

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

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

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožni snovi z znanim učinkom:

	3,125 mg tablete	6,25 mg tablete	12,5 mg tablete	25 mg tablete
laktoza	71,61 mg	68,64 mg	137,28 mg	80,75 mg
saharoza	5 mg	5 mg	10 mg	60 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

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

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

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

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

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje hipertenzije.
- Preprečevalno zdravljenje stabilne angine pectoris.
- Zdravljenje stabilnega blagega, zmernega in hudega kroničnega srčnega popuščanja kot dodatek standardnim načinom zdravljenja, npr. zaviralcem ACE, diuretikom in digoksinu, pri bolnikih z euvolemijo.
- Zdravljenje po miokardnem infarktu z dokazano disfunkcijo levega prekata (iztisni delež levega prekata je 40 % ali manj).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### *Simptomatsko kronično srčno popuščanje*

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

Pred kakršnimkoli 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

PI_Text097436_1	- Updated:	Page 1 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 Coryol stabilizirati.

### ***Odrasli***

Priporočeni odmerek za začetek zdravljenja je 3,125 mg 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 Coryol. V takih okoliščinah naj se odmerka zdravila Coryol ne povečuje, dokler se simptomi slabšanja popuščanja srca ali vazodilatacije ne stabilizirajo.

Če se zdravljenje z zdravilom Coryol 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

PI_Text097436_1	- Updated:	Page 2 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

v deljenih odmerkih (dvakrat na dan).

#### *Starejši*

Priporočeni največji dnevni odmerek je 50 mg 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 Coryol 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 Coryol pri otrocih pod 18 letom ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

##### *Bolniki z boleznijo jeter*

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

##### *Bolniki z okvarjenim ledvičnim delovanjem*

Bolnikom, ki imajo sistolični krvni tlak nad 100 mmHg, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4 in 5.2).

#### **Način uporabe**

Tablete je treba zaužiti s tekočino. Bolniki s kroničnim srčnim popuščanjem naj vzamejo zdravilo Coryol 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. Ukinitiv zdravljenja naj bo postopna (v obdobju 2 tednov) (glejte poglavje 4.4).

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Nestabilno srčno popuščanje ali dekompenzirano srčno popuščanje.

Klinično izražena okvara jeter.

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

Huda bradikardija (manj kot 50 utripov na minuto).

Sindrom bolnega sinusnega vozla (vključno s sinoatrialnim blokom).

Huda hipotenzija (sistolični krvni tlak manj kot 85 mmHg).

Kardiogeni šok.

Bronhospazem ali astma v anamnezi.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

PI_Text097436_1	- Updated:	Page 3 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

#### *Kronično kongestivno srčno popuščanje*

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem lahko med večanjem odmerka karvedilola pride do poslabšanja srčnega popuščanja ali zadrževanja tekočin. Če se pojavijo taki simptomi, je treba povečati odmerek diuretika. Odmerek karvedilola se ne sme večati, dokler bolnik ni spet klinično stabilen. Občasno je morda treba zmanjšati odmerek karvedilola ali ga v redkih primerih začasno ukiniti. Take epizode ne izključijo kasnejšega uspešnega večanja odmerka karvedilola.

Karvedilol je treba uporabljati previdno v kombinaciji z glikozidi digitalisa, ker lahko karvedilol in glikozidi digitalisa upočasnijo atrioventrikularno prevajanje (glejte poglavje 4.5).

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

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

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.

#### *Disfunkcijo levega prekata po akutnem miokardnem infarktu*

Pred zdravljenjem s karvedilolom morajo biti bolniki z disfunkcijo levega prekata po akutnem miokardnem infarktu klinično stabilni in vsaj zadnjih 48 ur prejemati zaviralec ACE. Odmerek zaviralca ACE mora biti enak vsaj zadnjih 24 ur. Zdravljenje s karvedilolom se lahko začne od 3. do 21. dneva po miokardnem infarktu (glejte poglavje 4.2).

#### *Kronična obstruktivna pljučna bolezen*

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

Pri bolnikih, ki so nagnjeni k bronhospazmu, se lahko pojavi dihalna stiska kot posledica povečanja upora v dihalnih poteh. Če karvedilol predpišete takim bolnikom, jih je treba ob uvedbi zdravljenja s karvedilolom in med višanjem odmerka skrbno spremljati. Če bolnik med zdravljenjem kaže znake bronhialne obstrukcije, je treba odmerek karvedilola zmanjšati.

