

## REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

VEDICOR  
6,25 mg  
12,5 mg  
25 mg  
tableta  
karvedilol

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

VEDICOR 6,25 mg, 1 tableta sadrži:  
Aktivna supstanca: karvedilol 6,25 mg

VEDICOR 12,5 mg, 1 tableta sadrži:  
Aktivna supstanca: karvedilol 12,5 mg

VEDICOR 25 mg, 1 tableta sadrži:  
Aktivna supstanca: karvedilol 25 mg

Lista pomoćnih supstanci nalazi se u dijelu 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### **Esencijalna hipertenzija**

Karvedilol je primarno indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije. Može se koristiti sam ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivima (npt. blokatorima kalcijevih kanala i diureticima).

##### **Koronarna bolest srca**

Karvedilol je pokazao kliničku učinkovitost u liječenju koronarne bolesti srca. Preliminarni podaci pokazuju učinkovitost i sigurnost u bolesnika s nestabilnom anginom pectoris i asimptomatskom ishemijskom miokarda.

##### **Hronično zatajenje srca**

Karvedilol je indiciran za liječenje stabilnog i simptomatskog, ,blagog, umjerenog i teškog kroničnog zatajenja srca (NYHA II-IV) ishemijske ili neishemijske etiologije u kombinaciji sa standardnom terapijom (koja uključuje ACE inhibitore i diuretike s digitalisom ili bez njega).

##### **Poremećaj funkcije lijeve klijetke nakon akutnog infarkta miokarda**

Karvedilol je indiciran za dugotrajno liječenje nakon infarkta miokarda kompliciranog poremećajem funkcije lijeve klijetke (ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF)  $\leq$  40% ili indeksa pokretljivosti stijenki  $\leq$  1,3), u kombinaciji s ACE inhibitorima i drugim terapijama koje se preporučuju za liječenje bolesnika nakon infarkta miokarda

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### **Način primjene**

Tablete treba uzimati s dovoljno tekućine.

### **Trajanje liječenja**

Liječenje karvedilolom je dugotrajno. Liječenje ne treba naglo prekinuti, nego dozu lijeka treba postupno smanjivati u tjednim intervalima. To je osobito važno u slučaju bolesnika s istovremenom koronarnom bolesti srca.

### Esencijalna hipertenzija

Preporučena doza za započinjanje liječenja je 12,5 mg jedanput dnevno tijekom prva dva dana. Nakon toga, preporučuje se doza od 25 mg karvedilola jedanput dnevno. Ukoliko je to potrebno, dozu je moguće postupno povećavati u intervalima od dva tjedna do preporučene maksimalne dnevne doze od 50 mg. Ta se doza može uzeti odjednom (jedanput dnevno) ili podijeliti u dvije pojedinačne doze od 25 mg (dvaput dnevno).

### Koronarna bolest srca

Preporučena početna doza liječenja iznosi 12,5 mg dvaput dnevno prva dva dana. Nakon toga, preporučena doza iznosi 25 mg dvaput dnevno. Ukoliko je potrebno, doza se može naknadno povećavati u intervalima od barem dva tjedna do preporučene maksimalne dnevne doze od 100 mg koja se uzima u podijeljenim dozama (dvije dnevno).

### Simptomatsko, stabilno, hronično zatajenje srca

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

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

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

Preporučena maksimalna dnevna doza je 25 mg dvaput dnevno za sve bolesnike s teškim kroničnim zatajenjem srca i za bolesnike s blagim i uznapredovalim kroničnim zatajenjem srca čija je tjelesna masa manja od 85 kg. U bolesnika s blagim i umjereno uznapredovalim kroničnim zatajenjem srca, čija je tjelesna masa iznad 85 kg, maksimalna preporučena doza iznosi 50 mg dvaput dnevno.

Prije svakog povećanja doze liječnik treba ustanoviti pojavljuju li se u bolesnika simptomi vazodilatacije ili pogoršanja zatajenja srca. Prolazno pogoršanje zatajenja srca ili retenciju tekućine treba liječiti povećanim dozama diuretika. Povremeno može biti potrebno smanjiti dozu karvedilola ili, u rijetkim slučajevima, privremeno prekinuti uzimanje lijeka.

Ukoliko se liječenje karvedilolom prekine na dulje od tjedan dana, liječenje treba ponovno započeti nižom dozom (dvaput dnevno) te je povećavati u skladu s gore navedenim preporukama za doziranje. Ukoliko se liječenje karvedilolom prekine na dulje od dva tjedna, liječenje treba ponovno započeti dozom od 3,125 mg u skladu s gore navedenim preporukama za doziranje.

Simptomi vazodilatacije mogu se u početku kontrolirati smanjenjem doze diuretika. Ukoliko simptomi potraju, doza ACE inhibitora može se smanjiti (ukoliko ih bolesnik koristi), a nakon toga, po potrebi, i doza karvedilola. U tim se okolnostima doza karvedilola ne smije povećati sve dok se simptomi pogoršanja zatajenja srca ili vazodilatacije ne stabiliziraju.

