

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Кориол 6,25 mg таблети

Кориол 12,5 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 6,25 mg или 12,5 mg карведилол.

Екципиенси:

	Таблети од 6,25 mg	Таблети од 12,5 mg
Лактоза	68,64 mg	137,28mg
Сахароза	5 mg	10 mg

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Таблети 6,25 mg: овални, благо биконвексни, бели по боја, означени со разделна линија од едната страна и обележани со “S2” од другата страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

Таблети 12,5 mg: овални, благо биконвексни, бели по боја, означени со разделна линија од едната страна и обележани со “S3” од другата страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- Терапија на хипертензија.
- Долготрајна терапија на стабилна ангина пекторис.
- Дополнителна терапија за третман на симптоматска конгестивна срцева слабост за намалување на морбидитетот и зголемување на благосостојбата на пациентот

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Хипертензија

Се препорачува дозирање еднаш дневно.

Возрасни

Препорачаната почетна доза е 12.5 mg еднаш дневно, првите два дена. Потоа се препорачува доза од 25 mg еднаш дневно. И покрај тоа што оваа доза е соодветна за повеќето пациенти, доколку е потребно дозата може да се титрира до препорачаната максимална дневна доза од 50mg, еднаш дневно или поделено на две дози.



Титрирањето на дозата треба да се прави на интервал од најмалку две недели.

Постари пациенти

Почетната доза е 12.5 mg на ден. Ова обезбедува задоволителна контрола кај некои пациенти. Доколку одговорот на терапијата не е задоволителен, дозата може да се титрира до препорачаната максимална доза од 50 mg еднаш дневно или поделено на две дози.

Стабилна ангина пекторис

Возрасни

Препорачаната доза за иницирање на терапијата е 12,5 mg два пати дневно во првите два дена. Потоа, препорачаната доза е 25 mg два пати дневно. Доколку е потребно, дозата може да се титрира до 50 mg два пати дневно.

Титрирањето на дозата треба да се прави на интервал од најмалку две недели.

Постари

Максималната препорачана дневна доза е 50 mg дадена на поделени дози.

Симптоматска конгестивна срцева слабост

Дозата мора да се титрира според индивидуалните барања и да се следи за време на титрацијата до максималната доза.

За пациентите коишто примаат диуретици и/или дигоксин и/или АКЕ инхибитори, дозирањето на овие други лекови треба да се стабилизира пред почетокот на третманот со карведилол.

Возрасни

Препорачаната доза за почеток на терапијата е 3,125 mg два пати дневно во текот на две недели. Доколку оваа доза се толерира, дозата треба да се зголемува последователно, на интервали од најмалку две недели, до 6,25 mg два пати дневно, проследено со 12,5 mg два пати дневно и потоа 25 mg два пати дневно. Дозирањето треба да се зголеми до највисокото ниво што го толерира пациентот.

Максималната препорачана дневна доза е 25 mg дадена два пати дневно кај сите пациенти со тешка конгестивна срцева слабост (CHF) и кај пациенти со блага до умерена CHF со телесна тежина помала од 85 kg (187 lbs) и 50 mg два пати на ден кај пациенти со лесна или умерена CHF со тежина поголема од 85 kg.

Пред секое зголемување на дозата, лекарот треба да го процени пациентот во однос на симптоми на влошување на срцева слабост или вазодилатација. Транзиторното влошување на срцевата слабост, вазодилатацијата или задршката на течности може да се третираат со зголемени дози на диуретици или АКЕ инхибитори или со модифицирање или привремено прекинување на третманот со карведилол. Под овие околности, дозата на карведилол не треба да се зголемува додека не се стабилизираат симптомите на влошување на срцевата слабост или вазодилатација.

Ако третманот со карведилол се прекине подолго од една недела, терапијата треба да се започне со пониско ниво на дозата два пати дневно и да се титрира во согласност со горенаведената препорака за дозирање.

Постари

Исто како и кај возрасни.

Посебни упатства за дозирање

Како и кај другите бета-блокатори, а особено кај срцевите пациенти, повлекувањето на третманот со карведилол треба да се прави постепено на неделни интервали. Ова е особено важно во случај на пациенти со истовремена коронарна срцева болест (погледнете во точка 4.4).

Пациенти со ренално оштетување



Фармакокинетските податоци и клиничките студии кај пациенти со бубрежно оштетување (вклучувајќи бубрежна инсуфициенција) сугерираат дека не е потребно прилагодување на дозата при умерено до тешко ренално оштетување (погледнете во точка 4.4 и 5.2).

Пациенти со умерено хепатално оштетување
Може да биде потребно прилагодување на дозата.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста кај деца и адолесценти (на возраст под 18 години) не се утврдени (погледнете во точка 5.1).

Начин на администрација

Таблетите Карведилол се наменети само за перорална употреба. Таблетите треба да се земаат со течност. За пациентите со конгестивна срцева слабост (CHF) карведилол треба да се дава со храна за да се забави стапката на апсорпција и да се намали инциденцата на ортостатски дејства.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од екципиентите.
- Нестабилна срцева слабост или декомпензирана срцева слабост.
- Клинички манифестна хепатална дисфункција.
- AV срцев блок од 2 или 3 степен (освен ако е поставен пејсмејкер).
- Тешка брадикардија (< 50 отчукувања во минута).
- Sick sinus синдром (вклучувајќи сино-атријален блок).
- Тешка хипотензија (систолен крвен притисок < 85 mmHg).
- Кардиоген шок.
- Историја на бронхоспазам или астма.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Хронична конгестивна срцева слабост

Кај пациенти со конгестивна срцева слабост, при зголемување на дозата на карведилол може да настане влошување на срцевата слабост или ретенција на течности. Доколку се појават вакви симптоми, треба да се зголеми дозата на диуретикот и дозата на карведилол не треба да се зголемува се додека не се воспостави клиничка стабилност. Повремено, може да има потреба од намалување на дозата на карведилол или во ретки случаи привремен прекин на терапијата. Ваквите епизоди не спречуваат последователно успешно титрирање на карведилолот.

