

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Karvol[®] 12,5 mg tablete

Karvol[®] 25 mg tablete

INN: karvedilol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Karvol[®] 12,5 mg:

Jedna tableta sadrži 12,5 mg karvedilola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: Jedna tableta sadrži 85,54 mg laktoze.

Karvol[®] 25 mg:

Jedna tableta sadrži 25 mg karvedilola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: Jedna tableta sadrži 81,06 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Karvol[®] 12,5 mg:

Okrugle, bikonveksne tablete svetlo žute boje sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

Karvol[®] 25 mg:

Okrugle, bikonveksne tablete bele boje sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Dopunska terapija u lečenju simptomatske kongestivne srčane insuficijencije u cilju smanjenja morbiditeta i poboljšanja opšteg stanja pacijenta.

Terapija hipertenzije.

Dugotrajna terapija stabilne angine pektoris.

4.2. Doziranje i način primene

Tablete treba uzeti sa tečnošću. Pacijenti oboleli od kongestivne srčane insuficijencije (KSI) treba da uzimaju lek Karvol[®] sa hranom da bi se usporila brzina resorpcije i smanjila pojava ortostatskog efekta

Hipertenzija

Preporučuje se doziranje jednom dnevno.

Odrasli pacijenti

Preporučena doza za započinjanje terapije iznosi 12,5 mg jednom dnevno tokom prva dva dana, nakon koje je preporučena doza 25 mg jednom dnevno. Iako je ovo adekvatna doza kod većine pacijenata, ako je neophodno doza se može titrirati do preporučene maksimalne dnevne doze od 50 mg jednom dnevno ili u podjeljenim dozama.

Titraciju doze treba raditi u intervalima od najmanje dve nedelje.

Stariji pacijenti

Preporučuje se inicijalna doza od 12,5 mg na dan. Ona je u nekim slučajevima dovela do zadovoljavajuće kontrole hipertenzije. Ako je odgovor neadekvatan, doza se može titrirati najviše do preporučene maksimalne dnevne doze od 50 mg koja može da se daje jednom dnevno ili u podjeljenim dozama.

Deca

Bezbednost i efikasnost kod dece (mlađe od 18 godina) nisu utvrđeni.

Hronična stabilna angina pectoris:

Odrasli

Preporučena početna doza je 12,5 mg dva puta dnevno tokom prva dva dana. Nakon toga, tretman se nastavlja u dozi od 25 mg dvaput dnevno. Ako je potrebno, doza se može dodatno povećati do 50 mg dva puta dnevno.

Povećanje doze treba raditi u intervalima od dve nedelje.

Stariji

Preporučena doza je 50 mg u podjeljenim dozama.

Deca

Bezbednost i efikasnost kod dece (mlađe od 18 godina) nisu utvrđeni.

Simptomatska kongestivna srčana insuficijencija

Doza se mora titrirati tako da odgovara individualnim potrebama i mora se pratiti tokom titracija naviše. Kod pacijenata koji primaju diuretike i/ili digoksin i/ili ACE inhibitore, vazodilatatore doziranje ovih drugih lekova mora se stabilizovati.

Odrasli

Inicijalna doza je 3,125 mg dva puta dnevno tokom dve nedelje. Ako se ova doza toleriše, doza se može povećavati polako u intervalima ne kraće od dve nedelje do 6,25 mg dva puta dnevno, zatim do 12,5 mg dva puta dnevno i na kraju do 25 mg dvaput dnevno. Doziranje treba povećati na najviše dopušteni nivo.

Preporučena maksimalna doza je 25 mg dvaput dnevno za pacijente sa telesnom masom manjom od 85 kg i 50 mg dva puta dnevno za pacijente sa telesnom težinom iznad 85 kg, pod uslovom da srčana insuficijencija nije ozbiljna.

Povećanje doze do 50 mg dvaput dnevno treba pažljivo obaviti pod bliskim medicinskim nadzorom

Pre povećanja doze pacijent treba biti procenjen od strane lekara zbog simptoma pogoršanja srčane insuficijencije ili vazodilatacije. Prolazno pogoršanje srčane insuficijencije, vazodilatacije ili zadržavanja tečnosti može se tretirati sa povećanim dozama diuretika ili ACE inhibitora, prilagođavanjem ili privremenim prekidom terapije Karvolom. U ovim okolnostima, dozu Karvola ne treba povećavati sve dok simptomi pogoršanja srčane insuficijencije ili vazodilatacije ne budu stabilizovani.

Ukoliko se terapija Karvolom prekida duže od dve nedelje, onda terapija treba ponovo da se započne sa 3,125 mg dva puta dnevno i da se povećava u skladu sa gore navedenom preporukom za doziranje.

Stariji pacijenti

Preporuka je kao i za odrasle.

Pedijatrijska populacija (< 18 godina)

Karvedilol se ne preporučuje za upotrebu kod dece mlađe od 18 godina zbog nedovoljnih podataka o efikasnosti i bezbednosti karvedilola.