### Poremećaj funkcije lijeve klijetke nakon akutnog infarkta miokarda

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

Liječenje može započeti tijekom hospitalizacije ili ambulantno kada je bolesnik hemodinamički stabilan i kada je retencija tekućine minimizirana.

*Prije početka liječenja karvedilolom:* hemodinamički stabilni bolesnici moraju primati ACE inhibitore tijekom najmanje 48 sati. Pri tome doza ACE inhibitora mora biti stabilna barem zadnja 24 sata. U tom slučaju liječenje karvedilolom može započeti u razdoblju od 3. do 21. dana nakon infarkta miokarda.

*Prva doza karvedilola:* preporučena početna doza iznosi 6,25 mg. Bolesnici trebaju ostati pod liječničkim nadzorom barem 3 sata nakon početne doze (vidjeti dio 4.4).

*Sljedeće doze karvedilola:* ako je bolesnik dobro podnio prvu dozu (tj. puls > 50 otkucaja u minuti, sistolički tlak > 80 mmHg i bez kliničkih znakova nepodnošenja), dozu treba povećati na 6,25 mg dvaput dnevno i održavati na toj razini 3 do 10 dana.

Ako bolesnik tijekom tog razdoblja razvije znakove nepodnošenja, a pogotovo bradikardiju < 50 otkucaja u minuti, sistolički tlak < 80 mmHg ili zadržavanje tekućine, dozu treba smanjiti na 3,125 mg dvaput dnevno. Ukoliko bolesnik ne podnosi ni tu dozu, liječenje treba prekinuti.

Ukoliko bolesnik dobro podnosi smanjenu dozu, dozu treba nakon 3 do 10 dana ponovo povećati na 6,25 mg dvaput dnevno.

Daljnje povećavanje doze: ako bolesnik dobro podnosi dozu od 6,25 mg dvaput dnevno, dozu treba povećati u intervalima od 3 do 10 dana na 12,5 mg dvaput dnevno, a zatim i na 25 mg dvaput dnevno. Doza održavanja maksimalna je doza koju bolesnik podnosi. Preporučena maksimalna doza iznosi 25 mg dvaput dnevno, bez obzira na tjelesnu masu bolesnika.

### **Posebne upute za doziranje**

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Prema dostupnim farmakokinetičkim podacima o primjeni karvedilola u bolesnika s raznim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega (uključujući i zatajenje bubrega), nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s umjereno do teško oštećenom funkcijom bubrega.

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

Karvedilol je kontraindiciran u bolesnika s klinički manifestnim poremećajem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

#### *Stariji bolesnici*

Nije potrebna prilagodba doze karvedilola.

#### *Pedijatrijska populacija*

Učinkovitost i neškodljivost karvedilola u djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena.

### **4.3. Kontraindikacije**

Karvedilol je kontraindiciran u bolesnika s:

- ▣ preosjetljivošću na karvedilol ili neki drugi sastojak ovog lijeka nestabilnim/dekompenziranim zatajenjem srca
- ▣ klinički manifestiranim poremećajem funkcije jetre

Kao i ostali beta blokatori, karvedilol se ne smije primjenjivati u sljedećih bolesnika:

- ▣ bolesnika s 2. i 3. stupnjem AV bloka (osim ako nije ugrađen trajni elektrostimulator srca)
- ▣ bolesnika s teškom bradikardijom (< 50 otkucaja u minuti)
- ▣ bolesnika s kardiogenim šokom
- ▣ bolesnika s poremećajem sinus-ritma (uključujući sinus-atrijski blok)
- ▣ bolesnika s teškom hipotenzijom (sistolički tlak < 85 mm Hg)
- ▣ bolesnika s bronhospazmom ili astmom u povijesti bolesti.

### **4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

#### *Hronična kongestivna srčana insuficijencija:*

U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca tijekom prilagođavanja na višu dozu karvedilola može doći do pogoršanja srčanog zatajenja ili zadržavanja tekućine. Ukoliko se takvi simptomi pojave, treba povećati dozu diuretika, a doza karvedilola se ne smije povećavati dok se kliničko stanje ne stabilizira. Povremeno može biti potrebno smanjiti dozu karvedilola ili, u rijetkim slučajevima, privremeno prekinuti primjenu lijeka. Takvi slučajevi ne isključuju kasniju uspješnu titraciju karvedilola. Karvedilol u kombinaciji s glikozidima digitalisa treba primjenjivati s oprezom jer oba lijeka usporavaju AV provodljivost.

#### *Funkcija bubrega u slučaju kongestivnog zatajenja srca*

Reverzibilno pogoršanje funkcije bubrega primijećeno je pri liječenju karvedilolom u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca i niskim krvnim tlakom (sistolički krvni tlak < 100 mmHg),

ishemijskom bolesti srca i difuznom krvožilnom bolesti i/ili od ranije postojećom insuficijencijom bubrega.