#### *Sladkorna bolezen*

Karvedilol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ker lahko prikrije ali zmanjša zgodnje znake in simptome akutne hipoglikemije. Pri bolnikih, odvisnih od insulina, se na splošno raje uporabljajo alternativne zaviralcem receptorjev beta. Pri sladkornih bolnikih s srčnim popuščanjem se lahko ob uporabi karvedilola poslabša nadzor koncentracije glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5 in 4.8). Zato je treba pri diabetikih ob uvedbi zdravljenja ali ob večanju odmerka karvedilola redno spremljati koncentracije glukoze v krvi in ustrezno prilagoditi hipoglikemično zdravljenje.

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*

Karvedilol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s periferno žilno boleznijo, ker lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta pospešijo ali poslabšajo simptome arterijske insuficience.

#### *Raynaudov fenomen*

PI_Text097436_1	- Updated:	Page 4 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

#### *Tirotoksikoza*

Karvedilol lahko prikrije simptome tirotoksikoze.

#### *Bradikardija*

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

#### *Preobčutljivost*

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

#### *Tveganje za anafilaktično reakcijo*

Bolniki, ki so v preteklosti že imeli hudo anafilaktično reakcijo na različne alergene, so lahko med jemanjem antagonistov adrenergičnih 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*

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

#### *Feokromocitomom*

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

#### *Prinzmetalova variantna angina*

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

#### *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 zmanjšane solzenja.

#### *Odtegnitveni sindrom*

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

PI_Text097436_1	- Updated:	Page 5 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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.

#### *Saharoza in laktoza*

Zdravilo Coryol vsebujejo saharozo in laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo oziroma galaktozo, odsotnostjo encima laktaze, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### ***Farmakokinetične interakcije***

#### *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 s presajeno ledvico ali presajenim srcem, ki so prejeli ciklosporin peroralno, sta pokazali povečane plazemske koncentracije ciklosporina po uvedbi zdravljenja s karvedilolom. Kaže, da karvedilol poveča absorpcijo ciklosporina, in sicer prek zaviranja delovanja P-glikoproteina v črevesju. Da bi ohranili koncentracije ciklosporina v terapevtskem razponu, je bilo treba pri teh bolnikih zmanjšati odmerek ciklosporina za 10-20%. Zaradi velike variabilnosti koncentracij ciklosporina med posamezniki je priporočljivo, da se po uvedbi zdravljenja s karvedilolom koncentracije ciklosporina pozorno spremlja in da se odmerek ciklosporina ustrezno prilagodi. Pri intravenski aplikaciji ciklosporina interakcije s karvedilolom ni pričakovati. Poleg tega obstajajo dokazi, da CYP3A4 sodeluje pri presnovi karvedilola. Ker je takrolimus substrat P-glikoproteina in CYP3A4, lahko karvedilol preko mehanizmov interakcije z njima vpliva tudi na njegovo farmakokinetiko.

Priporoča se ustrezna prilagoditev odmerka za začetek zdravljenja ter natančno spremljanje koncentracij takrolimusa med povečevanjem odmerkov.

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko karvedilola

Induktorji in zaviralci CYP2D6 ter CYP2C9 lahko stereoselektivno spremenijo sistemsko in/ali predstemsko presnovo karvedilola, kar povzroči zvišanje ali znižanje koncentracije R- in S-karvedilola (glejte poglavje 5.2). Nekateri primeri, ki so jih opazili tako pri bolnikih kot pri zdravih preiskovancih, so navedeni spodaj, vendar seznam ni popoln.

*Rifampicin:* V študiji pri 12 zdravih preiskovancih se je izpostavljenost karvedilolu med sočasno uporaba 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 amjodaronom, je primerno skrbno spremljanje aktivnosti zaviranja receptorjev beta.

*Amjodaron:* Študija s humanim jetrnimi mikrosomi je pokazala, da amjodaron in dezetilamjodaron 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 amjodaron v primerjavi z bolniki, ki so prejeli karvedilol samostojno. Učinek na S-karvedilol lahko pripišemo dezetilamjodaronu, metabolitu amjodarona, ki je močan zaviralec CYP2C9. pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s karvedilolom in amjodaronom, 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 razlik 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-karvedilolu pri njih niso opazili kliničnih učinkov.