Primena karvedilola u dozi od 3,125 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Karvol. Za primenu karvedilola u dozi od 3,125 mg koristiti dostupne lekove odgovarajuće jačine.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu leka (videti odeljka 6.1).
- Nestabilna/dekompenzovana srčana insuficijencija koja iziskuje intravensku inotropnu podršku.
- Klinički manifestno oboljenje jetre.
- Kao i sa drugim beta blokatorima:
Istorija bronhospazma ili astme.
- Atrioventrikularni (A-V) srčani blok drugog i trećeg stepena (osim ako postoji ugrađeni pejsmejker).
- Teška bradikardija (< 50 otkucaja u minuti).
- Kardiogeni šok.
- Sindrom obolelog sinusa (uključujući i sino-atrijalni blok).
- Teška hipertenzija (sistolni krvni pritisak < 85 mmHg).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hronična kongestivna srčana insuficijencija:

Kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, tokom povećanja doze leka Karvol može se javiti pogoršanje srčane insuficijencije ili retencija tečnosti. Ako se jave takvi simptomi, dozu diuretika treba povećati, a doza leka Karvol ne sme da se dalje povećava dok se ne postigne klinička stabilnost. Povremeno može biti neophodno da se smanji doza leka Karvola ili da se, u retkim slučajevima, on privremeno obustavi. Ovakve epizode ne sprečavaju kasnije uspešno povećanje doze leka Karvol titriranjem.

Lek Karvol treba pažljivo koristiti u kombinaciji sa glikozidima digitalisa, jer oba leka mogu da uspore AV provodljivost (videti odeljak 4.5).

Bubrežna funkcija kod kongestivne insuficijencije srca:

Reverzibilno pogoršanje funkcije bubrega uočeno je prilikom primene leka Karvol kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom koji imaju nizak krvni pritisak (sistolni pritisak < 100 mmHg), kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca i difuznom vaskularnom bolešću i/ili već postojećom insuficijencijom bubrega. Kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom koji imaju ove faktore rizika, treba pratiti bubrežnu funkciju za vreme titracije doze leka Karvol i u slučaju pogoršanja bubrežne insuficijencije treba obustaviti primenu ili smanjiti njegovu dozu.

Hronična opstruktivna bolest pluća:

Karvedilol treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP), sa bronhospastičnom komponentom koji ne dobijaju oralne ili inhalacione lekove, i to samo ukoliko potencijalna korist nadmašuje potencijalni rizik. Kod pacijenata koji su skloni bronhospazmu, kao rezultat mogućeg povećanja otpora u disajnim putevima može doći do respiratornog distress sindroma. Pacijente treba pažljivo pratiti na početku primene i tokom povećanja doze leka titracijom, a dozu treba smanjiti ukoliko se tokom terapije primete bilo kakvi znaci bronhospazma.

Dijabetes:

Lek Karvol treba pažljivo primenjivati kod pacijenta sa dijabetes melitusom, jer njegova primena može biti povezana sa pogoršanjem kontrole glukoze u krvi, ili zato što rani znaci i simptomi akutne hipoglikemije mogu biti prikriiveni ili umanjeni. Alternativama za beta blokatora se generalno daje prednost kod insulinski zavisnih pacijenata. Stoga je kod pacijenata sa dijabetesom potrebno redovno kontrolisanje nivoa glukoze u krvi kada se lek Karvol uvodi u terapiju ili kada se postepeno povećava doza i u skladu sa tim treba prilagoditi hipoglikemijsku terapiju (videti odeljak 4.5).

Periferna vaskularna bolest i Raynaud-ov sindrom:

Lek Karvol treba oprezno koristiti kod pacijenata sa perifernom vaskularnom bolešću (npr. Raynaud-ov sindrom) zato što beta blokatori mogu da ubrzaju ili pogoršaju simptome arterijske insuficijencije.

Tireotoksikoza:

Lek Karvol može da maskira simptome tireotoksikoze.

Bradikardija:

Lek Karvol može da izazove bradikardiju. Ako se puls pacijenta smanji ispod 55 otkucaja u minuti, dozu leka Karvol treba smanjiti.

Preosetljivost:

Posebnu pažnju treba obratiti kod primene leka Karvol kod pacijenata sa istorijom teških reakcija preosetljivosti i kod pacijenata kod kojih je u toku terapija desenzitizacije, pošto beta blokatori mogu da povećaju i osetljivost na alergene i težinu reakcija preosetljivosti.

Teške kožne neželjene reakcije:

Veoma retki slučajevi teških kožnih neželjenih reakcija kao što su toksična epidermalna nekroliza (TEN) i Steven-Johnson-ov sindrom (SJS) su bili zabeleženi tokom terapije lekom Karvol (videti odeljak 4.8). Primenu leka Karvol treba trajno obustaviti kod pacijenata kod kojih se jave teške kožne neželjene reakcije, kao verovatna posledica lečenja ovim lekom.