#### *Poremećaj funkcije lijeve klijetke nakon akutnog infarkta miokarda*

Prije početka liječenja karvedilolom bolesnik mora biti klinički stabilan te najmanje 48 sati primati neki ACE inhibitor čija doza barem zadnja 24 sata treba biti stabilna (vidjeti dio 4.2).

#### *Kronična opstruktivna plućna bolest*

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

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

#### *Šećerna bolest*

Prilikom primjene karvedilola u bolesnika sa šećernom bolesti potreban je oprez, jer rani znakovi i simptomi akutne hipoglikemije mogu biti maskirani ili oslabljeni. U bolesnika s kroničnim zatajenjem srca i šećernom bolesti primjena karvedilola može biti povezana s pogoršanjem kontrole glukoze u krvi.

#### *Periferna krvožilna bolest*

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

#### *Raynaudov fenomen*

U bolesnika s poremećajima periferne cirkulacije (Raynaudov fenomen) može doći do pogoršanja simptoma.

#### *Tireotoksikoza*

Karvedilol, poput ostalih beta blokatora, može prikriti simptome tireotoksikoze.

#### *Anestezija i veći kirurški zahvati*

U bolesnika koji se podvrgavaju kirurškom zahvatu potreban je oprez zbog sinergističkih negativnih inotropnih učinaka karvedilola i anestetika.

#### *Bradikardija*

Karvedilol može uzrokovati bradikardiju. Kada se broj otkucaja smanji ispod 55 u minuti, dozu karvedilola treba smanjiti. a beta blokatori mogu dovesti do pojave ili pogoršanja simptoma arterijske insuficijencije.

#### *Preosjetljivost*

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

#### *Psorijaza*

U bolesnika sa psorijazom, povezanom s terapijom beta blokatorima, prije primjene karvedilola treba razmotriti omjer rizika i koristi.

#### *Istovremena primjena blokatora kalcijevih kanala*

Bolesnicima koji istodobno uzimaju blokatore kalcijevih kanala poput verapamila ili diltiazema, ili druge antiaritmike, potrebno je pažljivo kontrolirati EKG i krvni tlak.

#### *Feokromocitom*

Bolesnicima s feokromocitomom, prije primjene bilo kojeg beta blokatora, treba dati neki alfablokator. Iako karvedilol ima i alfa- i beta- blokirajuće djelovanje, nema iskustva s njegovom primjenom u ovom stanju. Stoga je potreban oprez pri primjeni karvedilola u bolesnika za koje se sumnja da imaju feokromocitom.

### *Prinzmetalova nestabilna angina*

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

### *Kontaktne leće*

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

### *Sindrom ustezanja*

Primjena karvedilola ne smije se naglo prekinuti, naročito u bolesnika koji boluju od ishemijske bolesti srca. Terapiju karvedilolom treba prekidati postupno (tijekom razdoblja od dva tjedna).

### *Laktoza*

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

## **4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije**

### **Farmakokinetičke interakcije**

Karvedilol je supstrat kao i inhibitor P-glikoproteina. Stoga se bioraspoloživost lijekova koje prenosi P-glikoprotein može povećati kada se primjenjuju istodobno s karvedilolom. Dodatno, induktori ili inhibitori P-glikoproteina mogu promijeniti bioraspoloživost karvedilola. Inhibitori i induktori izoenzima CYP2D6 i CYP2C9 mogu stereoselektivno izmijeniti sistemski i/ili predsistemski metabolizam karvedilola i tako dovesti do povećanja ili smanjenja koncentracije R i S-karvedilola u plazmi (vidjeti dio 5.2). Primjeri te pojave primijećene u bolesnika ili zdravih ispitanika navedeni su u nastavku, no popis nije potpun.

*Digoksin:* pri istodobnoj primjeni digoksina i karvedilola, koncentracije digoksina povećavaju se za otprilike 15%. I digoksin i karvedilol usporavaju AV provodljivost. Na početku liječenja, prilikom prilagodbe doze ili prekida liječenja karvedilolom, preporučuje se pojačano praćenje razine digoksina.

*Rifampicin:* U ispitivanju koje je provedeno na 12 zdravih ispitanika, primjena rifampicina smanjila je razine karvedilola u plazmi za oko 70%, najvjerojatnije putem indukcije P-glikoproteina, što je dovelo do smanjene apsorpcije karvedilola u tankom crijevu.