Потребна е претпазливост при употреба на карведилолот во комбинација со гликозиди на дигиталис затоа што и двата лека можат да ја успорат A-V спроводливоста.

Ренална функција при конгестивна срцева слабост

Реверзибилно влошување на реналната функција беше забележано при терапија со карведилол кај пациенти со хронична срцева слабост со низок крвен притисок (систолен крвен притисок < 100 mmHg), исхемична срцева болест и дифузна васкуларна болест и/или постоечка ренална инсуфициенција.

Лево вентрикуларна дисфункција по акутен миокарден инфаркт

Пред започнување на терапијата со карведилол, пациентите со лево вентрикуларна дисфункција по акутен миокарден инфаркт мора да бидат хемодинамски стабилни и да примале АКЕ инхибитор барем во последните 48 часа и дозата на АКЕ инхибиторот треба да биде стабилна најмалку во последните 24 часа.



Хронична опструктивна пулмонална болест

Потребна е претпазливост при употреба на карведилол кај пациенти со хронична опструктивна пулмонална болест (COPD) со бронхоспастична компонента кои не примаат лекови перорално или по пат на инхалација и треба да се употребува само кога потенцијалната корист го надминува можниот ризик.

Кај пациентите со склоност кон бронхоспазам, како резултат на можното зголемување на отпорот на дишните патишта може да се појави респираторен дистрес. Кога кај овие пациенти се препишува карведилол, тие треба внимателно да се следат за време на почетокот на терапијата и при зголемување на дозата на карведилол и доколку се појави бронхијална опструкција за време на терапијата дозата на карведилол треба да се намали.

Дијабетес

Потребно е внимание при администрација на карведилол кај пациенти со дијабетес мелитус затоа што раните знаци на акутна хипогликемија може да бидат маскирани или ублажени. Кај пациенти со дијабетес и со срцева слабост, употребата на карведилол може да биде поврзана со влошување на контролата на глукоза во крвта.

Периферна васкуларна болест и феномен на Рејно

Потребна е претпазливост при употреба на карведилол кај пациенти со периферна васкуларна болест (на пр. феномен на Рејно) затоа што бета-блокаторите можат да ги забрзаат или влошат симптомите на артериска инсуфициенција.

Тиротоксикоза

Карведилол може да ги прикрие симптомите на тиротоксикоза.

Брадикардија

Карведилолот може да предизвика брадикардија. Доколку пулсот на пациентот се намали на помалку од 55 отчукувања во минута, дозата на карведилол треба да се намали.

Ризик од анафилактичка реакција: Додека земаат бета-блокатори, пациентите со историја на тешка анафилактичка реакција на различни алергени може да бидат пореактивни на повторени предизвикувања, случајни, дијагностички или терапевтски. Таквите пациенти може да не реагираат на вообичаените дози на епинефрин што се користат за лекување на алергиска реакција.

Хиперсензитивност

Потребно е внимание при администрација на карведилол кај пациенти со историја на сериозни хиперсензитивни реакции и кај оние на терапија за десензитизација затоа што бета-блокаторите можат да ја зголемат осетливоста на алергени и сериозноста на анафилактичните реакции.

Тешки кожни реакции (SCARs)

Многу ретки случаи на тешки кожни реакции, како токсична епидермална некролиза (TEN) и Stevens-Johnson синдром (SJS) биле пријавени при терапија со карведилол. (погледнете во точка 4.8) Третманот со карведилол треба трајно да се прекине кај пациенти кои доживеале тешки кожни несакани реакции чијашто појава можеби се должи на карведилол.

Псоријаза

Кај пациенти со историја на псоријаза асоцирана со терапија со бета-блокатори, карведилол треба да се дава само по проценка на односот ризик-корист.

Интеракции со други лекови

Постојат голем број на важни фармакокинетски и фармакодинамски интеракции со други лекови (на пр., дигоксин, циклоспорин, рифампицин, анестетички лекови, антиаритмични лекови. погледнете во точка 4.5).



Феохромоцитом

Кај пациентите со феохромоцитом, треба да се започне терапија со алфа-блокатор пред да се употреби некој од бета-блокаторите. Иако карведилолот има и алфа-блокаторно и бета-блокаторно фармаколошко дејство, нема искуство за употреба на карведилол при оваа состојба. Затоа, потребна е претпазливост при администрација на карведилол кај пациенти за кои постои сомнеж дека имаат феохромоцитом.

Принцметалова варијантна ангина

Лековите со неселективно бета-блокаторно дејство може да предизвикаат градна болка кај пациентите со Принцметалова варијантна ангина. Нема клиничко искуство за употреба на карведилол кај овие пациенти иако алфа-блокаторното дејство на карведилолот може да ги спречи ваквите симптоми. Сепак, потребна е претпазливост при администрација на карведилол кај пациенти за кои постои сомнеж дека имаат Принцметалова варијантна ангина.

Контактни леќи

На лицата кои носат контактни леќи треба да им се каже дека е можно намалено лачење на солзи.