Psorijaza:

Pacijentima koji u istoriji bolesti imaju psorijazu povezanu sa terapijom beta blokatorima treba davati lek Karvol tek posle razmatranja odnosa koristi i rizika.

Interakcije sa drugim lekovima:

Postoji veliki broj značajnih farmakokinetičkih i farmakodinamskih interakcija sa drugim lekovima (npr. digoksinom, ciklosporinom, rifampicinom, anestetima, antiaritmikima. Videti odeljak 4.5).

Feohromocitom:

Kod pacijenata sa feohromocitomom, pre upotrebe bilo kog beta blokatora treba uvesti neki alfa blokator. Iako karvedilol ima i alfa i beta blokatorsko farmakološko dejstvo, nema iskustava o upotrebi karvedilola u ovom stanju. Stoga treba biti obazriv kod primene leka Karvol kod pacijenata za koje se sumnja da imaju feohromocitom.

Prinzmetalova angina:

Lekovi sa neselektivnim beta blokatorskim dejstvom mogu izazvati bol u grudima kod pacijenata sa Prinzmetalovom anginom. Nema kliničkih iskustava sa karvedilolom kod ovih pacijenata, mada alfa blokatorsko dejstvo karvedilola može sprečiti takve simptome. Ipak, treba biti oprezan pri primeni leka Karvol kod pacijenata za koje se sumnja da imaju Prinzmetalovu anginu.

Kontaktne sočiva:

Pacijente koji nose kontaktne sočiva treba upozoriti da postoji mogućnost smanjenog lučenja suza.

Sindrom obustave:

Iako pri prekidu terapije nije zabeležena angina, prekid terapije treba da bude postepen (tokom perioda od 2 nedelje), posebno kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca s obzirom da karvedilol ima beta-blokatorsku aktivnost.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktazeglukozno-galaktoznom malapsorcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Nije dokazano da primena karvedilola kod pacijenata sa simptomatskom kongestivnom srčanom insuficijencijom smanjuje mortalitet.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Uticaj leka Karvola na farmakokinetiku drugih lekova

Karvedilol je supstrat kao i inhibitor P-glikoproteina. Stoga, biološka raspoloživost lekova koji se transportuju uz pomoć P-glikoproteina može biti povećana pri istovremenoj primeni sa karvedilolom. Osim toga, biološku raspoloživost karvedilola mogu da modifikuju induktori ili inhibitori P-glikoproteina.

Inhibitori kao i induktori CYP2D6 i CYP2C9 mogu selektivno da modifikuju sistemski i/ili presistemski metabolizam karvedilola, što dovodi do povećane ili smanjene koncentracije R ili S-karvedilola u plazmi (videti odeljak 5.2). Neki primeri zabeleženi kod pacijenata ili zdravih ispitanika su navedeni u nastavku, iako taj spisak nije konačan.

Digoksin: Povećana izloženost digoksinu do 20% je pokazana u nekim studijama na zdravim dobrovoljcima i kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Značajno veći efekti su uočeni kod pacijenata muškog pola u odnosu na ženski pol. Zbog toga se preporučuje praćenje koncentracije digoksina prilikom započinjanja terapije, podešavanja doze ili obustave primene leka Karvol (videti odeljak 4.4). Karvedilol ne utiče na digoksin primenjen intravenski.

Ciklosporin: Dve studije kod pacijenata podvrgnutih transplantaciji bubrega i srca, koji su oralno dobijali ciklosporin, pokazale su da dolazi do povećanja koncentracije ciklosporina u plazmi nakon početka primene karvedilola. Izgleda da karvedilol povećava izloženost oralno primenjenom ciklosporinu za oko 10 do 20%. Kako bi se održali terapijski nivoi ciklosporina, bilo je neophodno smanjenje doze ciklosporina prosečno za 10-20%. Mehanizam interakcija je nepoznat, ali se smatra da inhibicija crevnog P glikoproteina karvedilolom može biti uključena. Zbog velikih interindividualnih razlika u nivoima ciklosporina, preporučuje se da se koncentracije ciklosporina pažljivo prate nakon započinjanja terapije karvedilolom kao i da se doza ciklosporina adekvatno prilagodi. U slučaju i.v. primene ciklosporina, ne očekuje se interakcija sa karvedilolom.

Uticaj drugih lekova na farmakokinetiku leka Karvol

Rifampicin: U jednoj studiji sa 12 zdravih ispitanika, izloženost karvedilolu je smanjena za oko 60% tokom istovremene primene sa rifampicinom. Uočeno je smanjenje antihipertenzivnog efekta karvedilola na sistolni krvni pritisak. Mehanizam nastanka interakcije je nepoznat, ali može biti posledica indukcije intestinalnog P glikoproteina rifampicinom. Potrebno je pažljivo praćenje efekta beta-blokade kod pacijenata koji istovremeno dobijaju karvedilol i rifampicin.