*Ciklosporin:* Dva ispitivanja u kojima su sudjelovali bolesnici s transplantiranim bubregom ili srcem koji su oralno primali ciklosporin pokazala su povećanje koncentracije ciklosporina u plazmi nakon početka liječenja s karvedilolom. U oko 30 % bolesnika doza ciklosporina se morala smanjiti kako bi se koncentracija održala unutar terapijskog raspona, dok u ostalih bolesnika prilagodba doze nije bila potrebna. U ovih bolesnika prosječna doza ciklosporina je bila smanjena za oko 20 %. Zbog velike individualne varijabilnosti u prilagodbi doze, preporučuje se pratiti koncentraciju ciklosporina nakon započinjanja liječenja karvedilolom, te dozu ciklosporina prilagoditi po potrebi.

*Amiodaron:* U bolesnika sa zatajenjem srca amiodaron je smanjio klirens S-karvedilola, vjerojatno putem inhibicije izoenzima CYP2C9. Srednja koncentracija R-karvedilola u plazmi nije se promijenila. Posljedično, postoji potencijalni rizik od povećanja beta-blokade prouzročene povećanjem koncentracije S-karvedilola u plazmi.

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

## Farmakodinamičke interakcije

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

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

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

*Verapamil, diltiazem i drugi antiaritmici:* u kombinaciji s karvedilolom mogu povećati rizik od poremećaja AV provodljivosti (vidjeti dio 4.4).

*Klonidin:* istodobna primjena klonidina i beta blokatora može potencirati učinke na sniženje krvnog tlaka i usporavanje otkucaja srca. Kada istovremeno liječenje beta blokatorima i klonidinom treba prekinuti, najprije treba prekinuti liječenje beta blokatorom. Liječenje klonidinom se može prekinuti nekoliko dana kasnije, postupnim smanjivanjem doze.

*Blokatori kalcijevih kanala* (vidjeti dio 4.4): izolirani slučajevi poremećaja provodljivosti (rijetko s hemodinamičkim kompromisom) primijećeni su pri istodobnoj primjeni karvedilola i diltiazema. Zbog toga je, kao i kod drugih beta blokatora, potrebno pažljivo kontrolirati EKG i krvni tlak ako se karvedilol primjenjuje s blokatorima kalcijevih kanala kao što su verapamil ili diltiazem.

*Antihipertenzivi:* Kao i ostali beta blokatori, karvedilol može potencirati učinak drugih istovremeno primijenjenih lijekova s antihipertenzivnim djelovanjem (npr. antagonisti alfa<sub>1</sub> receptora) ili lijekova koji kao nuspojavu uzrokuju sniženje krvnog tlaka.

*Anestezici:* Tijekom anestezije preporučuje se pažljivo praćenje vitalnih znakova zbog sinergističkih negativnih inotropnih i hipotenzivnih učinaka karvedilola i anestetika (vidjeti dio 4.4).

*Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIDs):* Istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova i beta adrenergičkih blokatora može rezultirati povišenjem krvnog tlaka i smanjenjem kontrole krvnog tlaka.

*Beta agonistički bronhodilatatori:* Nekardioselektivni beta blokatori smanjuju bronhodilatatorske učinke beta agonističkih bronhodilatatora. Preporučuje se pažljivo praćenje stanja bolesnika (vidjeti dio 4.4).

## 4.6. Trudnoća i dojenje

### *Trudnoća*

Nema odgovarajućeg kliničkog iskustva s primjenom karvedilola u trudnica.

Stoga se karvedilol u trudnoći primjenjuje samo ako očekivana korist premašuje mogući rizik za dijete.

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

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

### *Dojenje*

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se karvedilol ili njegovi metaboliti izlučuju u

mlijeko.ženki. Nije poznato izlučuje li se karvedilol u majčinom mlijeku u ljudi. Stoga se ne preporučuje dojenje tijekom primjene karvedilola.

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Nisu provedena ispitivanja o učinku karvedilola na sposobnost bolesnika za upravljanje vozilima i rad na strojevima. S obzirom da reakcije individualno variraju (npr. omaglica, umor), postoji mogućnost smanjenja sposobnosti upravljanja vozilima i strojevima te rada bez čvrstog oslonca. To se osobito odnosi na početak liječenja, nakon povećavanja doze, pri promjeni lijekova i u kombinaciji s alkoholom.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### *Sažetak sigurnosnog profila*

Učestalost nuspojava nije ovisna o dozi, uz iznimku omaglice, poremećaja vida i bradikardije. Rizik većine nuspojava povezanih s primjenom karvedilola je sličan u svim indikacijama,. Iznimke su opisane u odjeljku „Opis odabranih nuspojava“.

Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1.000$  do  $<1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), vrlo rijetko ( $<1/10.000$ ; uključujući izolirana izvješća), nije poznato (ne može se procijeniti na osnovi raspoloživih podataka).

