

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 1. IME ZDRAVILA

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

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg ali 25 mg karvedilola.

Pomožni snovi z znanim 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 celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Coryol 3,125 mg tablete: bele, okrogle, rahlo izbočene tablete.

Coryol 6,25 mg tablete: bele, ovalne, rahlo izbočene tablete, z razdelilno zarezo na eni strani in oznako "S2" na drugi strani tablete. Tableta se lahko deli na dva enaka odmerka.

Coryol 12,5 mg tablete: bele, ovalne, rahlo izbočene tablete, z razdelilno zarezo na eni strani in oznako "S3" na drugi strani tablete. Tableta se lahko deli na dva enaka odmerka.

Coryol 25 mg tablete: bele, okrogle, rahlo izbočene tablete, z razdelilno zarezo na eni strani tablete. Tableta se lahko deli na dva enaka odmerka.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje esencialne hipertenzije. Zdravilo Coryol priporočamo kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili.
- Zdravljenje kronične stabilne angine pectoris.
- Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja.
- Zdravljenje po miokardnem infarktu z dokazano disfunkcijo levega prekata (iztisni delež levega prekata je 40 % ali manj).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Način uporabe

Zdravilo Coryol je treba jemati po obroku, da se upočasni njegova absorpcija in prepreči pojav ortostatske hipotenzije.

#### Odmerjanje

Odmerke zdravila Coryol je treba prilagoditi posameznemu bolniku. Zdravljenje začnite z majhnimi odmerki, ki jih postopno povečujete, dokler ne dosežete optimalnega kliničnega učinka. Po prvem

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

odmerku in po vsakem povečanju odmerka je bolniku priporočljivo izmeriti krvni tlak v stoječem položaju eno uro po zaužitju zdravila in izključiti morebitno hipotenzijo. Prenehanje zdravljenja mora biti postopno, tako da 1 teden do 2 tedna zmanjšujete odmerke zdravila Coryol. Če je bilo zdravljenje prekinjeno za več kot 2 tedna, je treba ponovno zdravljenje začeti z najmanjšim odmerkom.

#### Esencialna hipertenzija

Začetni odmerek zdravila Coryol je 12,5 mg zjutraj, po zajtrku, ali 6,25 mg 2-krat na dan (zjutraj in zvečer). Po 7 do 14 dneh zdravljenja, lahko pa že po 2 dneh, odmerek zdravila Coryol povečate na 25 mg zjutraj (1 tableta po 25 mg) ali na 12,5 mg 2-krat na dan. Po 14 dneh zdravljenja lahko odmerek ponovno povečate na 25 mg 2-krat na dan.

Največji odmerek zdravila Coryol za zdravljenje hipertenzije je 25 mg 2-krat na dan.

Za zdravljenje hipertenzije pri bolnikih s srčnim popuščanjem priporočamo začetni odmerek zdravila Coryol 3,125 mg 2-krat na dan.

#### Kronična stabilna angina pectoris

Začetni odmerek zdravila Coryol je 12,5 mg 2-krat na dan, po jedi. Po 7 do 14 dneh zdravljenja, lahko pa že po 2 dneh, odmerek povečate na 25 mg 2-krat na dan.

Največji odmerek zdravila Coryol za zdravljenje kronične angine pectoris je 25 mg 2-krat na dan.

Za zdravljenje angine pectoris pri bolnikih s srčnim popuščanjem priporočamo začetni odmerek zdravila Coryol 3,125 mg 2-krat na dan.

#### Kronično srčno popuščanje

Zdravilo Coryol priporočamo za zdravljenje stabilnega blagega, zmernega in hudega kroničnega srčnega popuščanja kot dodatek standardnim zdravilom, kot so npr. diuretiki, zaviralci ACE ali digitalisna zdravila. Lahko ga jemljejo tudi bolniki, ki ne prenašajo zaviralcev ACE. Bolnik sme dobiti zdravilo Coryol šele potem, ko so odmerki diuretika, zaviralca ACE in digitalisna zdravila (če jih jemlje) uravnoteženi.

Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku. Prve 2 do 3 ure po začetnem odmerku in po povečanju odmerka mora zdravnik skrbno nadzorovati bolnika in preverjati, kako prenaša zdravilo. Če se bolnikov srčni utrip upočasni na manj kot 55 utripov na minuto, je treba odmerek zdravila Coryol zmanjšati. Če se pojavijo simptomi hipotenzije, je treba najprej razmisliti o zmanjšanju odmerka diuretika ali zaviralca ACE; če ti ukrepi ne zadostujejo, je običajno treba zmanjšati odmerek zdravila Coryol.

Na začetku zdravljenja z zdravilom Coryol ali po povečanju odmerka se srčno popuščanje lahko prehodno poslabša. V takem primeru je treba povečati odmerek diuretika. Včasih je treba začasno zmanjšati odmerek zdravila Coryol ali ga celo ukiniti. Ko se klinično stanje ustali, lahko zdravljenje z zdravilom Coryol ponovno uvedete oziroma odmerek zdravila Coryol ponovno povečate.

Začetni odmerek je 3,125 mg 2-krat na dan. Če bolnik te odmerke dobro prenaša, jih lahko postopoma, z dvotedenskim razmikom, povečujete do optimalnega odmerka. Naslednji odmerki so 6,25 mg 2-krat na dan, nato 12,5 mg 2-krat na dan in nazadnje 25 mg 2-krat na dan. Bolnik naj jemlje največji odmerek, ki ga dobro prenaša. Največji priporočeni odmerek je 25 mg 2-krat na dan. Bolnikom, težjim od 85 kg, lahko odmerek previdno povečate na 50 mg 2-krat na dan.

#### Zdravljenje po akutnem miokardnem infarktu z disfunkcijo levega prekata

Priporočeni začetni odmerek zdravila Coryol je 6,25 mg 2-krat na dan. Če bolnik začetni odmerek dobro prenaša, lahko odmerek zdravila Coryol v 3- do 10-dnevnih presledkih povečate do 12,5 mg 2-krat na dan in nato do 25 mg 2-krat na dan.

Bolniku, ki začetnega odmerka ne prenaša dobro, morate odmerek zmanjšati na 3,125 mg 2-krat na dan za 3 do 10 dni. Če ga dobro prenaša, ga lahko postopoma povečate do največjega odmerka, ki ga bolnik prenaša. Največji priporočeni odmerek je 25 mg 2-krat na dan.

#### *Starejši bolniki*

Odmernjanja ni treba prilagajati.

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Coryol pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista preizkušeni.

#### *Bolniki z zmanjšanim jetrnim delovanjem*

Zdravila Coryol ne priporočamo bolnikom s hudim jetrnim odpovedovanjem.

#### *Bolniki z zmanjšanim ledvičnim delovanjem*

Bolnikom, ki imajo sistolični krvni tlak nad 100 mm Hg, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Nestabilno srčno popuščanje ali dekompenzirano srčno popuščanje.

Klinično izražena okvara jeter.

Atrioventrikularni blok II. ali III. stopnje (razen če ima bolnik vstavljen srčni spodbujevalnik).

Huda bradikardija (manj kot 50 utripov na minuto).

Sindrom bolnega sinusnega vozla (vključno s sinoatrialnim blokom).

Huda hipotenzija (sistolični krvni tlak manj kot 85 mm Hg).

Kardiogeni šok.

Bronhospazem ali astma v anamnezi.

### **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 povečati odmerek diuretika. Odmerka karvedilola ne smete večati, dokler bolnik ni spet klinično stabilen. Občasno je morda treba zmanjšati odmerek karvedilola ali ga v redkih primerih začasno ukiniti. Take epizode ne izključijo kasnejšega uspešnega večanja odmerka karvedilola.

Karvedilol je treba uporabljati previdno v kombinaciji z glikozidi digitalisa, ker lahko karvedilol in glikozidi digitalisa upočasnijo atrioventrikularno prevajanje.

#### *Ledvično delovanje pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem*

Pri zdravljenju s karvedilolom so opazili prehodno poslabšanje ledvičnega delovanja pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem z nizkim krvnim tlakom (sistolični krvni tlak manj kot 100 mm Hg), ishemično boleznijo srca in difuznimi žilnimi boleznimi ali/in že prej prisotnim zmanjšanim ledvičnim delovanjem.

#### *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*

Karvedilol se mora uporabljati previdno pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) z bronhospastično komponento, ki ne jemljejo peroralnih ali inhalacijskih zdravil, in samo v primeru, če koristi odtehtajo morebitno tveganje.

