

1. IME ZDRAVILA

Dilatrend 12,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 12,5 mg karvedilola.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat, saharoza.

Ena tableta vsebuje 59,1 mg laktoze monohidrata in 12,5 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Svetlo rjava tableta okrogle oblike, z zarezo na obeh straneh, z napisom BM na eni strani in H3 na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko kronično srčno popuščanje

Zdravilo Dilatrend je indicirano za zdravljenje stabilnega blagega, zmernega in hudega kroničnega srčnega popuščanja kot dodatek standardnim načinom zdravljenja, npr. zaviralcem ACE, diuretikom in digoksinu, pri bolnikih z euvolemijo.

Hipertenzija

Zdravilo Dilatrend je indicirano za zdravljenje hipertenzije.

Angina pectoris

Zdravilo Dilatrend je indicirano za preprečevalno zdravljenje stabilne angine pectoris.

Akutni miokardni infarkt

Zdravilo Dilatrend je indicirano za zdravljenje po miokardnem infarktu z dokazano disfunkcijo levega prekata (iztisni delež levega prekata $\leq 40\%$).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Simptomatsko kronično srčno popuščanje

Zdravljenje z zdravilom Dilatrend naj se uvede samo pod nadzorom bolnišničnega zdravnika po temeljiti oceni bolnikovega stanja.

Pred kakršnim koli predvidenim večanjem odmerka naj bolnika na dan povečanja klinično oceni zdravnik, izkušen v vodenju srčnega popuščanja, da zagotovi, da je klinično stanje še vedno stabilno. Odmerka karvedilola se ne sme povečati pri bolnikih s poslabšanjem srčnega popuščanja od zadnjega obiska ali z znaki dekompenziranega ali nestabilnega kroničnega srčnega popuščanja.

Odmerjanje je treba prilagoditi posamezniku.

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE in/ali diuretike in/ali digoksin, je treba odmerjanje teh zdravil, pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Dilatrend, stabilizirati.

Odrasli

Priporočeni odmerek za začetek zdravljenja je 3,125 mg (polovica 6,25 mg tablete) dvakrat na dan dva tedna. Če bolnik ta odmerek dobro prenaša, se odmerek zveča v intervalih, trajajočih vsaj dva tedna, na 6,25 mg dvakrat na dan, nato 12,5 mg dvakrat na dan in zatem 25 mg dvakrat na dan. Odmerjanje je treba zvečati na najvišjo stopnjo, ki jo bolnik še prenaša.

Priporočeni največji dnevni odmerek je 25 mg dvakrat na dan za vse bolnike s hudim kroničnim srčnim popuščanjem in za bolnike z blagim do zmernim kroničnim srčnim popuščanjem, ki tehtajo manj kot 85 kg. Pri bolnikih z blagim do zmernim kroničnim srčnim popuščanjem, ki tehtajo več kot 85 kg, je priporočeni največji odmerek 50 mg dvakrat na dan.

Med večanjem odmerka pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom < 100 mmHg se lahko pojavi poslabšanje ledvičnega in/ali srčnega delovanja. Zato naj bolnikom pred vsakim povečanjem odmerka zdravnik oceni ledvično delovanje in simptome slabšanja srčnega popuščanja ali vazodilatacije. Prehodno poslabšanje srčnega popuščanja, vazodilatacijo ali zadrževanje tekočin se lahko zdravi s prilagajanjem odmerkov diuretikov ali zaviralcev ACE ali s spreminjanjem ali začasno ukinitvijo zdravljenja z zdravilom Dilatrend. V takih okoliščinah naj se odmerka zdravila Dilatrend ne povečuje, dokler se simptomi slabšanja popuščanja srca ali vazodilatacije ne stabilizirajo.

Če se zdravljenje z zdravilom Dilatrend prekine za več kot dva tedna, naj se ponovna uvedba začne z odmerkom 3,125 mg dvakrat na dan in se povečuje v skladu z zgoraj opisanimi priporočili za odmerjanje.

Starejši

Odmerjanje zdravila pri starejših je enako kot pri odraslih bolnikih.

Hipertenzija

Priporočeno je odmerjanje enkrat na dan.

Odrasli

Priporočeni odmerek za začetek zdravljenja je 12,5 mg enkrat na dan prva dva dni. Zatem je priporočeni odmerek 25 mg enkrat na dan. Čeprav je to pri večini bolnikov zadosten odmerek, se lahko odmerek po potrebi zveča do priporočenega največjega dnevnega odmerka 50 mg, danega enkrat na dan ali v deljenih odmerkih.

Odmerke naj se viša v intervalih, trajajočih vsaj dva tedna.

Starejši

Priporočeni začetni odmerek je 12,5 mg na dan. V nekaterih primerih je ta odmerek omogočil zadovoljiv nadzor. Če odziv ni zadosten, se lahko odmerek zveča do priporočenega največjega dnevnega odmerka 50 mg, danega enkrat na dan ali v deljenih odmerkih.

Angina pectoris

Odrasli

Priporočeni odmerek za začetek zdravljenja je 12,5 mg dvakrat na dan prva dva dneva. Zatem je priporočeni odmerek 25 mg dvakrat na dan. Če je treba, lahko odmerek dodatno povečujemo v razmakih najmanj dveh tednov do največjega priporočenega dnevnega odmerka 100 mg, ki ga dajemo v deljenih odmerkih (dvakrat na dan).

Starejši

Priporočeni največji dnevni odmerek je 50 mg, dan v deljenih odmerkih.