Amjodaron: U in vitro ispitivanju na mikrozomima ljudske jetre, pokazano je da amjodaron i desetilamjodaron inhibiraju oksidaciju R i S-karvedilola. Najniža koncentracija R i S-karvedilola je bila značajno povećana, 2,2 puta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji su istovremeno dobijali karvedilol i amjodaron u poređenju sa pacijentima koji su bili na monoterapiji karvedilolom. Uticaj na S-karvedilol je pripisan desmetilamjodaronu, metabolitu amjodarona, koji je snažan inhibitor CYP2C9. Potrebno je pažljivo praćenje efekta beta-blokade kod pacijenata koji istovremeno dobijaju karvedilol i amjodaron.

Fluoksetin i paroksetin: U jednoj randomizovanoj, unakrsnoj studiji sprovedenoj kod 10 pacijenata sa srčanom insuficijencijom, istovremena primena fluoksetina, snažnog inhibitora CYP2D6, dovela je do stereoselektivne inhibicije metabolizma karvedilola sa 77% povećanjem srednje PIK vrednosti R(+) enantiomera, i klinički beznačajno povećanje PIK-a S(-) enantiomera od 35%, u poređenju sa grupom koja je dobijala placebo. Međutim, nisu zabeležene nikakve razlike u neželjenim događajima, krvnom pritisku ili brzini srčanih otkucaja između ispitivanih grupa. Uticaj pojedinačne doze paroksetina, snažnog CYP2D6 inhibitor na farmakokinetiku karvedilola je ispitivana kod 12 zdravih dobrovoljaca nakon pojedinačne oralne primene. Uprkos značajnom porastu izloženosti R i S-karvedilolu, nijedan klinički efekat nije primećen kod zdravih ispitanika.

Farmakodinamske interakcije

Insulin ili oralni hipoglikemici: lekovi sa beta-blokatorskim dejstvom mogu da pojačaju efekat insulina i oralnih antidijabetika na snižavanje nivoa šećera u krvi. Znaci hipoglikemije mogu biti maskirani ili oslabljeni (naročito tahikardija). Kod pacijenata na terapiji insulinom ili oralnim antidijabeticima se iz tog razloga preporučuje redovno praćenje nivoa glukoze u krvi (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji dovode do snižavanja kateholamina: pacijente koji su na terapiji beta-blokatorima i lekovima koji može da dovede do pražnjenja depoa kateholamina (npr. rezerpin i MAO inhibitori), treba pažljivo pratiti radi znakova hipotenzije i/ili teške bradikardije.

Digoksin: istovremena primena beta-blokatora i digoksina može dovesti do dodatnog produženja atrioventrikularne (AV) provodljivosti.

Nedihidropiridinski blokatori kalcijumskih kanala, ili drugi antiaritmici: u kombinaciji sa karvedilolom mogu povećati rizik od poremećaja AV provodljivosti (videti odeljak 4.4). Retko su primećeni izolovani slučajevi poremećaja sprovodljivosti (retko sa poremećajem hemodinamike) kada je karvedilol davan istovremeno sa diltiazemom. Preporuka je da se prati EKG i krvni pritisak, kada se karvedilol, kao i drugi lekovi koji imaju beta –blokatorsko dejstvo daju oralno istovremeno sa nedihidropiridinskim blokatorima kalcijumskih kanala tipa verapamila ili diltiazema, amjodaronom ili drugim antiaritmici.

Klonidin: istovremena primena klonidina i lekova sa beta-blokatorskim dejstvom može da pojača efekte snižavanja krvnog pritiska i usporavanja otkucaja srca. Kada je potrebno prekinuti istovremenu terapiju betablokatorima i klonidinom, najpre treba prekinuti primenu beta-blokatora. Terapija klonidinom se zatim može prekinuti nekoliko dana kasnije, postepenim smanjivanjem doze.

Antihipertenzivni lekovi: kao što je to slučaj i sa drugim beta-blokatorima, karvedilol može da pojača dejstvo drugih lekova sa antihipertenzivnim dejstvom pri njihovoj istovremenoj primeni (npr. antagonisti alfa 1-receptora) ili da izazove hipotenziju u okviru svog profila neželjenih dejstava.

Anestetici: tokom opšte anestezije treba obratiti pažnju zbog sinergističkog negativnog inotropnog i hipertenzivnog dejstva karvedilola i anestetika (videti odeljak 4.4).

NSAIL: istovremena primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) i beta-adrenergičkih blokatora može da dovede do povećanja krvnog pritiska i oštećenja kontrole krvnog pritiska.

Beta-agonistički bronhodilatatori: nekardioselektivni beta-blokatori imaju antagonističko dejstvo u odnosu na bronhodilatatorno dejstvo beta-agonističkih bronhodilatatora.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno kliničnih podataka o upotrebi karvedilola kod trudnica.