Синдром на повлекување од терапија

Терапијата со карведилол не треба одеднаш да се прекинува, особено кај пациентите со исхемична срцева болест. Терапијата со карведилол треба постепено да се прекинува (во период од 2 недели).

Посебни информации за некои од помошните супстанции

Таблетите Кориол содржат сахароза и лактоза. Пациентите со ретки наследни болести на интолеранција на фруктоза или галактоза, Ларр лактаза дефициенција, глукозно-галактозна малапсорпција или дефициенција на сахараза-изомалтаза, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Фармакокинетски интеракции

Ефекти на карведилол врз фармакокинетиката на други лекови

Карведилолот е супстрат, како и инхибитор на Р-гликопротеинот. Затоа, биорасположивоста на лековите кои се транспортираат преку Р-гликопротеинот може да се зголеми при истовремена администрација на карведилол. Дополнително на тоа, индукторите или инхибиторите на Р-гликопротеин може да ја модифицираат биорасположивоста на карведилол.

Дигоксин: Концентрацијата на дигоксин во плазмата се зголемува за приближно 15% при истовремена администрација на дигоксин и карведилол. И двата лека ја инхибират AV спроводливоста. Се препорачува зголемено следење на нивото на дигоксин во крвта при започнување, прилагодување или прекин на терапијата со карведилол (погледнете во точка 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост). Карведилол немал ефект врз дигоксин администриран интравенски.

Циклоспорин и такролимус: Две студии кај пациенти со трансплантација на бубрег и срце кои примаа перорално циклоспорин покажаа зголемување на концентрациите на циклоспорин во плазмата по започнување на терапијата со карведилол. Кај приближно 30% од пациентите, дозата на циклоспоринот мораше да биде намалена со цел да се одржи концентрацијата на циклоспоринот во рамките на терапевтскиот опсег, додека кај останатите не беше потребно прилагодување. Во просек, дозата на циклоспоринот мораше да биде намалена за приближно



20%. Поради големата варијабилност на концентрациите на циклоспорин помеѓу различни индивидуи, се препорачува внимателно следење на концентрацијата на циклоспорин по започнување на терапијата со карведилол и соодветно прилагодување на дозата на циклоспорин. Во случај на интравенска администрација на циклоспорин, не се очекува интеракција со карведилол. Покрај тоа, постојат докази дека CYP3A4 е вклучен во метаболизмот на карведилол. Поради тоа што такролимусот е супстрат на Р-гликопротеин и CYP3A4, неговата фармакокинетика може да биде под влијание на карведилол преку овие механизми на интеракција.

Ефекти на други лекови врз фармакокинетиката на карведилол

Инхибиторите, како и индукторите на CYP2D6 и CYP2C9 можат стереоселективно да го модифицираат системскиот и/или пресистемскиот метаболизам на карведилол, што доведува до зголемени или намалени плазматски концентрации на R и S-карведилол. Некои примери забележани кај пациенти или кај здрави испитаници се наведени подолу, но листата не е целосна.

Рифампицин: Во една студија кај 12 здрави испитаници, администрацијата на рифампицин ги намалила нивоата на карведилол во плазмата за околу 70%, најверојатно со помош на индукција на Р-гликопротеин што доведува до намалување на интестиналната апсорпција на карведилол.

Циметидин ја зголемува AUC за приближно 30%, но не предизвикува промена на C_{max} . Пациентите кои примаат индуктори (на пр. рифампицин) или инхибитори (на пр. циметидин) на мешани функционални оксидази треба внимателно да се следат за време на истовремениот третман со карведилол.

Сепак, врз основа на релативно малиот ефект на циметидин врз нивоата на карведилол, веројатноста за било каква клинички значајна интеракција е минимална.

Амиодарон: Во една *in vitro* студија со микросоми на човечки црн дроб било утврдено дека амиодарон и дезетиламиодарон ја инхибираат оксидацијата на R и S-карведилол. Ниската концентрација на R и S-карведилол била значително зголемена за 2,2 пати кај пациенти со срцева слабост кои истовремено примале карведилол и амиодарон во споредба со пациентите кои примале монотерапија со карведилол. Ефектот врз S-карведилол се припишува на дезетиламиодарон, метаболит на амиодарон, кој е силен инхибитор на CYP2C9. Се препорачува следење на активноста на β -блокадата кај пациенти третирани со комбинација на карведилол и амиодарон.

Флуоксетин и пароксетин: Во една рандомизирана, вкрстена студија кај 10 пациенти со срцева слабост, истовремената администрација на флуоксетин, силен инхибитор на CYP2D6, резултираше со стереоселективна инхибиција на метаболизмот на карведилол со 77% зголемување на просечната AUC вредност на R(+) енантиомерот. Сепак, не беше забележана разлика во несаканите дејства, крвниот притисок или бројот на срцеви отчукувања помеѓу двете групи. Ефектот на единечна доза пароксетин, силен CYP2D6 инхибитор, врз фармакокинетиката на карведилол бил испитуван кај 12 здрави испитаници по единечна перорална администрација. И покрај значителното зголемување на изложеноста на R и S-карведилол, не биле забележани клинички ефекти кај овие здрави испитаници.

Алкохол: Се покажа дека внесот на алкохол има акутни хипотензивни дејства коишто може да го зголемат намалувањето на крвниот притисок предизвикано од карведилол. Поради тоа што карведилолот е растворлив во етанол, присуството на алкохол може да влијае на брзината и/или степенот на интестинална апсорпција на карведилол. Исто така, карведилол делумно се метаболизира со CYP2E1, ензим за којшто се знае дека е индуциран и инхибиран од алкохолот.