##### Infekcije i infestacije

Često: bronhitis, upala pluća, infekcije gornjeg dišnog sustava, infekcije mokraćnog sustava

##### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: anemija

Rijetko: trombocitopenija

Vrlo rijetko: leukopenija

##### Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: preosjetljivost (alergijske reakcije)

##### Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: povećanje tjelesne težine, hiperkolesterolemija, poremećena kontrola glukoze u krvi (hiperglikemija, hipoglikemija) u bolesnika s već prisutnim dijabetesom

##### Psihijatrijski poremećaji

Često: depresija, depresivno raspoloženje

Manje često: poremećaji spavanja

##### Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: omaglica, glavobolja

Manje često: presinkopa, sinkopa, parestezija

##### Poremećaji oka

Često: poremećaj vida, smanjena lakrimacija, nadraženosť oka

##### Srčani poremećaji

Vrlo često: zatajenje srca

Često: bradikardija, edem, hipervolemija, povećanje volumena tjelesnih tekućina

Manje često: atrioventrikularni blok, angina pectoris

##### Krvožilni poremećaji

Vrlo često: hipotenzija

Često: ortostatska hipotenzija, poremećaji periferne cirkulacije (hladni ekstremiteti, periferna vaskularna bolest, egzacerbacija intermitentne klaudikacije i Raynaudov fenomen)

##### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: dispneja, edem pluća, astma u predisponiranih bolesnika

Rijetko: začepljenje nosa

#### Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina, proljev, povraćanje, dispepsija, bol u abdomenu

#### Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: kožne reakcije (npr. alergijski egzantem, dermatitis, urtikarija, pruritus, kožne lezije nalik psorijazi i *lichen planus*), alopecija

Vrlo rijetko: teške kutane nuspojave (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: bol u ekstremitetima

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: zatajenje bubrega i poremećaj funkcije bubrega u bolesnika s difuznom vaskularnom bolešću i/ili primarnom insuficijencijom bubrega, poremećaji mokrenja

Vrlo rijetko: urinarna inkontinencija u žena

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: erektilna disfunkcija

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: astenija (umor)

Često: bol

#### **Opis odabranih nuspojava**

Omaglica, sinkopa, glavobolja i astenija obično su blage i veća je vjerojatnost njihove pojave na početku liječenja.

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

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

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

Kao klasa lijekova, blokatori beta adrenergičkih receptora mogu uzrokovati pojavu latentnog dijabetesa, odnosno pogoršanje manifestnog dijabetesa, a povratna kontrola glukoze u krvi može se usporiti.

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

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekodirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: **[www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba)**



Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [b.tubic@almbih.gov.ba](mailto:b.tubic@almbih.gov.ba))

#### 4.9. Predoziranje

##### *Simptomi i znakovi*

Predožiranje može izazvati tešku hipotenziju, bradikardiju, zatajenje srca, kardiogeni šok i zastoj srca. Mogu se pojaviti i teškoće s disanjem, bronhospazam, povraćanje, poremećaj svijesti i generalizirane konvulzije.

##### *Liječenje*

Bolesnika treba staviti u ležeći položaj i ukoliko je potrebno, promatrati i liječiti u uvjetima intenzivne njege. Za liječenje predožiranja poduzima se slijedeće:

Bolesnike je potrebno poleći na leđa.

Atropin: 0,5 mg do 2 mg intravenski (za izraženu bradikardiju)

Glukagon: na početku 1 do 10 mg intravenski, nakon čega slijedi polagana intravenska infuzija od 2 do 5 mg/sat, kao pomoć kardiovaskularnoj funkciji.

Simpatomimetici (dobutamin, izoprenalin, orciprenalin ili adrenalin) prema njihovu učinku i tjelesnoj masi bolesnika: ako je potreban pozitivan inotropni učinak, treba razmotriti primjenu inhibitora fosfodiesteraze (PDE) kao što je milrinon.

Ukoliko je periferna vazodilatacija dominantna značajka trovanja, treba primijeniti norfenefrin ili noradrenalin uz stalno praćenje stanja cirkulacije.

U slučaju bradikardije koja ne reagira na lijekove, potrebno je započeti liječenje elektrostimulatorom srca.

##### *Liječenje bronhospazma*

U slučaju bronhospazma potrebno je primijeniti beta simpatomimetike (u obliku aerosola ili intravenski) ili se može intravenski primijeniti aminofilin u obliku spore injekcije ili infuzije.

##### *Liječenje konvulzija*

U slučaju konvulzija, preporučuje se polagana intravenska injekcija diazepama ili klonazepama.

##### *Važna napomena*

U slučajevima teškog trovanja i šoka suportivnu terapiju treba nastaviti dovoljno dugo, do stabilizacije stanja bolesnika, jer se može očekivati produljeno poluvrijeme eliminacije i preraspodjela karvedilola iz udaljenijih odjeljaka.

Trajanje suportivne terapije /terapije antidotom ovisi o tome koliko je predožiranje bilo ozbiljno. Suportivnu terapiju stoga treba nastaviti sve dok se stanje bolesnika ne stabilizira.

