delež se eliminira prek ledvic v obliki presnovkov.

Lastnosti bolnika

Starost vpliva na farmakokinetiko karvedilola; plazemske koncentracije karvedilola so približno 50 % večje pri starejših v primerjavi z mlajšimi preiskovanci. V študiji bolnikov z jetrno cirozo je bila biološka razpoložljivost karvedilola štirikrat večja, največje plazemske koncentracije petkrat večje in prostornina porazdelitve trikrat večja kot pri zdravih osebah. Pri nekaterih hipertenzivnih bolnikih z zmernim (očistek kreatinina 20 - 30 ml/min) ali hudim (očistek kreatinina < 20 ml/min) popuščanjem delovanja ledvic so opazili približno 40 – 55 % povečanje plazemskih koncentracij karvedilola v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Vendar pa je bila variabilnost med rezultati velika.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije na podganah in miših kancerogenega potenciala karvedilola v odmerkih 75 mg/kg in 200 mg/kg (38- do 100-kratnik največjega dnevnega odmerka za človeka) niso pokazale.

Karvedilol v študijah, opravljenih na sesalcih ali drugih živalih *in vitro* ali *in vivo*, mutagenega potenciala ni kazal.

Po dajanju velikih odmerkov karvedilola brejim podganam (≥ 200 mg/kg =

≥ 100-kratnik največjega dnevnega odmerka za človeka) so opazili neželene učinke na brejest in plodnost. Pri odmerkih ≥ 60 mg/kg (≥ 30-kratnik največjega dnevnega odmerka za človeka) je prišlo do zastajanja rasti in razvoja ploda. Beležili so tudi embriotoksičnost (povečano umrljivost po vgnezditvi zarodka), pri odmerkih 200 mg/kg oziroma 75 mg/kg (38- do 100-kratnik največjega dnevnega odmerka za človeka) pa pri podganah in kuncih malformacij niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza

laktoza monohidrat

krospovidon

povidon

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza

titanov dioksid

trietilcitrat

makrogol

polidekstroza

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PVC/Alu pretisni omot: 3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/Alu)

Velikost pakiranja: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Flugfeld-Allee 24

71034 Böblingen

Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/05/00345/001-014, H/05/00345/023-027, H/05/00345/036-040

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 04. 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 27. 05. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18.10.2021