Studije na životinjama nisu pružile dovoljno podataka o uticaju na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Nije poznato kakav je potencijalni rizik kod ljudi.

Lek Karvol se ne sme koristiti tokom trudnoće osim ukoliko potencijalna korist nadmašuje potencijalni rizik.

Beta blokatori smanjuju placentalnu perfuziju, koja može da dovede do intrauterine smrti fetusa, odnosno pobačaja i preranog porođaja. Osim toga, kod fetusa i novorođenčeta mogu da se jave neželjena dejstva (naročito hipoglikemija i bradikardija). Može postojati i povećani rizik od komplikacija na srcu i plućima kod novorođenčeta u postnatalnom periodu. Studije na životinjama nisu pokazale jasno teratogeno dejstvo karvedilola (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Studije na životinjama su pokazale da se karvedilol i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mleko ženke pacova. Nije dokazano da se karvedilol izlučuje u mleko kod ljudi. Međutim, većina beta-blokatora, naročito lipofilna jedinjenja će u različitom procentu biti izlučeni u mleko kod ljudi. Dojenje se ne preporučuje nakon primene karvedilola.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu rađene studije o uticaju leka na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

Kao i kod drugih lekova koji izazivaju promene krvnog pritiska, pacijente koji uzimaju lek Karvol treba upozoriti da ne upravljaju vozilima i ne rukuju mašinama ako osećaju vrtoglavicu ili slične simptome. Ovo se posebno odnosi na početak ili promenu terapije, kao i na kombinaciju sa alkoholom.

4.8. Neželjena dejstva

Kategorije frekvencije su sledeće:

- veoma često ($\geq 1/10$),
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$),
- veoma retko ($< 1/10000$),
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Tabela 1 Neželjene reakcije na lek

Sistem organa	Neželjena reakcija	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Anemija	Česta
	Trombocitopenija	Retka
	Leukopenija	Veoma retka
Poremećaji imunskog sistema	Hipersenzitivnost (alergijske reakcije)	Veoma retka
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povećanje telesne mase	Česta
	Hipreholesterolemija	Česta
	Poremećaji kontrole glukoze u krvi (hiperglikemija, hipoglikemija) kod pacijenata sa već postojećim dijabetesom	Česta
Psihijatrijski poremećaji	Depresija, depresivno raspoloženje	Česta
	Poremećaji spavanja	Povremeno
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica	Veoma česta

	Glavobolja	Veoma česta
	Sinkopa, presinkopa	Česta
	Parastezija	Povremena
Poremećaji oka	Poremećaj vida	Česta
	Smanjena lakrimacija (suvoća oka)	Česta
	Iritacija oka	Česta
Kardiološki poremećaji	Srčana insuficijencija	Veoma česta
	Bradikardija	Česta
	Hipervolemija	Česta
	Zadržavanje tečnosti	Česta
	Edemi	Česta
	Atrioventrikularni blok	Povremena
	Angina pectoris	Povremena
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija	Veoma česta
	Ortostatska hipotenzija	Česta
	Poremećaji periferne cirkulacije (hladni ekstremiteti, periferna vaskularna bolest, egzacerbacija intermitentne klaudikacije, Reynaud-ov sindrom)	Česta
	Hipertenzija	Česta
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispneja	Česta
	Plućni edem	Česta
	Astma kod predisponiranih pacijenata	Česta
	Nazalna kongestija, simptom sličan gripu	Retka
Gastrointestinalni poremećaji	Nauseja	Česta
	Dijareja	Česta
	Povraćanje	Česta
	Dispepsija	Česta
	Abdominalni bol	Česta
	Konstipacija	Povremena
	Suvoća usta	Retka
Hepatobilijarni poremećaji	Povećanje alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i gama-glutamilttransferaze (GGT)	Veoma retka
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kožne reakcije (npr. alergijski egzantem, dermatitis, urtikarija, pruritus, kožne promene slične psorijazi i lihen planusu), alopecija	Povremena
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u ekstremitetima	Česta
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Bubrežna insuficijencija i poremećaji renalne funkcije kod pacijenata sa difuznom vaskularnom bolešću i/ili kod postojeće renalne insuficijencije	Česta
	Poremećaji mokrenja	Retka
	Urinarna inkontinencija kod žena	Veoma retka
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Eretilna disfunkcija	Povremena
Infekcije i infestacije	Pneumonija	Česta
	Bronhitis	Česta
	Infekcije gornjeg respiratornog sistema	Česta

	Infekcije urinarnog sistema	Česta
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Asthenija (umor)	Veoma česta
	Edemi	Česta
	Bol	Česta

Opis određenih neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih reakcija nije dozno zavisna, sa izuzetkom vrtoglavice, poremećaja vida i bradikardije. Vrtoglavica, sinkopa, glavobolja i astenija su obično blage i uglavnom zabeležene na početku lečenja.

Kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, može doći do pogoršanja srčane insuficijencije i retencije tečnosti tokom povećavanja doze karvedilola titracijom (videti odeljak 4.4).

Srčana insuficijencija je neželjeno dejstvo koje je veoma često zabeleženo kod pacijenata koji su dobijali placebo (14,5 %) i kod onih na karvedilolu (15,4%), sa disfunkcijom leve komore nakon akutnog infarkta miokarda.

Zabeleženo je reverzibilno pogoršanje bubrežne funkcije tokom terapije karvedilolom kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom sa hipotenzijom, ishemijskom bolešću srca i difuznom vaskularnom bolešću i/ili osnovnom bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak 4.4).

Sledeći neželjeni događaji su prijavljeni tokom postmarketinške upotrebe karvedilola. Budući da su ovi događaji zabeleženi u populaciji nepoznate veličine, nije uvek moguće sa sigurnošću utvrditi njihovu učestalost i/ili proceniti uzročnu povezanost sa izlaganjem leku:

Kao grupa lekova, blokatori beta adrenergičkih receptora mogu uzrokovati prelazak latentnog dijabetesa u manifestan, pogoršanje manifestnog dijabetesa i smanjenje regulacije nivoa glukoze u krvi.

Teške kožne neželjene reakcije (toksična epidermalna nekroliza, Steven-Johnson-ov sindrom (videti odeljak 4.4)).

Karvedilol može da izazove urinarnu inkontinenciju kod žena, koja nakon prekida terapije prestaje.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

U slučaju predoziranja, mogu se javiti ozbiljna hipotenzija, bradikardija, srčana insuficijencija, kardiogeni šok i zastoj srca. Mogu se pojaviti i respiratorni problemi, bronhospazam, povraćanje, poremećaji svesti i generalizovane konvulzije.

Terapija

Treba pratiti navedene znakove i simptome kod pacijenta, i odrediti terapiju na osnovu najbolje procene ordinirajućeg lekara i prema standardnoj proceduri za predoziranje beta-blokatorima (npr. atropin,

transvenski pejsmejker, glukagon, inhibitori fosfodiesteraze kao što su amrinon ili milrinon, β -simpatikomimetici).

Ispiranje želuca ili izazivanje povraćanja mogu biti korisni tokom prvih nekoliko sati nakon ingestije.

U slučajevima težeg predoziranja sa simptomima šoka, suportivna terapija koja je ovde opisana treba da se nastavi dovoljno dugo, tj. dok se pacijent ne stabilizuje, jer se mogu očekivati produženo poluvreme eliminacije i redistribucija karvedilola iz dubljih odeljaka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Blokatori alfa i beta adrenergičkih receptora

ATC šifra: C07AG02

Karvedilol je vazodilatatorni neselektivni beta-blokator. Vazodilatacija se odvija antagonizmom alfa 1 receptora.

Karvedilol vazodilatacijom smanjuje periferni vaskularni otpor, dok beta-blokadom suprimira sistem reninangiotenzin-aldosteron. Aktivnost renina u plazmi je smanjena, a do retencije tečnosti dolazi retko. Neka od ograničenja tradicionalnih beta-blokatora izgleda da nemaju neki beta-blokatori sa vazodilatatornim dejstvom, kao što je karvedilol.

Karvedilol nema intrinzične simpatomimetičke aktivnosti i, poput propranolola, ima svojstva kojima se stabilizuje membrana.

Klinička ispitivanja su pokazala da ravnoteža vazodilatacije i beta-blokade koja se postiže karvedilolom dovodi do sledećih dejstava:

- Kod hipertenzivnih pacijenata, smanjenje krvnog pritiska nije povezano sa paralelnim povećanjem ukupnog perifernog otpora, što se inače viđa sa čistim beta blokatorima. Puls je blago usporen. Održavaju se i protok krvi kroz bubrege i bubrežna funkcija. Periferni protok se takođe održava, tako da retko dolazi do pojave hladnih udova, koja inače često prati primenu lekova sa beta-blokatorskom aktivnošću.
- Kod pacijenata sa disfunkcijom leve komore ili hroničnom srčanom insuficijencijom, karvedilol je pokazao povoljno dejstvo na hemodinamiku i poboljšanje ejekcione frakcije i dimenzija leve komore.

Klinička efikasnost

Oštećenje funkcije bubreaga

Nekoliko otvorenih studija je pokazalo da je karvedilol efikasan lek kod pacijenata sa renalnom hipertenzijom. Takođe, isto važi i za pacijente sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, pacijente na hemodijalizi kao i nakon transplantacije bubrega. Karvedilol izaziva postepeno smanjenje krvnog pritiska, i danima kada je pacijent na hemodijalizi i van tih dana, a efekti na snižavanje krvnog pritiska su uporedivi sa onim koji se viđaju kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega.