## 5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

### 5.1. Farmakodinamičke osobine

**Farmakoterapijska grupa** : Blokatori alfa i beta adrenergičkih receptora.

ATC oznaka: C07AG02

#### **Mehanizam djelovanja**

Karvedilol je blokator adrenergičkih receptora s višestrukim djelovanjem i svojstvima blokiranja alfa 1, beta 1 i beta 2 adrenergičkih receptora. Pokazalo se da karvedilol štiti organe. Karvedilol je snažan antioksidans i hvatač reaktivnih radikala kisika. Karvedilol je racemična smjesa dva stereoizomera te oba enantiomera R(+) i S(-) imaju svojstvo blokiranja alfa adrenergičkih receptora i antioksidativna svojstva. Karvedilol ima antiproliferativni učinak na stanice krvožilnih glatkih mišića u ljudi.

Klinička su ispitivanja mjerenjem raznih markera tijekom kroničnog liječenja bolesnika karvedilolom pokazala smanjenje oksidativnog stresa.

Svojstvo blokiranja beta adrenergičkih receptora neselektivno je u pogledu beta 1 i beta 2- adrenergičkih receptora i pripisuje se levorotacijskom S(-) enantiomeru.

Karvedilol nema intrinzični simpatomimetski učinak i (poput propranolola) ima svojstvo stabiliziranja membrane. Karvedilol beta blokadom suprimira renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, što smanjuje otpuštanje renina pa rijetko dolazi do retencije tekućine.

Karvedilol smanjuje periferni krvožilni otpor putem selektivne blokade alfa 1- adrenergičkih receptora. Karvedilol smanjuje povećanje krvnog tlaka izazvano fenilefrinom (agonist alfa<sub>1</sub>- adrenergičkih receptora, ali ne i ono izazvano angiotenzinom II.

Karvedilol nema negativan utjecaj na profil masnoća u serumu. Uobičajen omjer lipoproteina visoke gustoće i lipoproteina niske gustoće (HDL/LDL) ostaje održan.

### **Klinička ispitivanja / ispitivanja učinkovitosti**

Klinička su ispitivanja dala sljedeće rezultate za karvedilol:

#### *Povišen krvni tlak*

Karvedilol snižava krvni tlak u bolesnika s povišenim krvnim tlakom kombinacijom beta blokade i vazodilatacije putem alfa 1. Sniženje krvnog tlaka nije povezano s istovremenim povećanjem ukupnog perifernog otpora, kao što je primijećeno sa čistim beta blokatorima. Puls je blago usporen. Protok krvi kroz bubrege i funkcija bubrega su održani u bolesnika s povišenim krvnim tlakom. Dokazano je da karvedilol održava udarni volumen i smanjuje ukupni periferni otpor. Karvedilol ne ugrožava dotok krvi u pojedine organe i žile, uključujući bubrege, skeletne mišiće, podlaktice, noge, kožu, mozak ili karotide. Smanjena je pojava hladnih udova i brzog umaranja tijekom fizičkih aktivnosti. Dugotrajan učinak karvedilola na visok krvni tlak dokumentiran je u nekoliko dvostruko slijepih kontroliranih ispitivanja.

#### *Koronarna bolest srca*

U bolesnika s koronarnom bolesti srca karvedilol je pokazao anti-ishemijska svojstva (poboljšano ukupno vrijeme vježbanja, vrijeme do depresije ST segmenta za 1 mm i vrijeme do početka angine) i anti-anginozna svojstva koja su se održala tijekom dugotrajnog liječenja. Ispitivanja akutne hemodinamike pokazala su da karvedilol znatno smanjuje potrebu miokarda za kisikom i pojačanu simpatičku aktivnost. On također smanjuje volumno opterećenje srčanog mišića (tlak u plućnoj arteriji i okluzijski tlak plućne arterije) i tlačno opterećenje srčanog mišića (ukupni periferni otpor).

#### *Kronično zatajenje srca*

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

#### *Poremećaj funkcije lijeve klijetke nakon akutnog infarkta miokarda*

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju 1959 bolesnika koji su nedavno pretrpjeli infarkt miokarda i ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke < 40% ili indeksom pokretljivosti stijenki  $\leq 1,3$  (uz ili bez simptomatskog zatajenja srca), karvedilol nije pokazao statistički značajno smanjenje drugog primarnog cilja, smrtnost bilo kojeg uzroka ili kardiovaskularne hospitalizacije (smanjenje od 8% u odnosu na placebo,  $p = 0,297$ ), ali je znatno smanjio smrtnost bilo kojeg uzroka za 23% ( $p = 0,031$ ), smrtnost bilo kojeg uzroka ili infarkt miokarda koji nije fatalan za 29% ( $p = 0,002$ ), smrtnost zbog kardiovaskularnih uzroka za 25% ( $p = 0,024$ ) te hospitalizaciju zbog infarkta miokarda koji nije fatalan za 41% ( $p = 0,014$ ). Post hoc analiza pokazala je, osim toga, da karvedilol značajno smanjuje smrtnost ili značajnu kardiovaskularnu hospitalizaciju za 17% ( $p = 0,019$ ).