Akutni miokardni infarkt

Pred zdravljenjem s karvedilolom morajo biti bolniki z disfunkcijo levega prekata po akutnem miokardnem infarktu hemodinamsko stabilni in vsaj zadnjih 48 ur prejemati zaviralec ACE, katerega odmerek je enak vsaj zadnjih 24 ur. Zdravljenje s karvedilolom se lahko začne od 3. do 21. dneva po miokardnem infarktu. Za bolnike po akutnem miokardnem infarktu z disfunkcijo levega prekata je priporočeni začetni odmerek zdravila Dilatrend 6,25 mg dvakrat na dan. Ta odmerek naj se povečuje v 3- do 10- dnevni intervalih do 12,5 mg dvakrat na dan in nato do 25 mg dvakrat na dan. Bolnikom, ki začetnega odmerka 6,25 mg dvakrat na dan ne prenašajo, odmerek zmanjšamo na 3,125 mg dvakrat na dan za 3 do 10 dni. Če ta odmerek dobro prenašajo, ga zvečamo na 6,25 mg dvakrat na dan in titriramo do 25 mg dvakrat na dan. Odmerek naj se poveča do največjega odmerka, ki ga bolnik prenaša.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Dilatrend pri otrocih pod 18 letom ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z boleznijo jeter

Zdravilo Dilatrend je kontraindicirano pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Dokler je sistolični krvni tlak nad 100 mmHg, odmerka ni treba prilagajati (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Tablete je treba zaužiti s tekočino. Bolniki s kroničnim srčnim popuščanjem naj vzamejo zdravilo Dilatrend med jedjo.

Trajanje zdravljenja

Tako kot pri vseh zaviralcih receptorjev beta se zdravljenja s karvedilolom ne sme prekiniti nenadoma, še posebej pri bolnikih z ishemično boleznijo srca. Ukinitev zdravljenja naj bo postopna (v obdobju 2 tednov) (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).
- Nestabilno/dekompenzirano srčno popuščanje.
- Klinično izražena okvara jeter.
- Atrioventrikularni blok II. ali III. stopnje (razen ob uporabi stalnega srčnega spodbujevalnika).
- Huda bradikardija (< 50 utripov/minuto).
- Sindrom bolnega sinusnega vozla (vključno s sinoatrialnim blokom).
- Huda hipotenzija (sistolični krvni tlak < 85 mmHg).
- Kardiogeni šok.
- Bronhospazem ali astma v anamnezi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kronično kongestivno srčno popuščanje

Pri bolnikih s kroničnim 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 ne smemo večati, dokler bolnik ni spet klinično stabilen. Občasno je morda treba zmanjšati odmerek karvedilola ali v redkih primerih celo začasno ukiniti zdravljenje. Take epizode ne izključujejo sledečega uspešnega večanja odmerka karvedilola.

Karvedilol je treba uporabljati previdno pri sočasnem zdravljenju z digitalisovimi glikozidi, ker lahko obe vrsti zdravil upočasnita atrioventrikularno prevajanje (glejte poglavje 4.5).

Delovanje ledvic pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem

Pri zdravljenju s karvedilolom so opažali reverzibilno poslabšanje delovanja ledvic pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, ki so imeli nizek krvni tlak (sistolčni krvni tlak < 100 mmHg), ishemično bolezen srca in difuzne žilne bolezni in/ali že prej obstoječo ledvično insuficienco.

Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem s temi dejavniki tveganja je treba med večanjem odmerka karvedilola spremljati ledvično delovanje in zdravilo ukiniti ali zmanjšati odmerek, če se pojavi poslabšanje delovanja ledvic ali ledvična odpoved.

Disfunkcija levega prekata po akutnem miokardnem infarktu

Pred začetkom zdravljenja s karvedilolom morajo biti bolniki klinično stabilni in vsaj zadnjih 48 ur prejemati zaviralec ACE, katerega odmerek je enak vsaj zadnjih 24 ur (glejte poglavje 4.2).

Kronična obstruktivna pljučna bolezen

Karvedilol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo z bronhospastično komponento, ki ne prejemajo peroralnih zdravil ali zdravil za inhaliranje, in samo če pričakovane koristi upravičijo možna tveganja.

Pri bolnikih, ki so nagnjeni k bronhospazmu, se lahko pojavi dihalna stiska kot posledica povečanja upora v dihalnih poteh. Bolnike je treba pozorno spremljati ob uvedbi zdravljenja ali ob večanju odmerka karvedilola, če pa se med zdravljenjem pojavijo znaki bronhospazma, je treba odmerek zmanjšati.

Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je treba karvedilol uporabljati previdno, saj je lahko njegova uporaba povezana s poslabšanjem nadzora koncentracije glukoze v krvi ali oslavitvijo zgodnjih znakov in simptomov akutne hipoglikemije. Pri bolnikih, odvisnih od insulina, se na splošno raje uporabljajo alternative zaviralcem receptorjev beta. Zato je treba pri bolnikih s sladkorno boleznijo ob uvedbi zdravljenja ali ob večanju odmerka karvedilola redno spremljati koncentracije glukoze v krvi in ustrezno prilagoditi hipoglikemično zdravljenje. Glejte tudi poglavji 4.5 in 4.8.

Zaviralci receptorjev beta lahko povečajo rezistenco na insulin in prikrijejo simptome hipoglikemije. Številne študije pa so potrdile, da imajo vazodilatacijski zaviralci receptorjev beta, kot je karvedilol, ugodnejši učinek na glukozo in vrednosti lipidov. Pokazalo se je, da karvedilol blago poveča občutljivost za insulin in lahko ublaži nekatere manifestacije metaboličnega sindroma.

Periferna žilna bolezen in Raynaudov fenomen

Pri uporabi karvedilola pri bolnikih s periferno žilno boleznijo (npr. Raynaudovim fenomenom) je potrebna previdnost, saj lahko zaviralci receptorjev beta pospešijo ali poslabšajo simptome arterijske insuficience.

Tirotoksikoza

Karvedilol lahko prikrije simptome tirotoksikoze.

Bradikardija

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

Preobčutljivost

Pri uporabi karvedilola pri bolnikih z resnimi preobčutljivostnimi reakcijami v anamnezi in bolnikih, ki so vključeni v desenzibilizacijsko zdravljenje, je potrebna previdnost, ker lahko zaviralci receptorjev beta povečajo tako občutljivost za alergene kot tudi resnost preobčutljivostnih reakcij.

Tveganje za anafilaktično reakcijo

Bolniki, ki so v preteklosti že imeli hudo anafilaktično reakcijo na različne alergene, so lahko med jemanjem antagonistov receptorjev beta bolj odzivni na ponavljajočo se izpostavljenost alergenom, bodisi naključno, diagnostično ali terapevtsko. Takšni bolniki se morda ne bodo odzvali na običajne odmerke epinefrina, ki se uporabljajo za zdravljenje alergijske reakcije.

Psoriaza

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi psoriazo, povezano z zdravljenjem z zaviralci receptorjev beta, naj se karvedilol uporablja samo po pretehtanju razmerja med tveganjem in koristjo.