*Alkohol:* Pokazalo se je, da ima uživanje alkohola akutne hipotenzivne učinke, ki lahko okrepijo znižanje krvnega tlaka, ki ga povzroči 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 grenivkega 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 grenivkega soka, vsaj dokler se ne vzpostavi stabilno razmerje med odmerkom in odzivom.

### **Farmakodinamične interakcije**

*Insulin in peroralni hipoglikemiki:* Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko ojačajo učinke insulina ali peroralnih hipoglikemikov. Pri bolnikih, ki uporabljajo insulin ali peroralne hipoglikemike, je zato priporočeno redno spremljanje koncentracije glukoze v krvi (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 monoaminooksidaze), je treba skrbno opazovati, če se pojavijo znaki hipotenzije in/ali hude bradikardije.

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

*Klonidin:* Ko se zaključuje sočasno zdravljenje z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta in klonidinom, je treba najprej postopno ukiniti antagonist adrenergičnih receptorjev beta, nato pa je treba postopoma v nekaj dneh z zmanjševanjem odmerka ukiniti tudi zdravljenje s klonidinom.

*Ne-dihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalčkov amjodaron in drugi antiaritmiki:* Pri sočasnem jemanju karvedilola se lahko poveča tveganje za motnje atrioventrikularnega prevajanja (glejte poglavje 4.4). Ob sočasnem dajanju karvedilola in diltiazema so opažali posamezne primere motenj prevajanja (redko s posledičnimi hemodinamskimi motnjami). Zato je, kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo receptorje beta, ob sočasnem jemanju karvedilola peroralno in zaviralcev kalcijevih kanalčkov verapamilskega ali diltiazemskega tipa, amjodarona ali drugi antiaritmikov potrebno spremljati EKG in krvni tlak (glejte poglavje 4.4). Teh zdravil se bolnikom, ki prejemajo zdravilo Coryol, ne sme dajati sočasno intravensko.

*Antihipertenzivi:* Tako kot druge učinkovine, ki zavirajo receptorje beta, lahko karvedilol okrepi učinek drugih sočasno danih zdravil, ki delujejo antihipertenzivno (npr. antagonist adrenergičnih receptorjev alfa<sub>1</sub>), ali pa je hipotenzija eden od njihovih neželenih učinkov.

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

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

*Beta-agonistični bronhodilatatorji:* Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, ki niso kardioselektivni, zavirajo učinek beta-agonističnih bronhodilatatorjev. Priporočljivo je skrbno spremljanje bolnikov (glejte poglavje 4.4).

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Plodnost

Ni podatkov o vplivu zdravila Coryol na plodnost pri ljudeh.

### Nosečnost

O jemanju karvedilola med nosečnostjo ni dovolj podatkov.

Raziskave na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, vpliv na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Karvedilola se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če pričakovane koristi upravičijo možna tveganja.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta zmanjšujejo perfuzijo posteljice, kar lahko povzroči intrauterino smrt ploda ter prezgodnji porod. Poleg tega se lahko pri plodu in novorojenčku pojavijo neželeni učinki (zlasti hipoglikemija in bradikardija). Pri novorojenčkih v poporodnem obdobju obstaja povečana nevarnost za srčne in pljučne zaplete. Karvedilol ni pokazal teratogenih učinkov v raziskavah pri živalih (glejte poglavje 5.3).

### Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se karvedilol in/ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko

PI_Text097436_1	- Updated:	Page 8 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

podgan. Ni znano, ali se carvedilol izloča v človeško mleko. Večina antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, še posebno lipofilnih, pa se v različnem obsegu vanj izloča. Zato dojenje med uporabo zdravila Coryol ni priporočljivo.