Сок од грејпфрут: Консумацијата на единечна доза од 300 ml сок од грејпфрут резултира со 1,2-кратно зголемување на AUC на карведилол во споредба со водата. Иако клиничката важност не е јасна, пациентите треба да избегнуваат истовремен внес на сок од грејпфрут барем додека не се воспостави стабилна врска помеѓу дозата и одговорот.



Фармакодинамски интеракции

Инсулин или перорални хипогликемици: Лековите со β -блокаторни својства може да го зголемат дејството на инсулин и на пероралните хипогликемици за намалување на шеќерот во крвта. Знаците на хипогликемија можат да бидат маскирани или ублажени (особено тахикардијата). Затоа, кај пациентите кои земаат инсулин или перорални хипогликемици, се препорачува редовно следење на глукозата во крвта.

Лекови кои го намалуваат нивото на катехоламинот: Потребно е внимателно следење на пациентите кои истовремено земаат лекови со β -блокаторни својства и некој лек кој може да го намали нивото на катехоламинот (како ресерпин и инхибитори на моноамино оксидаза), поради можна појава на знаци на хипотензија и/или тешка брадикардија.

Дигоксин: Комбинираната употреба на бета-блокатори и дигоксин може да доведе до адитивна пролонгација на атриовентрикуларното (AV) време на спроводливост.

Недихидропиридински блокатори на калциумови канали, амиодарон или други антиаритмици: Комбинираната употреба на недихидропиридински блокатори на калциумови канали, амиодарон или други антиаритмици со карведилол може да го зголеми ризикот од нарушувања на AV спроводливоста (погледнете во точка 4.4). Изолирани случаи на нарушување на спроводливоста (ретко со хемодинамска компромитација) биле забележани кога карведилол се администрирал истовремено со дилтиазем. Како и со другите агенсии со бета-блокачки својства, доколку карведилол треба да се администрира перорално со недихидропиридински блокатори на калциумови канали од типот на верапамил или дилтиазем, амиодарон или други антиаритмици, се препорачува следење на ЕКГ и крвниот притисок.

Клонидин: Истовремената администрација на клонидин со лекови со бета-блокаторни својства може да ги потенцира дејствата на намалување на крвниот притисок и бројот на срцеви отчукувања. При прекин на истовремената терапија со лекови со бета-блокаторни својства и клонидин, бета-блокаторот треба прв да се прекине (постепено). Потоа, може да се прекине терапијата со клонидин преку постепено намалување на дозата (во тек на неколку дена).

Антихипертензиви: Како што е случај и со другите лекови со бета-блокачно дејство, карведилолот може да го потенцира дејството на истовремено администрираните лекови кои имаат антихипертензивно дејство (како α_1 -рецепторните антагонисти) или хипотензијата е дел од нивниот профил на несакани дејства.

Анестетици: За време на општа анестезија, потребно е посебно да се внимава на синергистичните негативни инотропни и хипотензивни дејства на карведилолот и анестетикот.

НСАИЛ: Истовремената употреба на нестероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ) и бета-адренергични блокатори може да доведе до зголемување на крвниот притисок и помала контрола на крвниот притисок.

Бета-агонистични бронходилататори: Некардиоселективните бета-блокатори се спротиставуваат на бронходилататорните дејства на бета-агонистичните бронходилататори. Се препорачува внимателно следење на пациентите.

4.6 Бременост и лактација

Бременост

Податоците за употребата на карведилол кај бремени жени се ограничени.



Студиите кај животни демонстрираат дејства врз бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето, репродуктивната токсичност и постнаталниот развој (погледнете во точка 5.3). Не е познат потенцијалниот ризик за луѓето.

Лекот Кориол треба да се употребува за време на бременоста само кога е навистина неопходно и кога потенцијалната корист за мајката го оправдува можниот ризик за фетусот.

Бета-блокаторите ја намалуваат плаценталната перфузија што може да доведе до интраутерина фетална смрт и предвремено породување. Дополнително на тоа, може да се појават и несакани дејства (особено хипогликемија и брадикардија) кај фетусот и новороденчето. Постои зголемен ризик за кардијални и пулмонални компликации кај новороденчето во постнаталниот период. Студиите на животни не утврдија докази за тератогеност на карведилолот (погледнете во точка 5.3).

Лактација

Студиите на животни покажаа дека карведилолот или неговите метаболити се излачуваат во млекото. Не е познато дали карведилолот се излачува во мајчиното млеко кај луѓето. Затоа, не се препорачува доење за време на терапијата со Кориол.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не се спроведени студии за испитување на влијанието на лекот врз способноста за возење и ракување со машини.

Поради различните реакции кои се јавуваат кај поединечни пациенти (како зашеметеност, замор), може да се наруши нивната способност за возење, ракување со машини или изведба на задачи за кои е потребно постојано внимание. Ова е од особено значење на почеток на терапијата или при зголемување на дозата, при промена на терапијата или доколку заедно со лекот Кориол истовремено се консумира алкохол.

4.8 Несакани дејства

(а) Заклучок за безбедносниот профил

Честотата на несаканите дејства не зависи од дозата, со исклучок на: вртоглавица, зашеметеност, абнормален вид и брадикардија.

(б) Листа на несакани дејства

Ризикот за појава на несакани дејства поврзани со карведилол е сличен при сите индикации. Исклучоците се опишани во потточка (в).