Feokromocitom

Pri bolnikih s feokromocitomom je treba uvesti zaviralec receptorjev alfa pred uporabo kateregakoli zaviralca receptorjev beta. Čeprav karvedilol farmakološko zavira receptorje alfa in beta, izkušenj z uporabo karvedilola pri tem stanju ni. Pri uporabi karvedilola pri bolnikih s sumom na feokromocitom je zato 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 antagonistični učinek karvedilola na alfa receptorje prepreči take simptome. Pri uporabi karvedilola pri bolnikih, za katere se sumi, da imajo Prinzmetalovo variantno angino, je potrebna previdnost.

Hude kožne reakcije

Med zdravljenjem s karvedilolom so poročali o primerih hudih kožnih reakcij, kot sta toksična epidermalna nekroliza in Stevens-Johnsonov sindrom (glejte poglavje 4.8). Karvedilol je treba trajno ukiniti pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem pojavi huda kožna reakcija, ki jo lahko pripišemo karvedilolu.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Obstajajo številne pomembne farmakokinetične in farmakodinamične interakcije z drugimi zdravili (npr. digoksinom, ciklosporinom, rifampicinom, anestetiki, antiaritmiki), ki so opisane v poglavju 4.5.

Kontaktne leče

Uporabnike kontaktnih leč je treba opozoriti na možnost zmanjšanega solzenja.

Odtegnitveni sindrom

Zdravljenja s karvedilolom se ne sme prekiniti nenadoma, še posebej pri bolnikih z ishemično boleznijo srca. Ukinitvev zdravljenja naj bo postopna (v obdobju 2 tednov) (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Študija pri starejših bolnikih s hipertenzijo ni pokazala razlike v profilu neželenih učinkov v primerjavi z mlajšimi bolniki. V drugi študiji, ki je vključevala starejše bolnike s koronarno boleznijo srca, ni bilo razlike v poročanih neželenih učinkih v primerjavi s tistimi, o katerih so poročali mlajši bolniki. Zato prilagajanje začetnega odmerka pri starejših bolnikih ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Med kroničnim zdravljenjem s karvedilolom se avtoregulacija oskrbe ledvic s krvjo ohrani in glomerulna filtracija ostane nespremenjena. Spreminjanje priporočil glede odmerjanja karvedilola pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Karvedilol je kontraindiciran pri bolnikih s klinično izraženo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Farmakokinetična študija pri bolnikih s cirozo je pokazala, da se je izpostavljenost (AUC) karvedilolu pri bolnikih z okvaro jeter v primerjavi z zdravimi osebami povečala za 6,8-krat.

Pomožne snovi

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

To zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, 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

Vpliv karvedilola na farmakokinetiko drugih zdravil

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.

Digoksin: V nekaterih študijah pri zdravih preiskovancih in bolnikih s srčnim popuščanjem so opazili povečano izpostavljenost digoksinu za do 20 %. Ta učinek je bil v pomembno večjem deležu opažen pri bolnikih kot pri bolnicah. Zato je ob uvedbi zdravljenja, prilagajanju odmerka in ukinjanju zdravljenja s karvedilolom priporočljivo spremljanje koncentracij digoksina. Karvedilol na intravensko apliciran digoksin nima vpliva.

Ciklosporin in takrolimus: 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. Kaže, da karvedilol poveča izpostavljenost peroralno dajanemu ciklosporinu, in sicer prek zaviranja delovanja P-glikoproteina v črevesju za približno 10 do 20 %. Da bi ohranili koncentracije ciklosporina v terapevtskem razponu, je bilo treba pri teh bolnikih zmanjšati odmere ciklosporina za 10 do -20 %. Mehanizem medsebojnega delovanja ni znan, morda vključuje zaviranje črevesnega P-glikoproteina s karvedilolom. Zaradi velike variabilnosti koncentracij ciklosporina med posamezniki je priporočljivo, da se po uvedbi zdravljenja s karvedilolom koncentracije ciklosporina pozorno spremlja in da se odmere ciklosporina ustrezno prilagodi. Pri intravenski aplikaciji ciklosporina interakcije s karvedilolom ni pričakovati. Poleg tega obstaja dokaz, da je CYP3A4 vpleten v presnovo karvedilola. Ker je takrolimus substrat P-glikoproteina in CYP3A4, lahko karvedilol z mehanizmi medsebojnega delovanja vpliva tudi na njegovo farmakokinetiko. Priporoča se ustrezna prilagoditev odmerka za začetek zdravljenja ter natančno spremljanje koncentracij takrolimusa med povečevanjem odmerkov.

Vpliv drugih zdravil in snovi na farmakokinetiko 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 (glejte poglavje 5.2). Nekateri primeri, ki so jih opazili tako pri bolnikih kot pri zdravih preiskovancih, so navedeni spodaj, vendar seznam ni popoln.

Rifampicin: V študiji pri 12 zdravih preiskovancih se je izpostavljenost karvedilolu med sočasno uporabo z rifampicinom zmanjšala za približno 60 %. Ob tem so opazili zmanjšan učinek karvedilola na sistolični krvni tlak. Mehanizem medsebojnega delovanja ni znan, morda nastopi zaradi indukcije P-glikoproteina z rifampicinom. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s karvedilolom in amiodaronom, je primerno skrbno spremljanje aktivnosti zaviranja receptorjev beta.

Amiodaron: Študija s humanimi jetrnimi mikrosomi je pokazala, da amiodaron in dezetilamiodaron zavirata oksidacijo R- in S-karvedilola. Najmanjša koncentracija R- in S-karvedilola pred naslednjim

odmerkom je bila pomembno povečana 2,2-krat pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki so sočasno prejeli karvedilol in amiodaron v primerjavi z bolniki, ki so prejeli karvedilol samostojno. Učinek na S-karvedilol lahko pripišemo dezetilamiodaronu, metabolitu amiodarona, ki je močan zaviralec CYP2C9. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s karvediolom in amiodaronom, je priporočljivo spremljanje aktivnosti zaviranja receptorjev beta.