Pri bolnikih, ki so nagnjeni k bronhospazmu, se lahko pojavi dihalna stiska kot posledica povečanja upora v dihalnih poteh. Če karvedilol predpišete 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.

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

#### *Sladkorna bolezen*

Karvedilol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ker lahko prikrije ali zmanjša zgodnje znake akutne hipoglikemije. Pri sladkornih bolnikih s srčnim popuščanjem se lahko ob uporabi karvedilola poslabša nadzor koncentracije glukoze v krvi.

#### *Periferna žilna bolezen*

Karvedilol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s periferno žilno boleznijo, ker lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev 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.

#### *Hipertiroidizem*

Karvedilol lahko prikrije simptome hipertiroidizma.

#### *Anestezija in večje operacije*

Med splošno anestezijo je potrebna previdnost zaradi možnih sinergističnih negativnih inotropnih učinkov karvedilola in anestetikov.

#### *Bradikardija*

Karvedilol lahko povzroči bradikardijo. Če se bolnikova srčna frekvenca zniža na manj kot 55 utripov na minuto je treba odmerek karvedilola zmanjšati.

#### *Preobčutljivost*

Pri dajanju karvedilola bolnikom z resnimi preobčutljivostnimi reakcijami v anamnezi in bolnikom, ki so vključeni v desenzibilizacijsko zdravljenje, je potrebna previdnost, ker lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta povečajo tako občutljivost za alergene kot tudi resnost anafilaktičnih reakcij.

#### *Psoriaza (luskavica)*

Bolniki s psorazio v anamnezi, povezano z zdravljenjem z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, naj jemljejo karvedilol samo po preučitvi razmerja med tveganjem in koristjo.

#### *Sočasna uporaba zaviralcev kalcijevih kanalčkov*

Ob sočasnem jemanju zaviralcev kalcijevih kanalčkov verapamilskega ali diltiazemskega tipa ali drugih antiaritmčnih zdravil je potrebno skrbno spremljati EKG in krvni tlak.

#### *Feokromocitomom*

Pri bolnikih s feokromocitomom je treba uvesti antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa pred antagonisti adrenergičnih 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.

#### *Kontaktne leče*

Uporabnike kontaktnih leč je treba opozoriti na možnost zmanjšane solzenja.

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

#### *Odtegnitveni sindrom*

Zdravljenja s karvedilolom se ne sme prekiniti nenadno. To še zlasti velja za bolnike z ishemično srčno boleznijo. Zdravljenje s karvedilolom je treba ukinjati postopoma (v dveh tednih).

#### *Saharoza in laktoza*

Zdravilo Coryol vsebujejo saharozo in laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo oziroma galaktozo, odsotnostjo encima laktaze, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze 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 zvišanje ali znižanje koncentracije R- in S-karvedilola (glejte poglavje 5.2). Nekateri primeri, ki so jih opazili tako pri bolnikih kot pri zdravih preiskovancih, so navedeni spodaj, vendar seznam ni popoln.

*Digoksin:* Pri sočasni uporabi digoksina in karvedilola se plazemske koncentracije digoksina povečajo za približno 15 %. Tako digoksin kot tudi karvedilol upočasnita atrioventrikularno prevajanje. Ob uvedbi zdravljenja, prilagajanju odmerka in ukinjanju zdravljenja s karvedilolom je priporočljivo bolj pogosto spremljanje koncentracije digoksina v krvi (glejte poglavje 4.4).

*Rifampicin:* V študiji pri 12 zdravih preiskovancih je uporaba rifampicina znižala plazemske koncentracije karvedilola za približno 70 %, najverjetneje prek indukcije P-glikoproteina; to je vodilo k zmanjšani absorpciji karvedilola in zmanjšanju antihipertenzivnega učinka.

*Induktorji in zaviralci jetrne presnove:* Cimetidin poveča AUC za približno 30 %, toda brez spremembe  $C_{max}$ . Bolnike, ki prejemajo zdravila, ki inducirajo (npr. rifampicin) ali zavirajo (npr. cimetidin) encime oksidaze z mešano aktivnostjo, je treba med sočasnim zdravljenjem s karvedilolom skrbno spremljati. Ker pa je učinek cimetidina na koncentracijo karvedilola razmeroma majhen, je verjetnost za klinično pomembno medsebojno delovanje zelo majhna.