## **5.2. Farmakokinetičke osobine**

#### *Apsorpcija*

Karvedilol se brzo apsorbira nakon peroralne primjene. Karvedilol je supstrat efluksnog prijenosnika P-glikoproteina, koji ima ulogu u bioraspoloživosti određenih lijekova. U zdravih dobrovoljaca maksimalna je koncentracija u serumu postignuta nakon otprilike jednog sata. Apsolutna bioraspoloživost karvedilola u ljudi iznosi približno 25%.

### *Distribucija*

Karvedilol je jako lipofilan spoj koji se približno 98% do 99% veže za proteine plazme. Volumen raspodjele iznosi otprilike 2 l/kg.

### *Biotransformacija*

U ljudi se karvedilol intenzivno metabolizira u niz metabolita u jetri koji se uglavnom eliminiraju putem žuči. Učinak prvog prolaska nakon oralne primjene iznosi otprilike 60 - 75%. Enterohepatična cirkulacija osnovne supstancije uočena je u životinja. Oksidativni je metabolizam karvedilola stereoselektivan. R-enantiomer pretežno metaboliziraju CYP2D6 i CYP1A2, dok S-enantiomer uglavnom metabolizira CYP2C9 i u manjoj mjeri CYP2D6. Drugi izoenzimi CYP450 koji sudjeluju u metabolizmu karvedilola obuhvaćaju CYP3A4, CYP2E1 i CYP2C19. Maksimalne koncentracije R-karvedilola u plazmi su približno dvostruko veće od maksimalnih koncentracija S-karvedilola. R-enantiomer uglavnom se metabolizira hidrosilacijom.

U sporim metabolizatorima izoenzima CYP2D6 može doći do povećanja koncentracije karvedilola, ponajprije R-enantiomera, u plazmi, što dovodi do povećane aktivnosti  $\alpha$ -blokiranja. Karvedilol se u velikoj mjeri metabolizira u jetri i glukoronidacija je jedna od glavnih reakcija. Demetilacijom i hidrosilacijom fenolnog prstena nastaju tri aktivna metabolita koji blokiraju beta adrenergičke receptore. Na temelju pretkliničkih ispitivanja metabolit 4'-hidroksifenol otprilike 13 puta snažnije blokira beta receptore nego karvedilol. U usporedbi s karvedilolom, tri aktivna metabolita pokazuju slabo vazodilacijsko djelovanje. Njihove su koncentracije u ljudima otprilike 10 puta niže od koncentracije osnovne tvari. Dva hidroksikarbazolska metabolita karvedilola izrazito su snažni antioksidansi, koji su 30 do 80 puta jači od karvedilola.

### *Eliminacija*

Poluvrijeme eliminacije karvedilola u prosjeku iznosi oko 6 sati. Plazma klirens iznosi približno 500 - 700 ml/min. Primarni put izlučivanja je putem fecesa. Eliminacija se uglavnom odvija putem žuči. Manji se dio uklanja putem bubrega u obliku različitih metabolita.

## **Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika**

### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Tijekom dugotrajnog liječenja karvedilolom autoregulacija dotoka krvi je očuvana, a glomerularna filtracija ostaje nepromijenjena.

U bolesnika s povišenim krvnim tlakom i oštećenjem funkcije bubrega, vrijednosti površine ispod krivulje (PIK/AUC), poluvrijeme eliminacije i vršna koncentracija u plazmi ne mijenjaju se znatno. Izlučivanje nepromijenjenog lijeka putem bubrega smanjuje se u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, no promjene farmakokinetičkih parametara su male.

Nekoliko otvorenih ispitivanja dokazalo je učinkovitost karvedilola u bolesnika s bubrežnom hipertenzijom. To vrijedi i za bolesnike s kroničnim zatajenjem bubrega ili bolesnike na hemodijalizi te bolesnike kojima je presađen bubreg. Karvedilol uzrokuje postupno smanjenje krvnog tlaka i u danima kada bolesnik ide na dijalizu i u danima kada ne ide, a učinci snižavanja krvnog tlaka usporedivi su s učincima u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Karvedilol se ne uklanja tijekom dijalize jer ne prolazi kroz dijaliznu membranu, vjerojatno zbog jakog vezanja za proteine plazme. Na temelju rezultata dobivenih iz usporednih ispitivanja provedenih u bolesnika na hemodijalizi zaključeno je da je karvedilol učinkovitiji od blokatora kalcijevih kanala i da ga bolesnici bolje podnose.

### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

U bolesnika s cirozom jetre sistemska raspoloživost lijeka povećana je do 80% zbog smanjenja učinka prvog prolaza. Zbog toga je karvedilol kontraindiciran u bolesnika s klinički manifestnim poremećajem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

### *Bolesnici sa zatajenjem srca*

U ispitivanju u kojem su sudjelovala 24 bolesnika sa zatajenjem srca klirens R- i S- karvedilola bio je znatno niži nego što je prethodno procijenjeno u zdravih dobrovoljnih ispitanika. Ti su rezultati pokazali da zatajenje srca znatno mijenja farmakokinetiku R- i S- karvedilola.

### *Stariji bolesnici*

Dob nema statistički značajan učinak na farmakokinetiku karvedilola u bolesnika s povišenim krvnim tlakom. Ispitivanje provedeno u starijih bolesnika s povišenim krvnim tlakom pokazalo je da nema razlike u profilu nuspojava u usporedbi s mlađim bolesnicima. Drugo ispitivanje koje je obuhvaćalo starije bolesnike s koronarnom bolesti srca nije pokazalo nikakve razlike u prijavljenim nuspojavama u odnosu na one koje su prijavili mlađi bolesnici.

### *Djeca*

Podaci o farmakokinetici u osoba mladih od 18 godina ograničeni su.

### *Bolesnici sa šećernom bolesti*

U bolesnika s povišenim krvnim tlakom koji boluju od šećerne bolesti neovisne o inzulinu nije ustanovljen utjecaj karvedilola na koncentraciju glukoze u krvi natašte ili nakon obroka, na glikolizirani hemoglobin A1c niti na potrebu za promjenom doze antidijabetika.

U bolesnika koji boluju od šećerne bolesti neovisne o inzulinu, karvedilol nije imao statistički značajan utjecaj na test tolerancije glukoze. U bolesnika koji imaju povišeni krvni tlak, ne boluju od šećerne bolesti, a imaju smanjenu osjetljivost na inzulin (sindrom X), karvedilol je poboljšao osjetljivost na inzulin. Isti su rezultati dobiveni i za bolesnike s povišenim krvnim tlakom koji boluju od šećerne bolesti neovisne o inzulinu.

## **5.3. Pretklinički podaci je o sigurnosti primjene**

### *Karcinogenost*

U ispitivanjima karcinogenosti provedenim na štakorima i miševima koja su koristila doze do 75 mg/kg/dnevno (za štakore) i 200 mg/kg/dnevno (za miševe) (38 do 100 puta više od maksimalne preporučene doze u ljudi), karvedilol nije imao karcinogeni učinak.

### *Mutagenost*

U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima na sisavcima i drugim životinjskim vrstama karvedilol se nije pokazao mutagenim.

### *Poremećaj plodnosti*

Davanje karvedilola odraslim ženka štakora u toksičnim dozama ( $\geq 200$  mg/kg,  $\geq 100$  puta više od maksimalne preporučene doze u ljudi) rezultiralo je poremećajem plodnosti (lošim parenjem, manjim brojem žutih tijela (corpora lutea) i manjim brojem implantiranih jajašaca).

### *Teratogenost*

Ne postoje dokazi o teratogenim učincima karvedilola u životinja. Doze  $> 60$  mg/kg ( $> 30$  puta više od maksimalne preporučene doze u ljudi) usporevale su fizički rast/razvoj potomaka. U štakora i zečeva pri dozama od 200 mg/kg (za štakore) i 75 mg/kg (za zečeve) (38 do 100 puta višim od maksimalne preporučene doze u ljudi) bilo je slučajeva embriotoksičnosti (povećanog broja smrti nakon implantacije jajašca), ali nije bilo deformacija.

## **6.FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

- laktoza monohidrat,
- mikrokristalna celuloza,
- kopovidon,
- krospovidon,
- koloidni silicij dioksid,
- magnezij stearat,
- titan dioksid (E171),
- quinoline yellow (E104)

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nema poznatih inkompatibilnosti.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

VEDICOR čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju.

## **6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja**

Kutija lijeka sa 30 tableta, okruglog oblika, sa prekriznom linijom za dijeljenje na jednoj strani, od 6,25 mg karvedilola u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta).

Kutija lijeka sa 30 tableta, okruglog oblika, sa prekriznom linijom za dijeljenje na jednoj strani, od 12,5 mg karvedilola u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta).

Kutija lijeka sa 30 tableta, okruglog oblika, od 25 mg karvedilola u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta).

## **6.5. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova**

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

## **6.6. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept

## **7. Proizvođač (administrativno sjedište):**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

## **Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

## **Nosilac odobrenja za stavljanje lijeka u promet:**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

## **8. Broj i datum rješenja o stavljanju lijeka u promet:**

VEDICOR, tableta, 30 x 6,25 mg: 04-07.3-2-328/15 od 10.03.2015. godine

VEDICOR, tableta, 30 x 12,5 mg: 04-07.3-2-329/15 od 10.03.2015. godine

VEDICOR, tableta, 30 x 25 mg: 04-07.3-2-330/15 10.03.2015. godine