Na osnovu rezultata dobijenih u komparativnoj studiji sa pacijentima na hemodijalizi, zaključeno je da je karvedilol mnogo više efikasan nego blokatori klacijumskih kanala i da ima bolju podnošljivost.

Karvedilol smanjuje morbiditet i mortalitet kod pacijenata na dijalizi sa dilatativnom kardiomiopatijom. Meta-analiza placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja koja je uključila veliki broj pacijenata (>4000) sa blagom do umerenom hroničnom bubrežnom bolešću je potvrdila da lečenje karvedilolom kod pacijenata sa disfunkcijom leve komore sa ili bez simptomatske srčane insuficijencije smanjuje stopu svih uzroka smrtnosti kao i događaja povezanih sa srčanom insuficijencijom.

Kod pacijenata sa stabilnom anginom, karvedilol je pokazao anti-ishemijska i anti-anginalna svojstva. Akutne hemodinamske studije pokazale su da karvedilol smanjuje prethodno opterećenje i naknadno opterećenje sa posledičnim poboljšanjem sistolne i dijastolne funkcije leve komore bez značajne promene minutnog volumena

Karvedilol nije pokazao neželjeni uticaj na metaboličke faktore rizika za koronarna srčana oboljenja. Ne utiče na normalni profil serumskih lipida i kod hipertenzivnih pacijenata sa dislipidemijom, nakon 6 meseci oralne terapije, pokazao je povoljan efekat na serumske lipide.

U dve studije, karvedilol u dozi od 25 mg dva puta dnevno je upoređivan sa drugim lekovima za lečenje angine pektoris kod pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom pektoris koja se javlja pri naporu. Izabrani su režimi doziranja koji se najčešće koriste u kliničkoj praksi. Oba ispitivanja su bila dizajnirana kao dvostruko slepa, paralelnih grupa. Primarni cilj ispitivanja je bio ukupno vreme vežbanja (UVV).

Broj studije	Kontrola (doza)	Broj pacijenata Karvedilol/komparator	Trajanje terapije
060	Verapamil (120mg, 3x dnevno)	126/122	12 nedelja
061	ISDN s.r. (40 mg, 2 x dnevno)	93/94	12 nedelja

Rezultati oba ispitivanja, dobijeni merenjem koncentracije leka u krvi nakon 12 nedelja terapije, su jasno demonstrirali da za UVV nema statistički značajne razlike između kontrolnih grupa. Međutim, risk ratios dobijeni Cox-ovim modelom proporcionalnog rizika su pokazali trend u korist karvedilola ukazujući da je u proseku karvedilol bio 114% efikasan kao verapamil (90% CI: 85-152%) i 134% efikasan kao ISDN (90% CI: 96-185%). Ovo se takođe pokazalo tačnim kroz rezultate vremena do pojave anginoznog bola (time to angina, TTA) i vremena do pojave depresije ST – segmenta (time to ST-segment depression, TST). Povećanje UVV-a je bilo oko 50 sekundi u svim grupama; poboljšanja TTA i TST su bila oko 30 sekundi, što je klinički relevantno.

U studiji 060, merenja dobijena iz holtera koji je nošen 48h, su pokazala smanjenje broja i dužine trajanja depresije ST-segmenta (tiha ishemija miokarda) u obe kontrolne grupe. Karvedilol je takođe smanjio prevremene atrijske i ventrikularne kontrakcije (PAC, PVC).

5.2. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Nakon oralne primene kapsula od 25 mg, kod zdravih dobrovoljaca, karvedilol se brzo resorbuje i maksimalna koncentracija u plazmi C_{max} od 21mg/L se postiže za oko 1,5 sat (t_{max}). C_{max} vrednosti su linearno zavisne od doze. Nakon oralne primene, karvedilol podleže ekstenzivnom metabolizmu prvog prolaza što dovodi do apsolutne bioraspodivnosti od oko 25% kod zdravih muških ispitanika. Karvedilol je racemat i S-(-)- enantiomer se znatno brže metaboliše R-(+)- enantiomera, sa apsolutnom oralnom bioraspodivnošću od 15% u poređenju sa 31% za R-(+)- enantiomer. Maksimalna plazma koncentracija R-karvedilola je približno 2 puta veća nego S-karvedilola.

In vitro studije su pokazale da je karvedilol supstrat za efluksni transportni P-glikoprotein. Uloga P-glikoproteina u bioraspodivnosti karvedilola je potvrđena in vivo kod zdravih dobrovoljaca. Hrana ne utiče na bioraspodivnost, vreme zadržavanja niti na maksimalne koncentracije u serumu, iako vreme do postizanja maksimalne koncentracije u serumu može biti odloženo.

Distribucija

Karvedilol je visoko lipofilan. Vezivanje za plazma proteine je oko 98 do 99%. Volumen distribucije je oko 2 l/kg i povećava se kod pacijenata sa cirozom jetre.