Fluoksetin in paroksetin: V randomizirani navzkrižni študiji pri 10 bolnikih s srčnim popuščanjem je sočasna uporaba fluoksetina, močnega zaviralca CYP2D6, povzročila stereoselektivno zaviranje presnove karvedilola s 77-odstotnim povečanjem povprečne AUC R-enantiomera in statistično neznačilnim 35-odstotnim povečanjem povprečne AUC S-enantiomera v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Vendar pa med zdravljenima skupinama niso opazili razlike v incidenci neželenih učinkov, krvnem pritisku ali srčni frekvenci. Učinek enega odmerka paroksetina, močnega zaviralca CYP2D6, na farmakokinetiko karvedilola so proučevali pri 12 zdravih preiskovancih po enkratnem peroralnem zaužitju. Ne glede na pomembno povečanje izpostavljenosti R- in S-karvediolu pri njih niso opazili kliničnih učinkov.

Alkohol: Pokazalo se je, da ima alkohol akutne hipotenzivne učinke, ki lahko povečajo obseg znižanja krvnega tlaka, ki ga povzroča karvedilol. Ker je karvedilol v vodi slabo topen, topen pa je v etanolu, lahko prisotnost alkohola vpliva na hitrost in/ali obseg črevesne absorpcije karvedilola s povečanjem njegove topnosti. Poleg tega se karvedilol deloma presnavlja z encimom CYP2E1, za katerega je znano, da ga alkohol inducira in zavira. Izogibati se je treba sočasnemu jemanju karvedilola in uživanju alkohola, saj le ta lahko vpliva na antihipertenzivno delovanje karvedilola in povzroči različne neželene učinke.

Grenivkin sok: Pokazalo se je, da zaužitje enkratnega 300 ml odmerka grenivkinega soka povzroči 1,2-kratno povečanje AUC karvedilola v primerjavi z vodo. Čeprav klinični pomen tega opažanja ni jasen, je priporočljivo, da se bolniki izogibajo sočasnemu uživanju grenivkinega soka, vsaj dokler se ne vzpostavi stabilno razmerje med odmerkom in odzivom.

Farmakodinamične interakcije

Insulin in peroralni hipoglikemiki: Zaviralci receptorjev beta lahko ojačajo učinke insulina ali peroralnih hipoglikemikov. Pri bolnikih, ki jemljejo insulin ali peroralne hipoglikemike, je zato priporočeno redno spremljanje krvne koncentracije glukoze (glejte poglavje 4.4).

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 monoaminoooksidaze), je treba skrbno opazovati, če se pojavijo znaki hipotenzije in/ali hude bradikardije.

Digoksin: Sočasna uporaba zaviralcev receptorjev beta in digoksina lahko privede do aditivnega podaljšanja časa atrioventrikularnega (AV) prevajanja (glejte poglavje 4.4).

Ne-dihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalčkov, amiodaron in drugi antiaritmiki: Pri sočasnem jemanju karvedilola se lahko poveča tveganje za motnje atrioventrikularnega prevajanja. Ob sočasnem dajanju karvedilola in diltiazema so opažali posamezne primere motenj prevajanja (redko s posledičnimi hemodinamskimi motnjami). Kot pri drugih učinkovinah z zaviralnim delovanjem na receptorje beta je pri sočasnem peroralnem dajanju karvedilola in ne-dihidropiridinskih zaviralcev kalcijevih kanalčkov verapamilskega ali diltiazemskega tipa, amiodaronom ali drugimi antiaritmiki priporočljivo spremljati EKG in krvni tlak. Teh zdravil se bolnikom, ki prejemajo zdravilo Dilatrend, ne sme dajati sočasno intravensko.

Klonidin: Ko se zaključuje sočasno zdravljenje s karvedilolom in klonidinom, je treba najprej postopno ukiniti karvedilol, nekaj dni zatem pa postopno še klonidin.

Antihipertenzivi: Tako kot druge učinkovine, ki zavirajo receptorje beta, lahko karvedilol okrepi učinek drugih sočasno dajanih zdravil, ki delujejo antihipertenzivno (npr. antagonisti receptorjev alfa₁), ali pa je hipotenzija eden od njihovih neželenih učinkov.

Anestetiki: Med splošno anestezijo je potrebno pozorno spremljanje vitalnih znakov zaradi možnih sinergističnih negativnih inotropnih učinkov karvedilola in anestetikov.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID): Sočasna uporaba NSAID ter zaviralcev receptorjev beta lahko povzroči zvišanje krvnega pritiska ter poslabšanje nadzora krvnega pritiska.

Beta-agonistični bronhodilatatorji: Zaviralci receptorjev beta, ki niso kardioselektivni, zavirajo učinek beta-agonističnih bronhodilatatorjev. Priporočljivo je pozorno opazovanje bolnikov (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Ni podatkov o vplivu zdravila Dilatrend na plodnost pri ljudeh.

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi karvedilola pri nosečnicah.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Možno tveganje za ljudi ni znano.

Karvedilola ne smemo uporabljati med nosečnostjo, razen če pričakovane koristi upravičijo možna tveganja.

Zaviralci receptorjev beta zmanjšajo perfuzijo posteljice, kar ima lahko za posledico intrauterino smrt ploda in porode zelo nezrelih plodov in nedonošenčkov. Poleg tega se lahko pri plodu ali novorojenčku pojavijo neželeni učinki (posebej hipoglikemija in bradikardija). Pri novorojenčku v postnatalnem obdobju obstaja povečano tveganje za srčne in pljučne zaplete. Študije na živalih niso pokazale znakov teratogenosti pri uporabi karvedilola (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se karvedilol in/ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko podgan. Izločanje karvedilola v človeško materino mleko ni bilo proučevano. Večina zaviralcev receptorjev beta, še posebno lipofilnih, pa se v različnem obsegu vanj izloča. Zato dojenje med uporabo karvedilola ni priporočljivo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

Zaradi različnih reakcij pri posameznikih (npr. omotica, utrujenost) je lahko zmanjšana sposobnost vožnje, upravljanja strojev ali dela brez trdne opore. To velja še posebej na začetku zdravljenja, po povečanju odmerka, spreminjanju zdravljenja in ob sočasnem uživanju alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA in pogostnosti po klasifikaciji CIOMS, in sicer v naslednje skupine:

zelo pogosti ($\geq 1/10$);

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

občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);

zelo redki ($< 1/10\ 000$);

neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V spodnji preglednici 1 je povzetek neželenih učinkov, o katerih so poročali v povezavi z uporabo zdravila karvedilol v ključnih kliničnih preskušanjih pri naslednjih indikacijah: kronično srčno popuščanje, disfunkcija levega ventrikla po akutnem miokardnem infarktu, hipertenzija in dolgotrajno zdravljenje koronarne bolezni srca.