*Ciklosporin:* Dve študiji pri bolnikih s presajeno ledvico ali presajenim srcem, ki so prejeli ciklosporin peroralno, sta pokazali povečane plazemske koncentracije ciklosporina po uvedbi zdravljenja s karvedilolom. Da bi ohranili koncentracije ciklosporina v terapevtskem razponu, je bilo treba pri približno 30 % bolnikih zmanjšati odmerek ciklosporina, pri ostalih pa prilagajanje ni bilo potrebno.

Odmerek ciklosporina je bilo treba povprečno zmanjšati približno 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 plazemska koncentracija R-karvedilola je ostala nespremenjena. Obstaja torej možnost za močnejše zaviranje receptorjev beta, ki ga povzroči povečana 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

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

karvedilola s 77-odstotnim povečanjem povprečne AUC R(+) enantiomera. Vendar pa med zdravljenima skupinama niso opazili razlik v neželenih učinkih, krvnem pritisku ali srčni frekvenci.

### ***Farmakodinamične interakcije***

*Insulin in peroralni hipoglikemiki:* Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko ojačajo učinke insulina ali peroralnih hipoglikemikov. Prikrijejo ali zmanjšajo lahko znake hipoglikemije (predvsem tahikardijo). Pri bolnikih, ki uporabljajo insulin ali peroralne hipoglikemike, je zato priporočeno redno spremljanje koncentracije glukoze v krvi.

*Zdravila, ki lahko izčrpajo zaloge kateholaminov:* Bolnike, ki sočasno jemljejo učinkovino, ki zavira receptorje beta, in zdravilo, ki lahko izčrpa zaloge kateholaminov (npr. reserpin in zaviralci monoaminooksidaze), je treba skrbno opazovati, če se pojavijo znaki hipotenzije in/ali hude bradikardije.

*Digoksin:* Sočasna uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in digoksina lahko privede do aditivnega podaljšanja časa atrioventrikularnega (AV) prevajanja.

*Verapamil, diltiazem, aminodaron in drugi antiaritmiki:* Pri sočasnem jemanju karvedilola se lahko poveča tveganje za motnje atrioventrikularnega prevajanja (glejte poglavje 4.4).

*Klonidin:* Sočasno dajanje klonidina in zdravil, ki zavirajo receptorje beta, lahko poveča učinek na znižanje krvnega tlaka in znižanje srčne frekvence. Ko se zaključuje sočasno zdravljenje z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta in klonidinom, je treba najprej postopno ukiniti antagonist adrenergičnih receptorjev beta, nato pa je treba postopoma v nekaj dneh z zmanjševanjem odmerka ukiniti tudi zdravljenje s klonidinom.

*Zaviralci kalcijevih kanalčkov:* 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 karvedilola peroralno in zaviralcev kalcijevih kanalčkov verapamilskega ali diltiazemskega tipa potrebno spremljati EKG in krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

*Antihipertenzivi:* Tako kot druge učinkovine, ki zavirajo receptorje beta, lahko karvedilol okrepi učinek drugih sočasno dajanih zdravil, ki delujejo antihipertenzivno (npr. antagonisti adrenergičnih receptorjev  $\alpha_1$ ), ali pa je hipotenzija eden od njihovih neželenih učinkov.

*Anestetiki:* Med splošno anestezijo je potrebno pozorno spremljanje vitalnih znakov zaradi možnih sinergističnih negativnih inotropnih in hipotenzivnih učinkov karvedilola in anestetikov (glejte poglavje 4.4).

*Nesteroidna protivnetna zdravila:* Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil ter antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka ter poslabšanje nadzora krvnega tlaka.

*Beta-agonistični bronhodilatatorji:* Zaviralci receptorjev beta, ki niso kardioselektivni, zavirajo učinek beta-agonističnih bronhodilatatorjev. Priporočljivo je skrbno spremljanje bolnikov.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

O jemanju karvedilola med nosečnostjo ni dovolj podatkov.

Raziskave na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali

SmPCPIL105692_1	10.01.2018 – Updated: 10.01.2018	Page 6 of 12
JAZMP-IB/008-10.5.2018		

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Coryol ni dovoljeno jemati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno in če pričakovana korist zdravila za mater upravičuje tveganje za plod.

