

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Кориол таблети 3,125 mg
Кориол таблети 6,25 mg
Кориол таблети 12,5 mg
Кориол таблети 25 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg или 25 mg карведилол.

Екципиенси:

	Таблети од 3,125 mg	Таблети од 6,25 mg	Таблети од 12,5 mg	Таблети од 25 mg
Лактоза	71,61 mg	68,64 mg	137,28mg	80,75mg
Сахароза	5 mg	5 mg	10 mg	60 mg

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Таблети 3,125 mg: округли, благо биконвексни, бели по боја.

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.

Таблети 25 mg: округли, благо биконвексни, бели по боја, означени со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- Терапија на есенцијална хипертензија. Лекот Кориол може да се употребува како монотерапија или во комбинација со други антихипертензиви.
- Терапија на хронична стабилна ангина пекторис.
- Терапија на хронична срцева слабост.
- Терапија на лево вентрикуларна дисфункција по миокарден инфаркт (лево вентрикуларна ежекциона фракција $\leq 40\%$).

4.2 Дозирање и начин на употреба



1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Лекот Кориол треба да се зема по оброк за да се забави стапката на апсорпција и да се спречат ортостатски дејства. Дозирањето мора да биде индивидуално. Терапијата треба да се започне со ниски дози кои постепено треба да се зголемуваат до постигнување на оптимално клиничко дејство. По првата доза и по секое зголемување на дозата, 1 час по администрација, се препорачува мерење на крвниот притисок на пациентот при стојење за да се исклучи постоење на хипотензија.

Терапијата со Кориол треба постепено да се прекинува со намалување на дозите во период на 1 до 2 недели. Доколку третманот бил прекинат во период подолг од 2 недели, потребно е повторно да се започне со најниската доза.

Есенцијална хипертензија

Почетна доза на Кориол е 12,5 mg наутро, по појадок или 6,25 mg два пати дневно (наутро и навечер). По терапија од 7 до 14 дена или дури и по 2 дена, дозата треба да се зголеми до 25 mg наутро (1 таблета од 25 mg) или до 12,5 mg два пати дневно. По терапија од 14 дена, дозата може повторно да се зголеми до 25 mg два пати дневно.

Максимална доза на Кориол за терапија на хипертензија е 25 mg два пати дневно.

Препорачана почетна доза на Кориол за терапија на хипертензија кај пациенти со срцева слабост е 3,125 mg два пати дневно.

Хронична стабилна ангина пекторис

Почетна доза на Кориол е 12,5 mg два пати дневно, по оброк. По терапија од 7 до 14 дена или дури и по 2 дена, дозата треба да се зголеми до 25 mg два пати дневно.

Максимална доза на Кориол за терапија на хронична ангина пекторис е 25 mg два пати дневно.

Препорачана почетна доза на Кориол за терапија на ангина пекторис кај пациенти со срцева слабост е 3,125 mg два пати дневно.

Хронична срцева слабост

Кориол се препорачува за терапија на стабилна слаба, умерена и тешка хронична срцева слабост како дополнителна терапија на стандардните лекови како што се диуретици, АКЕ инхибитори или дигиталис. Може да се дава и на пациенти кои не поднесуваат АКЕ инхибитори. На пациентот може да му се даде Кориол само откако дозите на диуретикот, АКЕ инхибиторот и дигиталис ќе се избалансираат (доколку се администрирани).

Дозирањето мора да биде индивидуално. Пациентот мора да биде под внимателен медицински надзор во првите 2 до 3 часа по почетната доза и по зголемување на дозите и треба да се провери како пациентот го поднесува лекот. Доколку бројот на срцеви отчукувања падне под 55 отчукувања во минута, дозата на Кориол треба да се намали. Доколку се појават симптоми на хипотензија, најнапред треба да се намали дозата на диуретикот или на АКЕ инхибиторот. Доколку овие мерки не се доволни, вообичаено е потребно да се намали дозата на Кориол.

На почетокот на терапијата со Кориол или по зголемување на дозата, може да настане минлива егзацербација на срцева слабост. Во таков случај, дозата на диуретикот треба да се зголеми. Понекогаш е потребно привремено да се намали дозата на Кориол или дури и да се прекине терапијата. Откако ќе се стабилизира клиничката состојба, терапијата со Кориол може повторно да продолжи или дозата да се зголеми.