Predlednica 1. Neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	<i>Pogosto</i>
	trombocitopenija	<i>Redko</i>
	levkopenija	<i>Zelo redko</i>
Srčne bolezni	srčno popuščanje	<i>Zelo pogosto</i>
	bradikardija	<i>Pogosto</i>
	edemi	<i>Pogosto</i>
	hipervolemija	<i>Pogosto</i>
	preobremenitev s tekočino	<i>Pogosto</i>
	atrioventrikularni blok	<i>Občasno</i>
	angina pectoris	<i>Občasno</i>
	sinusni zastoj pri bolnikih z nagnjenostjo (npr. starejši bolniki ali bolniki z že obstoječo bradikardijo, disfunkcijo sinusnega vozla ali atrioventrikularno blokado)	<i>Neznana pogostnost</i>
Očesne bolezni	motnje vida	<i>Pogosto</i>
	zmanjšano solzenje (suhe oči)	<i>Pogosto</i>
	draženje oči	<i>Pogosto</i>
Bolezni prebavil	navzea	<i>Pogosto</i>
	diareja	<i>Pogosto</i>
	bruhanje	<i>Pogosto</i>
	dispepsija	<i>Pogosto</i>
	bolečina v trebuhu	<i>Pogosto</i>
	zaprtje	<i>Občasno</i>
	suha usta	<i>Redko</i>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (utrujenost)	<i>Zelo pogosto</i>
	bolečina	<i>Pogosto</i>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvečane koncentracije ALT, AST in γ -GT	<i>Zelo redko</i>
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (alergijska reakcija)	<i>Zelo redko</i>
Infekcijske in parazitske bolezni	pljučnica	<i>Pogosto</i>
	bronhitis	<i>Pogosto</i>

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
	okužba zgornjih dihal	<i>Pogosto</i>
	okužba sečil	<i>Pogosto</i>
Presnovne in prehranske motnje	zvečanje telesne mase	<i>Pogosto</i>
	hiperholesterolemija	<i>Pogosto</i>
	poslabšan nadzor nad koncentracijo glukoze v krvi (hiperglikemija, hipoglikemija) pri bolnikih s prej obstoječo sladkorno boleznijo	<i>Pogosto</i>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v okončinah	<i>Pogosto</i>
Bolezni živčevja	omotica	<i>Zelo pogosto</i>
	glavobol	<i>Zelo pogosto</i>
	presinkopa, sinkopa	<i>Občasno</i>
	parestezije	<i>Občasno</i>
Psihiatrične motnje	depresija, depresivno razpoloženje	<i>Pogosto</i>
	motnje spanja	<i>Občasno</i>
	halucinacije	<i>Neznana pogostnost</i>
Bolezni sečil	ledvična odpoved in motnje delovanja ledvic pri bolnikih z difuzno žilno boleznijo in/ali okvarjenim delovanjem ledvic	<i>Pogosto</i>
	motnje uriniranja	<i>Pogosto</i>
	urinarna inkontinenca pri ženskah	<i>Zelo redko</i>
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	<i>Občasno</i>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	<i>Pogosto</i>
	pljučni edem	<i>Pogosto</i>
	astma pri dovzetnih bolnikih	<i>Pogosto</i>
	zamašen nos	<i>Redko</i>
Bolezni kože in podkožja	kožne reakcije (npr. alergijski izpuščaj, dermatitis, urtikarija, pruritus, kožne lezije, podobne psoriazi in lichen planus)	<i>Občasno</i>
	alopecija	<i>Občasno</i>
	hude kožne reakcije (npr. multiformni eritem, Stevens Johnsonov sindrom, toksična epidarmalna nekroliza)	<i>Zelo redko</i>
	hiperhidroza	<i>Neznana pogostnost</i>
Žilne bolezni	hipotenzija	<i>Zelo pogosto</i>
	ortostatska hipotenzija	<i>Pogosto</i>
	motnje perifernega krvnega obtoka (mrzle okončine, periferna žilna bolezen, poslabšanje intermitentne klavdikacije in Raynaudovega fenomena)	<i>Pogosto</i>

Opis izbranih neželenih učinkov

Pogostnost neželenih učinkov ni odvisna od odmerka, z izjemo omotice, motenj vida in bradikardije. Omotica, sinkopa, glavobol in astenija so običajno blagi in se bolj verjetno pojavijo ob začetku zdravljenja.

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem lahko med večanjem odmerka karvedilola pride do poslabšanja srčnega popuščanja in zadrževanja tekočin (glejte poglavje 4.4).

Srčno popuščanje je pogosto poročan neželeni učinek, tako pri bolnikih, ki so prejeli placebo (14,5 %), kot pri tistih, ki so prejeli karvedilol (15,4 %), pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata po akutnem miokardnem infarktu.

Pri zdravljenju s karvedilolom so opažali reverzibilno poslabšanje delovanja ledvic pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, ki so imeli nizek krvni tlak, ishemično bolezen srca in difuzne žilne bolezni in/ali že prej obstoječo ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.4).

Kot skupina zdravil lahko zaviralci adrenergičnih receptorjev beta povzročijo, da se izrazi sicer latentna sladkorna bolezen, da se izražena sladkorna bolezen poslabša in da se mehanizem uravnavanja krvne koncentracije glukoze zavre.

Poročali so o posameznih primerih urinarne inkontinence pri ženskah, ki se je po prekinitvi zdravljenja popravila.

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 prevelikega odmerjanja

V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo huda hipotenzija, bradikardija, srčno popuščanje, kardiogeni šok, sinusni zastoj in srčni zastoj. Lahko se pojavijo tudi težave z dihanjem, bronhospazem, bruhanje, motnje zavesti in generalizirane konvulzije.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Bolnike je treba spremljati glede zgoraj omenjenih znakov in simptomov in jih zdraviti v skladu s presojo zdravnika in standardno prakso za bolnike s prekomernim odmerjanjem zaviralcev receptorjev beta (npr. z atropinom, transvenskim spodbujanjem, glukagonom, zaviralci fosfodiesteraze, kot sta amrinon ali milrinon, simpatomimetiki beta).