Antagonisti 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 in bradikardija). Pri novorojenčkih v poporodnem obdobju obstaja povečana nevarnost za srčne in pljučne zaplete. Karvedilol ni pokazal teratogenih učinkov v raziskavah pri živalih (glejte poglavje 5.3).

#### Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se karvedilol ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Ni znano, ali se karvedilol izloča v človeško mleko, zato dojenje med dajanjem zdravila Coryol ni priporočeno.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Zaradi različnih reakcij, ki se pojavijo pri posameznikih (npr. omotica, utrujenost), je lahko zmanjšana sposobnost vožnje, upravljanja s stroji ali opravljanje dela, ki zahteva stalno pozornost. To je še posebno pomembno pri uvajanju, povečanju odmerka, zamenjavi zdravila ali ob sočasnem pitju alkohola.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### *(a) Povzetek o varnosti zdravila*

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

##### *(b) Spisek neželenih učinkov*

Tveganje za neželene učinke ob jemanju karvedilola je podobno pri vseh indikacijah. Izjeme so opisane pod točko c.

Neželeni učinki so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- 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 ( $< 1/10.000$ ),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

##### *Infekcijske in parazitske bolezni*

- pogosti: bronhitis, pljučnica, okužba zgornjih dihal, okužba sečil

##### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

- pogosti: anemija
- redki: trombocitopenija
- zelo redki: levkopenija

##### *Bolezni imunskega sistema*

- zelo redki: preobčutljivost (alergijska reakcija)

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

*Presnovne in prehranske motnje*

- pogosti: porast telesne mase, hiperholesterolemija, poslabšanje nadzora koncentracije glukoze v krvi (hiperglikemija, hipoglikemija) pri bolnikih s prej obstoječo sladkorno boleznijo

*Psihiatrične motnje*

- pogosti: depresija, depresivno razpoloženje
- občasno: motnje spanja

*Bolezni živčevja*

- zelo pogosti: omotica, glavobol
- občasni: presinkopa, sinkopa, parestezije

*Očesne bolezni*

- pogosti: motnje vida, zmanjšano solzenje (suhe oči), draženje oči

*Srčne bolezni*

- zelo pogosti: srčno popuščanje
- pogosti: bradikardija, edemi, hipervolemija, preobremenitev s tekočino
- občasni: atrioventrikularni blok, angina pectoris

*Žilne bolezni*

- zelo pogosti: hipotenzija
- pogosti: ortostatska hipotenzija, motnje perifernega krvnega obtoka (hladne okončine, periferna žilna bolezen, poslabšanje intermitentne klavdikacije, Raynaudov fenomen)

*Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

- pogosti: dispneja, pljučni edem, astma pri dovzetnih bolnikih
- redki: zamašen nos

*Bolezni prebavil*

- pogosti: navzea, diareja, bruhanje, dispepsija, bolečine v trebuhu

*Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

- zelo redki: zvišane koncentracije alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), gama glutamil transpeptidaze (GGT)

*Bolezni kože in podkožja*

- občasni: kožne reakcije (npr. alergijski izpuščaj, dermatitis, koprivnica, srbenje, psoriatične lezije in lezije, podobne lichen planus), alopecija
- zelo redki: hude kožne reakcije (npr. multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)

*Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

- pogosti: bolečine v okončinah

*Bolezni sečil*

- pogosti: akutna ledvična odpoved in motnje delovanja ledvic pri bolnikih z difuzno žilno boleznijo in/ali okvarjenim delovanjem ledvic, motnje uriniranja
- zelo redki: urinarna inkontinenca pri ženskah

*Motnje reprodukcije in dojk*

- občasni: erektilna disfunkcija

*Splošne težave in spremembe na mestu dajanja*



1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- zelo pogosti: astenija (utrujenost)
- pogosti: 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 zastajanje tekočin (glejte poglavje 4.4).

Srčno popuščanje je bil pogost neželen učinek pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata po akutnem miokardnem infarktu tako pri tistih, ki so prejeli placebo (14,5 %), kakor tudi pri tistih, ko so prejeli karvedilol (15,4 %).

Pri zdravljenju s karvedilolom so opazili prehodno poslabšanje ledvičnega delovanja 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 oblika sladkorne bolezni, da se izražena sladkorna bolezen poslabša in da se zavre mehanizem uravnavanja koncentracije glukoze v krvi.