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

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

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

#### 4.8 Neželeni učinki

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

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

##### (b) Spisek neželenih učinkov

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

Neželeni učinki so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),
- pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

##### Infekcijske in parazitske bolezni

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

##### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

##### Bolezni imunskega sistema

- zelo redki: preobčutljivost

##### Presnovne in prehranske motnje

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

##### Psihiatrične motnje

- pogosti: depresija, depresivno razpoloženje
- občasno: motnje spanja
- neznana pogostnost: halucinacije

##### Bolezni živčevja

- zelo pogosti: omotica, glavobol

PI_Text097436_1	- Updated:	Page 9 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- občasni: presinkopa, sinkopa, parestezije

#### *Očesne bolezni*

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

#### *Srčne bolezni*

- zelo pogosti: srčno popuščanje
- pogosti: bradikardija, edemi, hipervolemija, preobremenitev s tekočino
- občasni: atrioventrikularni blok, angina pektoris
- neznana pogostnost: sinusni zastoj pri bolnikih z nagnjenostjo (npr. starejši bolniki ali bolniki z že obstoječo bradikardijo, disfunkcijo sinusnega vozla ali atrioventrikularno blokado)

#### *Žilne bolezni*

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

#### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

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

#### *Bolezni prebavil*

- pogosti: navzea, diareja, bruhanje, dispepsija, bolečine v trebuhu
- občasni: zaprtje
- redki: suha usta

#### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

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

#### *Bolezni kože in podkožja*

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

#### *Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

- pogosti: bolečine v okončinah

#### *Bolezni sečil*

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

#### *Motnje reprodukcije in dojk*

- občasni: erektilna disfunkcija

#### *Splošne težave in spremembe na mestu dajanja*

- zelo pogosti: astenija (utrujenost)
- pogosti: bolečina

#### *(c) Opis posameznih neželenih učinkov*

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

PI_Text097436_1	- Updated:	Page 10 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zdravljenja.

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

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

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

Kot skupina zdravil lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta povzročijo, da se pojavi sicer latentna oblika sladkorne bolezni, da se izražena sladkorna bolezen poslabša in da se zavre mehanizem uravnavanja koncentracije glukoze v krvi.

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

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

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

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

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### *Simptomi in znaki*

Preveliki odmerki zdravila lahko povzročijo hudo hipotenzijo, bradikardijo, srčno popuščanje, kardiogeni šok, sinusni zastoj in srčni zastoj. Lahko se pojavijo tudi težave z dihanjem, bronhospazem, bruhanje, motnje zavesti in generalizirane konvulzije.

### *Zdravljenje*

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

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

Za zdravljenje bronhospazma se lahko uporabijo beta-simpatikomimetiki (v obliki aerosola ali intravensko) ali pa aminofilin v počasni injekciji ali infuziji. Pri pojavu konvulzij je priporočena počasna intravenska injekcija diazepam ali klonazepam.

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Karvedilol je neselektivni zaviralec receptorjev beta z vazodilatacijskim učinkom. Vazodilatacija je posredovana predvsem preko antagonizma receptorjev alfa<sub>1</sub>.

Karvedilol zniža periferni žilni upor z vazodilatacijo in zavre sistem renin-angiotenzin-aldosteron preko zaviranja receptorjev beta. Aktivnost plazemskega renina je znižana, zadrževanje tekočin je redko.

Karvedilol nima intrinzičnega simpatikomimetičnega delovanja in ima kot propranolol membrano-stabilizirajoče lastnosti.

Karvedilol je racemat dveh stereoizomerov. Učinek zaviranja receptorjev beta se pripisuje S(-) enantiomeru; nasprotno pa oba enantiomera izkazujeta enako zaviranje receptorjev alfa<sub>1</sub>.

Karvedilol je močan antioksidant, lovilec reaktivnih kisikovih radikalov in anti-proliferativna učinkovina. Lastnosti karvedilola in njegovih presnovkov so bile prikazane v *in vitro* ter *in vivo* študijah na živalih in *in vitro* na številnih vrstah človeških celic.

#### 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 opažali pri čistih zaviralcih 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 zdravih z zaviralnim delovanjem na receptorje beta, redko pojavijo.
- Pri bolnikih s stabilno angino pectoris je karvedilol izkazal anti-ishemične in anti-anginozne lastnosti. Akutne hemodinamske študije so pokazale, da karvedilol 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

PI_Text097436_1	- Updated:	Page 12 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

popuščanja.