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со карведилол се класифицирани во следните групи по редослед на честота:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$),
- многу ретки ($< 1/10.000$),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Инфекции и инфестации

- Чести: бронхитис, пневмонија, инфекции на горно-респираторниот тракт, инфекции на уринарниот тракт.

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

- Чести: анемија.
- Ретки: тромбцитопенија.
- Многу ретки: леукопенија.



Нарушувања на имунолошкиот систем

- Многу ретки: хиперсензитивност (алергиска реакција).

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

- Чести: зголемување на телесната тежина, хиперхолестеролемија, нарушена контрола на глукозата во крвта (хипергликемија, хипогликемија) кај пациенти со претходно постоечки дијабетес.

Психијатриски нарушувања

- Чести: депресија, депресивно расположение.
- Помалку чести: нарушено спиење.

Нарушувања на нервниот систем

- Многу чести: зашеметеност, главоболка.
- Чести: пресинкопа, синкопа,
- Помалку чести: парестезија.

Нарушувања на очите

- Чести: нарушувања на видот, намалено солзење (суво око), иритација на очите.

Кардијални нарушувања

- Многу чести: срцева слабост.
- Чести: брадикардија, едем, хиперволемија, прекумерно задржување на течности.
- Помалку чести: атриовентрикуларен блок, ангина пекторис.

Васкуларни нарушувања

- Многу чести: хипотензија.
- Чести: ортостатска хипотензија, пореметувања во периферната циркулација (ладни екстремитети, периферна васкуларна болест, егзацербација на интермитентна клаудикација и Raynaud феномен).

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

- Чести: диспнеа, пулмонален едем, астма кај предиспонирани пациенти.
- Ретки: назална конгестија.

Гастроинтестинални нарушувања

- Чести: гадење, дијареја, повраќање, диспепсија, абдоминална болка.

Хепатобилијарни нарушувања

- Многу ретки: покачување на аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминокиселинотрансфераза (AST) и гама-глутамилтрансфераза (GGT).

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

- Помалку чести: кожни реакции (како алергиски егзантем, дерматитис, уртикарија, пруритус, псоријатични лезии и лезии слични на lichen-planus), алопеција.
- Многу ретки: тешки кожни несакани реакции (како Erythema multiforme, Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза).

Мускулно-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво

- Чести: болка во екстремитетите.

Ренални и уринарни нарушувања

- Чести: ренална слабост и абнормалности на реналната функција кај пациенти со дифузно васкуларно заболување и/или постоечка ренална инсуфициенција, нарушено уринирање.



- Многу ретки: уринарна инконтиненција кај жени.

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

- Помалку чести: еректилна дисфункција.

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација

- Многу чести: астенија (вклучувајќи замор).
- Чести: болка.

(в) Опис на индивидуални несакани дејства

Фреквенцијата на несаканите реакции не е дозно зависна, со исклучок на зашеметеност, абнормален вид и брадикардија. Несаканите дејства како што се: зашеметеност, главоболка и астенија вообичаено се благи и поверојатно се појавуваат на почетокот на терапијата.

Кај пациентите со конгестивна срцева слабост, за време на зголемување на дозата на карведилол може да настане влошување на срцевата слабост и ретенција на течност (погледнете во точка 4.4).

Срцевата слабост е често забележано несакано дејство и кај пациентите од плацебо групата и кај оние третирани со карведилол (14,5% и 15,4% соодветно, кај пациенти со лево вентрикуларна дисфункција по акутен миокарден инфаркт).

Кај пациентите со хронична срцева слабост со низок крвен притисок, исхемична срцева болест и дифузно васкуларно заболување и/или постоечка ренална инсуфициенција, беше забележано реверзибилно влошување на реналната функција при терапија со карведилол (погледнете во точка 4.4).

Следниве несакани дејства се идентификувани за време на постмаркетиншката употреба на карведилол. Поради тоа што овие настани се пријавени од страна на популација со неизвесна големина, не е секогаш можно со сигурност да се процени нивната фреквенција и/или да се воспостави причинско-последична врска со изложеноста на лекот:

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Како група на лекови, бета-адренергичните рецепторни блокатори може да предизвикаат латентниот дијабетес да се манифестира, манифестираниот дијабетес да се влоши и да се инхибира механизмот на регулацијата на нивото на глукоза во крвта.

Психијатриски нарушувања

Карведилол може да предизвика халуцинации.

Кардијални нарушувања

Кај predisponирани пациенти може да се појави синусен застој (на пр. постари пациенти или пациенти со веќе постоечка брадикардија, дисфункција на синусните јазли или атриовентрикуларен блок).

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Тешки кожни несакани реакции (Токсична епидермална некролиза, Стивенс-Џонсонов синдром (погледнете во точка 4.4).

Хиперхидроза.

Ренални и уринарни нарушувања

Карведилолот може да предизвика уринарна инконтиненција кај жени, која се повлекува по прекин на терапијата.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од клучна важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот.



Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми и знаци

Предозирањето претежно може да предизвика хипотензија, брадикардија, срцева слабост, кардиоген шок, синусен застој и срцев арест. Исто така, може да настанат респираторни проблеми, бронхоспазам, повраќање, нарушување на свеста и генерализирани напади.

Третман

Дополнително на општиот супортивен третман, виталните параметри мора да се мониторираат и да се корегираат, ако е потребно, во услови на интензивна нега.

Доколку се појави тешка брадикардија, може да се даде атропин. Заради поддршка на вентрикуларната функција, се препорачува интравенско давање на глутагон или симпатомиметици (добутамин, исопреналин). Доколку е потребно позитивно инотропно дејство, треба да се земат во предвид инхибитори на фосфодиестеразата (PDE). Доколку во профилот на интоксикација доминира периферна вазодилатација, треба да се администрира нореpineфрин или норадреналин со внимателно следење на циркулацијата. Доколку се појави брадикардија резистентна на лекови, потребна е терапија со пејсмејкер.