Simptomi zastrupitve

Opozorilo

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Karvedilol je racemna zmes dveh enantiomerov (*R*- in *S*-karvedilol) ter zaviralec alfa- in beta-adrenergičnih receptorjev z več učinki. Zaviranje beta-adrenergičnih receptorjev je povezano s *S*-enantiomerom in je neselektivno za adrenergične receptorje beta₁ in beta₂. Oba enantiomera pa izkazujeta enako zaviranje receptorjev alfa₁.

Pri višjih koncentracijah karvedilol izkazuje tudi šibko do zmerno zaviranje kalcijevih kanalčkov. Nima intrinzičnega simpatikomimetičnega delovanja in ima (tako kot propranolol) membrano-stabilizirajoče lastnosti.

Farmakodinamični učinki

Karvedilol ima kardiovaskularne učinke, ki so posledica zaviranja beta-adrenergičnih receptorjev. Karvedilol zniža periferni žilni upor s svojim selektivnim zaviranjem adrenergičnih receptorjev alfa₁. Poleg tega lahko njegovo zaviranje kalcijevih kanalčkov poveča pretok krvi v določenih delih ožilja, kot je kožno ožilje.

Karvedilol preko zaviranja beta-adrenergičnih receptorjev zavre sistem renin-angiotenzin-aldosteron. S tem zmanjša sproščanje renina, zadrževanje tekočin pa je redko. Zmanjša zvišanje krvnega tlaka, ki ga povzroči fenilefrin, agonist adrenergičnih receptorjev alfa₁, ne pa tudi tistega, ki ga povzroči angiotenzin II.

Pokazalo se je tudi, da ima karvedilol zaščitne učinke na organe. Ti učinki so vsaj delno posledica dodatnih lastnosti, poleg njegovega zaviralnega delovanja na adrenergični receptor. Ima močne antioksidativne lastnosti, povezane z obema enantiomeroma. Karvedilol je tudi lovilec reaktivnih kisikovih radikalov. V kliničnih študijah so dokazali zmanjšanje oksidativnega stresa. To so dokazali z merjenjem različnih kazalcev med kroničnim zdravljenjem bolnikov s karvedilolom.

Poleg tega ima antiproliferativne učinke na človeške vaskularne gladke mišične celice.

Karvedilol nima škodljivega vpliva na lipidni profil. Normalno razmerje med lipoproteini visoke gostote in lipoproteini nizke gostote (HDL/LDL) se ohrani.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije so pokazale, da ima ravnovesje vazodilatacije in zaviranja receptorjev beta, ki ga omogoči karvedilol, za posledico naslednje učinke:

- Pri hipertenzivnih bolnikih znižanje krvnega tlaka ni povezano s sočasnim povečanjem celotnega perifernega upora, kot so opazili pri čistih zaviralcih receptorjev beta. Nekateri vazodilatacijski zaviralci receptorjev beta, kot je karvedilol, nimajo enakih omejitev kot klasični zaviralci receptorjev beta. Srčna frekvenca je rahlo znižana. Ohranjen je pretok krvi skozi ledvice in ledvično delovanje. Ohranjen je periferni pretok krvi, zato se hladne okončine, kar je pogosto opaženo pri zdravljenju z zaviralnim delovanjem na receptorje beta, redko pojavijo.
- Pri bolnikih s stabilno angino pectoris je zdravilo Dilatrend izkazalo anti-ishemične in anti-anginozne lastnosti. Akutne hemodinamske študije so pokazale, da zdravilo Dilatrend zniža prekatno pred- in po-obremenitev.
- Pri bolnikih z motenim delovanjem levega prekata ali s kroničnim srčnim popuščanjem je karvedilol pokazal ugodne učinke na hemodinamiko in izboljšanje iztisnega deleža levega prekata in dimenzij levega prekata.
Ledvična okvara: Meta analiza s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj CAPRICORN in COPERNICUS, v katerih je sodelovalo tudi veliko število (2566) bolnikov z blago do zmerno kronično boleznijo ledvic, je pokazala, da karvedilol zmanjša relativno nevarnost smrtnosti in hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja, vendar nima signifikantnega vpliva na nenadno srčno smrt. Karvedilol ni imel signifikantno pozitivnih učinkov pri pacientih z napredovano kronično boleznijo ledvic. Rezultati analize podpirajo uporabo karvedilola pri bolnikih z blago do zmerno kronično boleznijo ledvic in disfunkcijo levega prekata z ali brez simptomatskega srčnega popuščanja.

- V velikem multicentričnem, dvojno-slepem, s placebom kontroliranim preskušanju s poudarkom na izidu umrljivosti (COPERNICUS) so 2289 bolnikov s hudim stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem ishemičnega ali neishemičnega izvora, ki so prejeli standardno zdravljenje, naključno razporedili v skupini, kjer so prejeli ali karvedilol (1156 bolnikov) ali placebo (1133 bolnikov). Bolniki so imeli moteno sistolično delovanje levega prekata s povprečnim iztisnim deležem < 20 %. Umrljivost iz kakršnega koli vzroka se je znižala za 35 % z 19,7 % v skupini placeba na 12,8 % v skupini karvedilola (Coxova proporcionalna tveganja, $p = 0,00013$).

Sestavljene sekundarne končne točke umrljivosti ali hospitalizacije zaradi popuščenja srca, umrljivosti ali hospitalizacije zaradi kardiovaskularnih vzrokov in umrljivosti ali hospitalizacije zaradi kakršnega koli vzroka so bile vse statistično značilno nižje v skupini karvedilola v primerjavi s placebom (31-%, 27-% oziroma 24-% znižanja, vsi $p < 0,00004$).

Pojavnost resnih neželenih dogodkov med študijo je bila nižja v skupini karvedilola (39,0-% v primerjavi s 45,4-%). Med uvedbo zdravljenja je bila pojavnost poslabšanja srčnega popuščenja v skupinah karvedilola in placeba podobna. Pojavnost resnega poslabšanja srčnega popuščenja med študijo je bila nižja v skupini karvedilola (14,6-% v primerjavi s 21,6-%).