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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

*Simptomi in znaki*

Preveliki odmerki zdravila lahko povzročijo predvsem hipotenzijo, bradikardijo, srčno popuščanje, kardiogeni šok in srčni zastoj. Lahko se pojavijo tudi težave z dihanjem, bronhospazem, bruhanje, motnje zavesti in generalizirani krči.

*Zdravljenje*

Poleg običajnih terapevtskih postopkov je treba spremljati vitalne znake in jih po potrebi obravnavati v enoti intenzivne nege.

V primeru hude bradikardije se lahko uporabi atropin. Za podporo delovanja prekatov so priporočeni intravenski glukagon ali simpatikomimetiki (dobutamin, izoprenalin). Zaviralci fosfodiesteraze (PDE) pridejo v poštev, če je treba okrepiti inotropno dejavnost. Če v sliki zastrupitve prevladuje periferna vazodilatacija, se ob skrbnem spremljanju ožilja, dajeta norepinefrin ali noradrenalin. Če ima bolnik bradikardijo, ki se na zdravljenje z zdravili ne odziva, uporabite srčni spodbujevalnik.

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Za zdravljenje bronhospazma morate bolniku dati beta-simpatikomimetike (v obliki razpršila ali intravensko) ali pa dajte aminofilin v počasni injekciji ali infuziji. Pri pojavu krčev je priporočena počasna intravenska injekcija diazepam ali klonazepam.

V primerih resnega prevelikega odmerjanja s simptomi šoka naj se opisano podporno zdravljenje nadaljuje zadosti dolgo obdobje, tj. dokler bolnik ni stabilen, ker se lahko pričakuje podaljšan razpolovni čas izločanja in redistribucija karvedilola iz globljih predelov.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa in beta, oznaka ATC: C07AG02.

Karvedilol je neselektivni zaviralec receptorjev beta z vazodilacijskim učinkom. Ima tudi antioksidativne in antiproliferativne lastnosti.

Učinkovina karvedilol je racemat, enantiomera se razlikujeta po učinkih in po presnovi. Enantiomer S (-) zavira adrenergične receptorje alfa<sub>1</sub> in beta, enantiomer R (+) pa zavira le receptorje alfa<sub>1</sub>. S kardioselektivnim zaviranjem adrenergičnih receptorjev beta znižuje arterijski krvni tlak ter zmanjšuje srčno frekvenco in minutni volumen srca. Karvedilol zniža tlak v pljučni arteriji in desnem atriju. Z zaviranjem adrenergičnih receptorjev alfa<sub>1</sub> povzroča periferno vazodilatacijo in zmanjša sistemski žilni upor. Zaradi teh učinkov razbremeni srčno mišico in preprečuje nastanek angine pectoris. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem poveča iztisni delež levega prekata in izboljša simptome bolezni. Podobne učinke so opazili pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata. Karvedilol nima intrinzičnih simpatikomimetičnih učinkov in ima kot propranolol membranostabilizirajoče lastnosti. Aktivnost plazemskega renina je zmanjšana, zadrževanje tekočin je redko. Učinek na krvni tlak in srčni utrip je najbolj izrazit 1 uro do 2 uri po zaužitju.

Pri hipertonikih z zdravimi ledvicami karvedilol zmanjša upor v ledvičnem žilju. Glomerulna filtracija, pretok plazme skozi ledvice in izločanje elektrolitov se bistveno ne spremenijo. Ohranjen je periferni pretok krvi, zato se hladne okončine, kar je pogosto opaženo pri zdravljenju z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, pojavijo redko.

Na serumske koncentracije lipoproteinov karvedilol praviloma ne vpliva.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Karvedilol se po zaužitju hitro in skoraj v celoti absorbira. Hrana upočasni absorpcijo zdravila, vendar ne vpliva na biološko uporabnost.

#### Porazdelitev

V plazmi se skoraj v celoti veže na beljakovine. Prostornina porazdelitve je približno 2 l/kg.

Plazemska koncentracija je sorazmerna zaužitemu odmerku.

Plazemska koncentracija karvedilola je pri starejših ljudeh v povprečju za 50 % večja.

Pri bolnikih s cirozo jeter je bila biološka uporabnost karvedilola štirikrat večja in najvišja plazemska koncentracija petkrat višja kot pri zdravih osebah. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je biološka uporabnost zaradi zmanjšane učinka prvega prehoda lahko povečana do 80 %.