При бронхоспазам, треба да се дадат бета-симпатомиметици (во облик на аеросоли или интравенски) или може да се администрира аминофилин со бавно инјектирање или инфузија. Доколку се појават напади, се препорачува бавна интравенска инјекција на дијакепам или клонидипам.

Во случаи на тешко предозирање со симптоми на шок, супортивниот третман како што е опишан погоре треба да се продолжи доволно долго време, односно додека не се стабилизира состојбата на пациентот, затоа што може да се очекува продолжен полу-живот на елиминација и редистрибуција на карведилолот од подлабоките регии во организмот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Механизам на дејство

Фармакотерапевтска група: Алфа и бета блокатори, АТЦ код: C07AG02.

Карведилол е рацемат од два стереоизомери. Откриено е дека и двата енантиомери имаат алфа-адренергична блокирачка активност кај животинските модели. Блокадата на бета-адренергичните рецептори е поврзана со S-енантиомерот и неселективните бета1- и бета2-адренорецептори, додека двата енантиомери ги имаат истите блокирачки својства специфични за алфа1-адренергичните рецептори. Карведилол нема интринзична симпатомиметичка активност (ISA). Како и пропранололот, има својства на стабилизирање на мембраната.

Фармакодинамски ефекти

Карведилол е вазодилаторен неселективен бета-блокатор кој го намалува периферниот васкуларен отпор со селективна блокада на алфа1-рецепторот и го супресира системот на ренин-ангиотензин преку неселективна бета-блокада. Ренинската активност во плазмата е намалена, а задржувањето на течности е ретко. Го ублажува зголемувањето на крвниот притисок индуцирано од фенилефрин, агонист на алфа1-адренорецепторот, но не и индуцирано од страна на ангиотензин II. Активноста на блокирање на калциумовите канали на карведилол може да го зголеми протокот на крв во одредени васкуларни корита, како што е кожната циркулација.

Карведилол има заштитни ефекти врз органите, што веројатно се должи барем делумно на дополнителните својства вон неговото дејство на блокада на адренергичните рецептори. Има



потентни антиоксидантни својства поврзани со двата енантиомери, ги чисти реактивните радикали на кислород и има антипролиферативно дејство врз човечките васкуларни мазни мускулни клетки.

Клиничка ефикасност и безбедност

Клиничките студии покажале дека рамнотежата на вазодилатација и бета-блокада обезбедени од карведилол доведува до следните ефекти:

Хипертензија

Кај хипертензивните пациенти, намалувањето на крвниот притисок не е поврзано со истовремено зголемување на периферниот отпор, како што е забележано со чистите бета-блокатори. Срцевиот ритам е малку забавен. Ударниот волумен останува непроменет. Бубрежниот проток на крв и бубрежната функција остануваат нормални. Се покажа дека карведилол го одржува ударниот волумен и го намалува вкупниот периферен отпор, без да го загрози снабдувањето со крв до различни органи и васкуларни корита, на пр. бубрезите, скелетните мускули, подлактиците, нозете, кожата, мозокот или каротидната артерија. Има намалена инциденца на студени екстремитети и рана појава на замор при физичка активност.

Хипертензивни пациенти со бубрежно оштетување

Неколку отворени студии покажаа дека карведилол е ефикасен агенс кај пациенти со ренална хипертензија. Истото важи и за пациентите со хронична ренална инсуфициенција или оние на хемодијализа или по бубрежна трансплантација. Карведилол предизвикува постепено намалување на крвниот притисок и во деновите на дијализа и во деновите без дијализа, а ефектите на намалување на крвниот притисок се споредливи со оние што се забележани кај пациенти со нормална бубрежна функција.

Стабилна ангина пекторис

Кај пациенти со стабилна ангина, карведилол покажал антиисхемични (подобро вкупно време на вежбање, време до депресија на ST сегментот од 1 mm и време до ангина) и анти-ангинални својства коишто биле одржани за време на долготрајниот третман. Акутните хемодинамски студии покажаа дека карведилол значително ја намалува миокардната потреба од кислород и прекумерната симпатетична активност, а го намалува и срцевото предоптоварување (притисокот на пулмоналната артерија и на пулмоналниот капиларен притисок) и пост-оптоварувањето (вкупниот периферен отпор) со последователно подобрување на лево-вентрикуларната систолна и дијастолна функција без суштински промени во срцевиот минутен волумен.

Карведилол нема негативно влијание врз метаболните фактори на ризик за коронарна срцева болест. Не го нарушува нормалниот серумски липиден профил и кај хипертензивните пациенти со дислипидемија биле забележани поволни ефекти врз серумските липиди по шест месеци перорална терапија.

Во две студии, карведилол 25 mg b.i.d. бил споредуван со други анти-ангинални лекови со препознатлива вредност кај пациенти со хронична стабилна ангина при напор. Дозните режими кои биле избрани се оние што се широко користени во клиничката пракса. И двете испитувања имаа двојно слеп дизајн со паралелни групи. Примарната цел била вкупното време на вежбање (TET).

Извештај бр.:	Контрола (доза)	Број на пациенти на карведилол/компараторен лек	Времетраење на третманот
060	Верапамил (120 mg t.i.d.)	126/122	12 недели
061	ISDN s.r. (40 mg b.i.d.)	93/94	12 недели

ISDN = изосорбид динитрат

Резултатите од двете испитувања јасно покажаа дека за TET при најниските нивоа на лекот во крвта по 12 недели на терапија немало статистички значајна разлика помеѓу третираните групи.