Zdravljenje bolnikov po akutnem miokardnem infarktu z disfunkcijo levega prekata

V dvojno slepi, s placebom primerjani študiji pri 1959 bolnikih z nedavnim miokardnim infarktom in iztisnim deležem levega prekata ≤ 40 % ali indeksom okvare gibljivega levega prekata (wall motion index) $\leq 1,3$ (z ali brez simptomatskega srčnega popuščenja) zdravljenje s karvedilolom ni statistično značilno zmanjšalo sočasno celokupne umrljivosti in števila hospitalizacij zaradi kardiovaskularnih zapletov (8-% zmanjšanje v primerjavi s placebom, $p = 0,297$). Posamična analiza končnih ciljev je pokazala, da zdravljenje s karvedilolom značilno zmanjša celokupno umrljivost za 23 % ($p = 0,031$), celokupno umrljivost ali neusodni miokardni infarkt za 29 % ($p = 0,002$), umrljivost zaradi kardiovaskularnih vzrokov za 25 % ($p = 0,024$) in število hospitalizacij zaradi neusodega miokardnega infarkta za 41 % ($p = 0,041$). Dodatna *post-hoc* analiza je pokazala, da je karvedilol značilno zmanjšal pojavnost smrti ali daljše hospitalizacije zaradi kardiovaskularnih vzrokov za 17 % ($p = 0,019$).

Vpliva na profil elektrolitov ni.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost karvedilola pri otrocih in mladostnikih zaradi majhnega števila in obsega študij nista bili dokazani. Razpoložljive študije so bile osredotočene na zdravljenje srčnega popuščenja pri otrocih, ki pa se glede na značilnosti in etiologijo razlikuje od bolezni pri odraslih. Številne preliminarne in opazovalne raziskave v zvezi s tem stanjem, vključno s študijami o srčnem popuščenju, ki je posledica mišične distrofije, so poročale o možnih koristnih učinkih karvedilola, vendar so dokazi o učinkovitosti iz randomiziranih kontroliranih preskušanj nasprotujoči in nedokončni. Podatki o varnosti iz teh študij kažejo, da so bili neželeni učinki na splošno primerljivi med skupinami, ki so se zdravile s karvedilolom, in kontrolnimi skupinami. Vendar zaradi majhnega števila preiskovancev v primerjavi s študijami pri odraslih in splošnega pomanjkanja optimalne sheme odmerjanja za otroke in mladostnike razpoložljivi podatki ne zadostujejo za določitev pediatričnega varnostnega profila za karvedilol. Uporaba karvedilola pri pediatričnih bolnikih predstavlja varnostno tveganje in zaradi pomanjkanja bistvenih informacij o koristih in tveganjih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2, Pediatrična populacija).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija

Po peroralni uporabi 25-mg kapsule zdravim preiskovancem se karvedilol hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) 21 $\mu\text{g/l}$ po približno 1,5 urah (t_{max}). Vrednosti C_{max} so v linearnem razmerju z odmerkom. Po peroralnem dajanju se karvedilol obsežno metabolizira s prvim prehodom skozi jetra, pri čemer pri zdravih preiskovancih moškega spola doseže absolutno biološko razpoložljivost približno 25 %. Karvedilol je racemat in videti je, da se *S*-enantiomer metabolizira hitreje od *R*-enantiomera; njegova absolutna biološka razpoložljivost po peroralni uporabi znaša 15 %,

v primerjavi z biološko razpoložljivostjo *R*-enantiomera, ki je 31 %. Maksimalna koncentracija *R*-karvedilola v plazmi je približno dvakrat večja od koncentracije *S*-karvedilola.

Študije *in vitro* so pokazale, da je karvedilol substrat ekskretornega prenašalca P-glikoproteina. Vloga P-glikoproteina pri razporeditvi karvedilola je potrjena *in vivo* pri zdravih preiskovancih.

Porazdelitev

Karvedilol je visoko lipofilan, približno 95 % se ga veže na plazemske beljakovine. Volumen distribucije se giblje med 1,5 in 2 l/kg.

Biotransformacija

Pri ljudeh se karvedilol obsežno presnovi v jetih z oksidacijo in konjugacijo, v različne presnovke, ki se v glavnem izločijo preko žolča. Pri živalih so dokazali enterohepatično cirkulacijo izhodiščne spojine.

Demetilacija in hidroksilacija fenolovega obroča dajeta 3 presnovke z zaviralnim učinkom na receptorje beta.

Farmakokinetične študije pri ljudeh so pokazale, da je oksidativni metabolizem karvedilola stereoselektiven. Rezultati ene študije *in vitro* so pokazali, da lahko v oksidacijskem in hidroksilacijskem procesu sodelujejo različni izoencimi citokroma P450, vključno s CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 in CYP1A2.

Študije pri zdravih preiskovancih in bolnikih so pokazale, da se *R*-enantiomer presnavlja pretežno s CYP2D6, *S*-enantiomer pa pretežno s CYP2D6 in CYP2C9.

Genetski polimorfizem

Rezultati kliničnih farmakokinetičnih študij pri ljudeh so pokazali, da ima CYP2D6 veliko vlogo pri metabolizmu *R*- in *S*-karvedilola. Zato so koncentracije *R*- in *S*-karvedilola v plazmi povečane pri tistih, pri katerih presnova preko CYP2D6 poteka počasi. Pomembnost genotipa CYP2D6 v farmakokinetiki *R*- in *S*-karvedilola je dokazana v populacijskih farmakokinetičnih študijah, a to v drugih študijah ni bilo potrjeno. Zaključimo lahko, da je genetski polimorfizem CYP2D6 klinično morda malo pomemben. To oceno podpirajo tudi ugotovitve, da razlike v farmakokinetičnih značilnostih zaradi polimorfizma CYP2D6 niso imele pomembnih učinkov na farmakodinamični odziv pri zdravih prostovoljcih in da ni bilo povezave med genotipom ali fenotipom CYP2D6 in odmerkom ali stopnjo neželenih učinkov karvedilola pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Izločanje