#### Biotransformacija

Biološko uporabne je le približno 30 % zaužite količine karvedilola, saj se zelo hitro presnavlja že pri prvem prehodu skozi jetra (predvsem s pomočjo jetrnih encimov CYP2D6 in CYP2C9). Pri tem nastanejo tudi trije aktivni presnovki, ki zavirajo adrenergične receptorje beta; eden izmed njih

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

(4'-hidroksifenilni derivat) kar 13-krat močnejše kot karvedilol. Aktivni presnovki delujejo v primerjavi s karvedilolom le šibko vazodilacijsko. Presnova je stereoselektivna, zato je plazemska koncentracija karvedilola R (+) dva- do trikrat večja od karvedilola S (-). Plazemska koncentracija aktivnih presnovkov je približno 10-krat manjša od koncentracije karvedilola.

#### Izločanje

Razpolovni čas izločanja je različen: 5 do 9 ur za karvedilol R (+) in 7 do 11 ur za karvedilol S (-). Ker se karvedilol izloča predvsem z blatom, pomembno kopičenje pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem ni verjetno.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Raziskave akutne toksičnosti so pokazale majhno toksičnost karvedilola po peroralnem dajanju: vrednosti LD<sub>50</sub> so bile več kot 2–8 g/kg pri miših in podganah in več kot 1 g/kg pri psih. Po večkratnem dajanju karvedilola podganam v odmerkih 200 mg/kg na dan ali več so ugotovili sedacijo, zmanjšan porast telesne mase, lakrimacijo in ptozo. Histopatološke preiskave so pokazale, da so jetra ciljni organ toksičnega delovanja. Ugotovili so, da je 60 mg/kg na dan odmerek, ki ne povzroča toksičnih učinkov (ta odmerek je 10-krat večji od največjega humanega odmerka). Večkratno peroralno dajanje karvedilola pri psih (250 mg/kg na dan, 13 tednov) povzroča zmanjšanje lokomotorne aktivnosti, bljuvanje, salivacijo in ptozo ter nekoliko zmanjša telesno maso, poveča vrednosti kalija v serumu in težo jeter (morfološke spremembe niso ugotovljene).

Dolgotrajno dajanje karvedilola podganam obeh spolov zmanjša število uspešnih parjenj, podaljša čas parjenja, zmanjša število rumenih telesc in implantacij ter poveča postimplantacijsko izgubo.

Karvedilol povzroča toksičnost pri brejih samicah podgan, zmanjša težo fetusov in poveča število fetusov z zakasnitvijo razvoja okostja. Pri kuncih ne povzroča embriotoksičnega ali teratogenega učinka, poveča pa postimplantacijsko izgubo fetusov. Raziskave pri podganah so pokazale, da karvedilol in/ali njegovi presnovki prehajajo skozi placento, izločajo se v mleko ter zmanjšajo porodno težo, zakasnitev postnatalnega razvoja in povečajo umrljivost.

Kot so pokazali številni testi *in vitro* ter *in vivo*, karvedilol nima mutagenega učinka. Dolgotrajne (2-letne) raziskave pri miših in podganah niso pokazale karcinogenega učinka v odmerkih, ki so 12- do 16-krat presežali največji humani odmerek.

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presežala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

saharoza  
laktoza monohidrat  
povidon (E1201)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
krospovidon (E1202)  
magnezijev stearat (E470b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 28 tablet po 3,125 mg (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.  
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 30 tablet po 3,125 mg (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.  
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 90 tablet po 3,125 mg (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.  
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 28 tablet po 6,25 mg (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.  
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 30 tablet po 6,25 mg (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.  
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 90 tablet po 6,25 mg (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.  
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 28 tablet po 12,5 mg (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.  
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 30 tablet po 12,5 mg (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.  
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 90 tablet po 12,5 mg (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.  
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 28 tablet po 25 mg (2 pretisna omota po 14 tablet), v škatli.  
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 30 tablet po 25 mg (3 pretisna omoti po 10 tablet), v škatli.  
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 90 tablet po 25 mg (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/99/00424/001-012

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 29. 11. 1999

Datum zadnjega podaljšanja: 27. 5. 2011

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10.5.2018