Сепак, соодносите на ризик добиени од моделот на пропорционалните опасности на Кокс покажаа тренд во корист на карведилол, што покажува дека во просек карведилолот бил 114% ефикасен како верапамил (90% CI: 85-152%) и 134% ефикасен како ISDN (90 % CI: 96-185%). Ова исто така важи и за времето до ангина (TTA) и депресијата на ST-сегментот (TST) на крај на дозниот интервал. Зголемувањето на TET било околу 50 секунди за сите групи; Подобрувањата за TTA и TST биле околу 30 секунди, што е клинички релевантно.

Во студијата 060, мерењата на податоците од мониторингот со 48-часовен Холтер покажаа намалување на бројот и времетраењето на депресији на ST-сегментот (тивка миокардна исхемија) во двете третирани групи. Карведилол, исто така, ги намалил предвремените атријални и вентрикуларни контракции (PAC, PVC), парови и серии.

Хронична срцева слабост

Карведилол значително ја намалува смртноста и хоспитализацијата и ги подобрува симптомите и функцијата на левата комора кај пациенти со исхемична или неисхемична хронична срцева слабост. Ефектот на карведилол е зависен од дозата.

Пациенти со хронична срцева слабост со бубрежно оштетување

Карведилол го намалува морбидитетот и морталитетот кај пациентите на дијализа со дилатирана кардиомиопатија, како и смртноста поради сите причини, смртноста поради кардиоваскуларниот систем и смртноста поради срцева слабост или првата хоспитализација кај пациенти со срцева слабост со лесна до умерена хронична бубрежна болест, што не е зависна од дијализа. Мета-анализата на плацебо контролираните клинички испитувања, вклучувајќи голем број на пациенти (> 4000) со лесна до умерена хронична бубрежна болест, поддржува третман со карведилол на пациенти со лево вентрикуларна дисфункција со или без симптоматска срцева слабост за да се намалат стапките на сите причини за смртност како и настаните поврзани со срцева слабост.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на карведилол кај деца и адолесценти не е утврдена поради ограничениот број и големина на студиите. Достапните студии се фокусираат на третманот на педијатриска срцева слабост која се разликува од болеста кај возрасните во однос на карактеристиките и етиологијата. Поради малиот број на учесници во споредба со студиите кај возрасните и општиот недостаток на оптимален режим за дозирање кај деца и адолесценти, достапните податоци не се доволни за да се утврди безбедносен педијатриски профил за карведилол.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

По перорална администрација на капсула од 25 mg на здрави испитаници, карведилол брзо се апсорбира со максимална концентрација во плазмата C_{max} од 21 $\mu\text{g/L}$ што се постигнува по приближно 1,5 час (t_{max}). Вредностите на C_{max} се линеарно поврзани со дозата. По перорална администрација, карведилол подлежи на екстензивен метаболизам на прв премин што резултира со апсолутна биорасположивост од околу 25% кај здрави машки испитаници. Карведилол е рацемат и се чини дека S-(-)-енантиомерот се метаболизира побрзо од R-(+)-енантиомерот, покажувајќи апсолутна перорална биорасположивост од 15% во споредба со 31% за R-(+)-енантиомерот. Максималната плазматска концентрација на R-карведилол е приближно 2 пати повисока од онаа на S-карведилол.

In vitro студиите покажаа дека карведилол е супстрат на ефлуксниот транспортер P-гликопротеин. Улогата на P-гликопротеинот во диспозицијата на карведилол била исто така потврдена *in vivo* кај здрави испитаници.

Кај пациенти со бавна хидроксилација на дебризокин, концентрациите на карведилол во плазмата се зголемиле до 2-3 пати во споредба со брзите метаболити на дебризокин.

Храната не влијае на биорасположивоста, времето на задржување или максималната серумска концентрација, иако времето до постигнување на максимална концентрација во плазмата е одложено.



Дистрибуција

Карведилол е високо липофилен, покажувајќи врзување за плазматските протеини од приближно 95%. Волуменот на дистрибуција е помеѓу 1,5 и 2 l/kg и се зголемува кај пациенти со цироза на црниот дроб.

Биотрансформација

Кај луѓето, карведилолот интензивно се метаболизира во црниот дроб преку оксидација и конјугација до различни метаболити, кои главно се елиминираат во жолчката. Ентерохепаталната циркулација на матичната супстанција била прикажана кај животните.

Деметилацијата и хидроксилацијата во фенолниот прстен произведуваат три метаболити со активност на блокирање на бета-адренергичните рецептори. Врз основа на претклиничките студии, 4'-хидрокси-фенол метаболитот е за приближно 13 пати помокен од карведилол во однос на бета-блокадата. Во споредба со карведилол, трите активни метаболити покажуваат слаба вазодилатациона активност. Кај луѓето, концентрациите на трите активни метаболити се околу 10 пати помали од онаа на матичната супстанција. Два од хидрокси-карбазол метаболитите на карведилол се екстремно силни антиоксиданси, демонстрирајќи 30 до 80 пати поголема потентност од карведилол.

Фармакокинетските студии кај луѓето покажале дека оксидативниот метаболизам на карведилол е стереоселективен. Резултатите од една *in vitro* студија сугерираат дека различни изоензими на цитохром P450 може да бидат вклучени во процесите на оксидација и хидроксилација, вклучувајќи ги CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, како и CYP1A2.