Metabolizam

Kod ljudi karvedilol se metaboliše u jetri putem oksidacije i konjugacije u različite metabolite koji se izlučuju putem žuči.

Farmakokinetičke studije kod ljudi su pokazale da je oksidativni metabolizam karvedilola stereoselektivan. Rezultati in vitro studija ukazuju da različiti izoenzimi citohroma P450 mogu biti uključeni u procese oksidacije i hidroksilacije uključujući CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, kao i CYP1A2.

Studije kod zdravih dobrovoljaca i kod pacijenata su pokazale da se R-enantiomer predominantno metaboliše putem CYP2D6. S-enantiomer se uglavnom metaboliše putem CYP2D6 i CYP2C9.

Genetski polimorfizam

Rezultati kliničkih farmakokinetičkih studija kod ljudi su pokazali da CYP2D6 igra glavnu ulogu u metabolizmu R i S-karvedilola.

Kao posledica toga koncentracije R i S-karvedilola su povećane kod CYP2D6 slabih metabolizera. Značaj CYP2D6 genotipa za farmakokinetiku R i S-karvedilola je potvrđen u populacionim farmakokinetičkim studijama, dok druge studije nisu potvrdile ovo zapažanje. Zaključeno je da CYP2D6 genetski polimorfizam ima ograničen klinički značaj.

Izlučivanje

Nakon pojedinačne oralne primene 50 mg karvedilola, oko 60% se sekretuje u žuč i izlučuje fecesom u obliku metabolita unutar 11 dana. Nakon pojedinačne oralne doze, samo 16% se izlučuje putem urina u obliku karvedilola i njegovih metabolita. Izlučivanje urinom nepromenjenog leka iznosi manje od 2%. Nakon intravenske infuzije 12,5 mg kod zdravih dobrovoljaca, plazma klirens karvedilola iznosi oko 600 mL/min, a poluvreme eliminacije oko 2,5 sata. Poluvreme eliminacije kapsula od 50 mg zabeleženo kod istih ispitanika je bilo 6.5 sati i odgovara poluvremenu resorpcije iz formi kapsula. Nakon oralne primene, ukupni klirens S-karvedilola je otprilike 2 puta veći od klirensa R-karvedilola

Farmakokinetika u specijalnim populacijama

Starije osobe: Godine nemaju statistički značajnog uticaja na farmakokinetiku karvedilola kod pacijenata sa hipertenzijom

Deca: Ispitivanja u pedijatriji su pokazala da je klirens kod dece znatno veći u poređenju sa odraslima (prilagođen prema telesnoj masi).

Oboljenja jetre: U jednom ispitivanju na pacijentima sa cirotičnim oboljenjem jetre, biološka raspoloživost karvedilola bila je četiri puta veća, a maksimalni nivoi u plazmi pet puta veći nego kod zdravih ispitanika.

Poremećaji bubrega: Budući da se karvedilol uglavnom izlučuje preko fecesa, značajna akumulacija kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom nije verovatna.

Srčana insuficijencija: U studiji rađenoj u Japanu na 24 pacijenta sa srčanom insuficijencijom, klirens R i S karvedilola je bio značajno niži nego što je procenjeno kod prethodno zdravih dobrovoljaca. Ovi rezultati ukazuju da je farmakokinetika R-i S-karvedilola značajno izmenjena kod srčane insuficijencije kod pacijenata u Japanu

.5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema dokaza iz ispitivanja na životinjama da karvedilol ima ikakvog teratogenog dejstva. Kod zečeva je tek nakon davanja visokih doza primećena embriotoksičnost. Nije izvesno kakva je relevantnost ovih nalaza za humanu populaciju. Uz to, ispitivanja na životinjama su pokazala da karvedilol prolazi kroz placentnu barijeru i stoga treba imati na umu moguće posledice alfa i beta-blokade na fetus i novorođenče čoveka (videti odeljak 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Karvol[®], tableta, 12,5 mg
Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna;
Povidon;
Krospovidon;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat;
Hinolin žuta (E 104).

Karvol[®], tableta, 25 mg
Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna;
Povidon;
Krospovidon;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat;

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Karvol[®], 12,5 mg i Karvol[®], 25 mg, tableta

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Aluminijumski blister. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta).

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

AVE PHARMACEUTICAL D.O.O. BEOGRAD Ustanička 17, Beograd,

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Karvol[®], 12,5 mg tableta: 515-01- 03799-17-001

Karvol[®], 25 mg tableta: 515-01- 03800-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Karvol[®], 30 x 12,5 mg od 23.01.2013.

Karvol[®], 30 x 25 mg od 23.01.2013.

Datum poslednje obnove dozvole:

Karvol[®], 30 x 12,5 mg od 18.09.2018.

Karvol[®], 30 x 25 mg od 18.09.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2018.