Po uporabi enkratnega peroralnega 50-mg odmerka karvedilola se približno 60 % odmerka izloči preko žolča in izloči z blatom v obliki presnovkov znotraj 11 dni. Po enem peroralnem odmerku se ga v obliki karvedilola ali njegovih presnovkov s sečem izloči samo približno 16 %. S sečem se ga v nespremenljivi obliki izloči manj kot 2 % odmerka. Plazemski očistek karvedilola po intravenski infuziji 12,5-mg odmerka zdravim preiskovancem je približno 600 ml/min, razpolovni čas izločanja pa je približno 2,5 ure. Razpolovni čas izločanja 50-mg kapsule pri istih preiskovancih je bil 6,5 ure, kar ustreza razpolovnemu času absorpcije iz kapsule. Po peroralni uporabi je skupni očistek *S*-karvedilola iz telesa približno dvakrat večji od *R*-karvedilolovega.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Z uporabo radioreceptorskega testa je bilo ugotovljeno, da je vezava karvedilola na adrenergične receptorje in kinetika njegovih enantiomerov sorazmerna z odmerkom. Opazili so splošno linearno razmerje med odzivom na zdravljenje, merjenim z ergometričnim povečanjem srčnega utripa, in logaritmsko pretvorjenim odmerkom, logaritmsko pretvorjenimi koncentracijami *S*-enantiomera in zasedenostjo adrenergičnih receptorjev beta₁.

Podobno kot pri drugih zaviralcih beta tudi tukaj pride do časovnega zamika med izpostavljenostjo zdravilu in farmakodinamičnim delovanjem. Največji učinek na srčni utrip in krvni tlak je dosežen pozneje kot najvišja koncentracija v plazmi.

Ugotovljeno je, da presnovne razlike, ki jih povzročajo različni genotipi CYP2D6, povzročajo pomembne farmakokinetične razlike. Vendar pa nimajo vpliva na srčni utrip, krvni tlak ali neželene

učinke. To je verjetno zaradi nadomeščanja z aktivnimi presnovki ter celokupnega razmerja med koncentracijo in učinkom.

V celoti so razmerja med odmerkom-účinkom in kinetiko-dinamiko karvedilola določena z zapletenimi interakcijami med enantiospecifično kinetiko in dinamiko, vezavo na beljakovine in vpletenostjo aktivnih presnovkov.

Farmakokinetika v posebnih skupinah bolnikov

Pediatrična populacija

Raziskava pri pediatričnih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je pokazala, da je farmakokinetika karvedilola odvisna od mase in starosti bolnikov. Ugotovili so, da je očistek prilagojen telesni masi pomembno večji pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih. Poleg tega je druga študija pri pediatričnih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem poročala o krajšem največjem plazemskem času in razpolovnem času v plazmi kot pri odraslih. Simulacije odmerkov so pokazale, da je treba mlajše bolnike zdraviti z večjimi odmerki glede na telesno maso, da dosežejo enako izpostavljenost kot odrasli.

Vendar pa so razpoložljivi podatki o farmakokinetiki karvedilola pri otrocih in mladostnikih omejeni na pediatrične bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem. Poleg tega uporaba karvedilola pri pediatričnih bolnikih predstavlja varnostno tveganje in ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2, Pediatrična populacija).

Starejši

Starost nima statistično značilnega vpliva na farmakokinetiko karvedilola pri bolnikih s hipertenzijo.

Bolniki z boleznijo jeter

V študiji bolnikov s cirotično boleznijo jeter je bila biološka razpoložljivost karvedilola 4,4-krat večja kot pri zdravih osebah. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je biološka razpoložljivost zaradi zmanjšane učinka prvega prehoda povečana za do 83 %, v primerjavi z 19 % pri zdravih prostovoljcih. Karvedilol je kontraindiciran pri bolnikih s klinično izraženo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Pri bolnikih s hipertenzijo in ledvično insuficienco se območje pod krivuljo, ki kaže plazemsko raven v odvisnosti od časa, razpolovni čas izločanja in največja koncentracija v plazmi bistveno ne spremenijo. Ledvično izločanje nespremenjenega zdravila je pri bolnikih z ledvično insuficienco znižano; vendar so spremembe farmakokinetičnih parametrov majhne. Karvedilol se med dializo ne izloča, ker ne prehaja dializne membrane, verjetno zaradi visoke vezave na plazemske beljakovine.

Bolniki s srčnim popuščanjem

V študiji pri 24 japonskih bolnikih s srčnim popuščanjem je bil očistek R- in S-karvedilola znatno manjši kot pri zdravih preiskovancih. Ti rezultati kažejo, da srčno popuščanje pomembno spremeni farmakokinetiko R- in S-karvedilola.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rakotvornost

Karvedilol v študijah rakotvornosti, opravljenih pri podganah in miših, z uporabo odmerkov do 75 mg/kg/dan oziroma 200 mg/kg/dan (38- do 100-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD)), ni imel rakotvornega učinka.

Mutagenost

Karvedilol v *in vitro* ter *in vivo* poskusih na sesalcih in nesesalcih ni bil mutagen.

Poslabšanje plodnosti

Zaviralci beta receptorjev zmanjšajo perfuzijo posteljice, kar lahko povzroči intrauterino smrt ploda in porod zelo nezrelih plodov in nedonošenčkov. Študije na živalih so poleg tega pokazale, da karvedilol prehaja posteljico, zato je treba upoštevati tudi možne posledice zaviranja receptorjev alfa in beta pri

človeškem zarodku in novorojenčku. Pri drugih zaviralcih receptorjev alfa in beta so učinki vključevali perinatalno stisko in stisko novorojenčkov (bradikardijo, hipotenzijo, depresijo dihanja, hipoglikemijo in hipotermija). Pri novorojenčkih v postnatalnem obdobju obstaja večje tveganje za zaplete srca in pljuč.

Teratogenost

Študije na živalih niso pokazale znakov teratogenosti pri uporabi karvedilola. Embriotoksičnost so opazili samo po velikih odmerkih pri kuncih. Pomen teh izsledkov za ljudi ni gotov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- laktoza monohidrat
- saharoza
- povidon K25
- krosповidon tip A
- brezvodni koloidni silicijev dioksid
- magnezijev stearat E572
- rumeni železov oksid E172 in
- rdeči železov oksid E172

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Škatla s pretisnimi omoti iz PVC/Alu/OPA po 28 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/98/00474/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24.06.1999
Datum zadnjega podaljšanja: 16.11.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02.02.2024