Студиите кај здрави доброволци и кај пациенти покажале дека R-енантиомерот претежно се метаболизира од страна на CYP2D6. S-енантиомерот главно се метаболизира од страна на CYP2D6 и CYP2C9.

Генетски полиморфизам

Резултатите од клиничките фармакокинетски студии кај човечки испитаници покажале дека CYP2D6 игра голема улога во метаболизмот на R и на S-карведилол. Како последица на тоа, плазматските концентрации на R и S-карведилол се зголемуваат кај бавните метаболизатори на CYP2D6. Важноста на генотипот CYP2D6 во фармакокинетиката на R и S-карведилол била потврдена во популациските фармакокинетски студии, додека други студии не ја потврдиле оваа опсервација. Било заклучено дека генетскиот полиморфизам на CYP2D6 може да има ограничено клиничко значење.

Елиминација

По единечна перорална администрација на 50 mg карведилол, приближно 60% се излачува во жолчката и се елиминира со фецесот во форма на метаболити во рок од 11 дена. По единечна перорална доза, само околу 16% се излачува во урината во форма на карведилол или неговите метаболити. Уринарната екскреција на непроменетиот лек претставува помалку од 2%. По интравенска инфузија на доза од 12,5 mg кај здрави волонтери, плазматскиот клиренс на карведилол достигнува околу 600 ml/min, а полуживотот на елиминација околу 2,5 часа. Полуживотот на елиминација на капсулата од 50 mg забележан кај истите лица бил 6,5 часа што навистина одговара на полуживотот на апсорпција на капсулата. По перорална администрација, вкупниот телесен клиренс на S-карведилол е приближно два пати поголем од оној на R-карведилол. ж

Посебни популации

Постари

Возраста нема статистички значаен ефект врз фармакокинетиката на карведилол кај хипертензивни пациенти.

Педијатриска популација

Испитувањето кај педијатриската популација покажало дека клиренсот е прилагоден според тежината е значително поголем кај педијатриските пациенти во споредба со возрасните.



Хепатално оштетување

Во една студија кај пациенти со цироза на црниот дроб, биорасположивоста на карведилол била за четири пати поголема, а максималното ниво во плазмата пет пати повисоко и обемот на дистрибуција три пати поголем во споредба со здрави испитаници.

Ренално оштетување

Поради тоа што карведилолот првенствено се излачува преку фецесот, мала е веројатноста за значителна акумулација кај пациенти со бубрежно оштетување.

Кај пациенти со хипертензија и ренална инсуфициенција, областа под кривата на плазматска концентрација-време, полуживотот на елиминација и максималната концентрација во плазмата не се менуваат значително. Бубрежната екскреција на непроменетиот лек се намалува кај пациенти со бубрежна инсуфициенција; сепак промените во фармакокинетските параметри се мали.

Карведилол не се елиминира за време на дијализата бидејќи не ја преминува дијализната мембрана, веројатно поради неговиот висок степен на врзување за плазматските протеини.

Срцева слабост

Во една студија кај 24 јапонски пациенти со срцева слабост, клиренсот на R- и S-карведилол бил значително помал од претходно проценетиот кај здрави доброволци. Овие резултати сугерираат дека фармакокинетиката на R- и S-карведилол е значително изменета од срцевата слабост кај јапонските пациенти.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Претклиничките податоци не укажуваат на посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност на повторени дози, генотоксичност и канцероген потенцијал.

Нарушување на плодноста

Администрацијата на карведилол кај возрасни женки стаорци со токсични дози (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 пати MRHD) резултирала со нарушување на плодноста (слабо парење, помалку корпоралутеа и помалку импланти).

Тератогеност

Нема докази од студиите кај животни дека карведилол има некакви тератогени ефекти.

Ембриотоксичност

Ембриотоксичноста била забележана само по големи дози кај зајациите. Дозите > 60 mg/kg (> 30 пати поголеми од MRHD) предизвикале одложувања во физичкиот раст/развој на потомството. Имало ембриотоксичност (зголемена пост-имплантациска смртност), но немало малформации кај стаорци и зајаци при дози од 200 mg/kg и 75 mg/kg, соодветно (38 до 100 пати поголеми од MRHD). Релевантноста на овие наоди за луѓето не е јасна. Дополнително, студиите кај животни покажале дека карведилол ја преминува плацентарната бариера и затоа треба да се имаат предвид можните последици од алфа- и бета блокадата кај човечкиот фетус и новороденчето (исто така, погледнете во точка 4.6).

Накратко, ефектите во претклиничките студии биле забележани само при изложеност што се сметала за доволно поголема од максималната човечка изложеност што укажува на мала важност за клиничката употреба (погледнете во точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на еципиенси

сахароза



лактоза монохидрат
повидон
колоидна безводна силика
кросповидон
магнезиум стеарат (E572)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чуваат во оригиналното пакување.

6.5 Пакување

Блистер (Al фолија, Al фолија): 28 таблети од 6,25 mg (4 блистери со по 7 таблети), во кутија.
Блистер (Al фолија, Al фолија): 28 таблети од 12,5 mg (4 блистери со по 7 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Кориол таблети 6,25 mg: 11-5654/4
Кориол таблети 12,5 mg: 11-5655/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение:
Кориол таблети 6,25 mg: 01.07.2002
Кориол таблети 12,5 mg: 01.07.2002

Датум на последната обнова:
Кориол таблети 6,25 mg: 05.06.2018
Кориол таблети 12,5 mg: 05.06.2018

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