- V velikem multicentričnem, dvojno-slepem, s placebom kontroliranim preskušanjem 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 kakršnegakoli 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 popuščanja 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 popuščanja v skupinah karvedilola in placeba podobna. Pojavnost resnega poslabšanja srčnega popuščanja 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  $\leq 40$  % ali indeksom okvare gibljivega levega prekata (wall motion index)  $\leq 1,3$  (z ali brez simptomatskega srčnega popuščanja) 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 serumskih maščob in 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 popuščanja 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 popuščanju, 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**

#### Absorpcija

Po peroralni uporabi 25-mg kapsule zdravim preiskovancem se karvedilol hitro absorbira in doseže

PI_Text097436_1	- Updated:	Page 13 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

največjo koncentracijo v plazmi (C<sub>max</sub>) 21 µg/l po približno 1,5 urah (t<sub>max</sub>). Vrednosti C<sub>max</sub> so v linearnem razmerju z odmerkom. Po peroralnem dajanju se carvedilol obsežno metabolizira s prvim prehodom skozi jetra, pri čemer pri zdravih preiskovancih moškega spola doseže absolutno biološko razpoložljivost približno 25 %. Carvedilol 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-carvedilola v plazmi je približno dvakrat večja od koncentracije S-carvedilola .

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

#### Porazdelitev

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

#### Biotransformacija

Pri ljudeh se carvedilol obsežno presnovi v jetrih z oksidacijo in konjugacijo, v različne presnovke, ki se v glavnem izločijo preko žolča. Učinek prvega prehoda po peroralnem dajanju znaša približno 60 do 75 %; 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 oksidativna presnova carvedilola stereoselektivna. Rezultati ene študije *in vitro* so pokazali, da lahko v oksidacijskem in hidroksilacijskem procesu sodelujejo različni izoencimi CYP450, 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-carvedilola. Zato so koncentracije R- in S-carvedilola v plazmi povečane pri tistih, pri katerih presnova preko CYP2D6 poteka počasi. Pomembnost genotipa CYP2D6 v farmakokinetiki R- in S-carvedilola 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 carvedilola pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

#### Izločanje

Po uporabi enkratnega peroralnega 50-mg odmerka carvedilola 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 carvedilola ali njegovih presnovkov s sečem izloči samo približno 16 %. S sečem se ga v nespremenljivi obliki izloči manj kot 2 % odmerka. Plazemski očistek carvedilola 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-carvedilola iz telesa približno dvakrat večji od R- carvedilolovega.

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Z uporabo radioreceptorskega testa je bilo ugotovljeno, da je vezava carvedilola 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 logaritemsko pretvorjenim odmerkom, logaritemsko pretvorjenimi koncentracijami S-enantiomera in zasedenostjo adrenergičnih receptorjev beta<sub>1</sub>.

PI_Text097436_1	- Updated:	Page 14 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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-učinkom in kinetiko-dinamiko karvedilola določena z zapletenimi interakcijami med enantiospecifično kinetiko in dinamiko, vezavo na beljakovine in vpletenostjo aktivnih presnovkov.

### ***Posebne skupine 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 bolniki*

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*

Ker se karvedilol izloča predvsem z blatom, znatno kopičenje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni verjetno. 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 prostovoljcih. Ti rezultati kažejo, da srčno popuščanje pomembno spremeni farmakokinetiko R- in S-karvedilola.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Rakotvornost

PI_Text097436_1	- Updated:	Page 15 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Antagonisti receptorjev beta zmanjšajo perfuzijo posteljice, kar ima lahko za posledico intrauterino smrt ploda in porode zelo nezrelih plodov in nedonošenčkov. Dodatno so študije na živalih pokazale, da karvedilol prehaja pregrado posteljice in je zato treba upoštevati tudi možne posledice zaviranja receptorjev alfa in beta na človeškem plodu in novorojenčku. Pri drugih zaviralcih receptorjev alfa in beta so učinki vključevali perinatalno in neonatalno stisko (bradikardija, hipotenzija, zavrtje dihanja, hipoglikemija, hipotermija). Pri novorojenčku v postnatalnem obdobju obstaja povečano tveganje za srčne in pljučne zaplete.

#### 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**

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

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

PI_Text097436_1	- Updated:	Page 16 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/99/00424/001-012

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

Datum prve odobritve: 29. 11. 1999

Datum zadnjega podaljšanja: 27. 5. 2011

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 2. 2026