Почетна доза е 3,125 mg два пати дневно. Доколку оваа доза добро се поднесува, таа може постепено (на интервали од 2 недели) да се зголеми до постигнување на оптималната доза. Следната доза е 6,25 mg два пати дневно, потоа 12,5 mg два пати дневно и крајно, 25 mg два пати дневно. Пациентот треба да ја зема највисоката доза која добро ја поднесува. Максимална препорачана доза е 25 mg два пати дневно. Кај пациенти со телесна тежина поголема од 85 kg, дозата може претпазливо да се зголемува до 50 mg два пати дневно.

Терапија на лево вентрикуларна дисфункција по акутен миокарден инфаркт





1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Препорачана почетна доза на Кориол е 6,25 mg два пати дневно. Доколку почетната доза добро се поднесува, дозата на Кориол може да се зголемува на интервали од 3 до 10 дена до 12,5 mg два пати дневно и потоа до 25 mg два пати дневно.

Кај пациентите кои не ја поднесуваат добро почетната доза, таа треба да се намали на 3,125 mg два пати дневно за 3 до 10 дена. Доколку оваа доза добро се поднесува, може постепено да се зголеми до постигнување на највисоката доза која пациентот ја поднесува. Максимална препорачана доза е 25 mg два пати дневно.

Постари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозирањето.

Деца

Не беше утврдена безбедноста и ефикасноста на Кориол кај пациенти до 18 годишна возраст.

Пациенти со хепатална инсуфициенција

Не се препорачува употреба на Кориол кај пациенти со тешка хепатална слабост.

Пациенти со ренална инсуфициенција

Не е потребно прилагодување на дозите кај пациенти со систолен крвен притисок над 100 mm Hg (погледнете во точка 4.4).

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

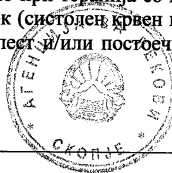
Хронична конгестивна срцева слабост

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



1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

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

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

Раупауд феномен

Потребна е претпазливост при употреба на карведилол кај пациенти со нарушувања на периферната циркулација (како Раупауд феномен) затоа што можно е влошување на симптомите.

Тиротоксикоза

Карведилол може да ги прикрие симптомите на тиротоксикоза.

Анестезија и голем оперативен зафат

Потребна е претпазливост кај пациенти кои подлежат на општа операција поради можните синергистични негативни инотропни дејства на карведилол и анестетиците.

Брадикардија

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

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.

Псоријаза

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

Истовремена употреба на блокатори на калциумови канали





1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Потребно е внимателно следење на ЕКГ и крвниот притисок кај пациенти кои примаат истовремена терапија со блокатори на калциумови канали како што се верапамил или дилтиазем или други антиаритмици.

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

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.

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

Дигоксин: Концентрацијата на дигоксин во плазмата се зголемува за приближно 15% при истовремена администрација на дигоксин и карведилол. 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).

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Рифампицин: Во една студија кај 12 здрави лица, администрацијата на рифампицин го намали нивото на карведилол во плазмата за приближно 70%, веројатно преку индукција на Р-гликопротеин што води до намалување на интестиналната апсорпција на карведилол.

Циметидинот ја зголемува AUC вредноста за приближно 30%, но не предизвикува промени на C_{max} . Потребно е внимателно следење на пациентите кои примаат индуктори (како рифампицин) или инхибитори (како циметидин) на различни видови на оксидоза ензими при истовремена терапија со карведилол.

Сепак, врз основа на релативно слабото влијание на циметидин врз нивото на карведилол, веројатноста за некоја клинички значајна интеракција е минимална.

Циклоспорин: 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.

Амиодарон: Кај пациентите со срцева слабост, амиодаронот го намали клиренсот на S-карведилол веројатно преку инхибиција на CYP2C9. Просечната концентрација на R-карведилолот во плазмата не беше променета. Поради тоа, постои можен ризик за зголемена β -блокада предизвикана од покачување на концентрацијата на S-карведилол во плазмата.

Флуоксетин: 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.

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.

Верапамил, дилтиазем, амиодарон или други антиаритмици: Во комбинација со карведилол можат да го зголемат ризикот за пореметувања на AV спроводливоста (погледнете во точка 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост).

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

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

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).

Блокатори на калциумови канали: При истовремена администрација на карведилол и дилтиазем, беа забележани изолирани случаи на нарушување на спроводливоста (ретко со хемодинамски компромис). Како што е случај и со другите лекови со бета-блокаторно дејство, доколку карведилолот треба да се администрира перорално со блокатори на калциумови канали како што се верапамил или дилтиазем, се препорачува следење на ЕКГ и крвниот притисок (погледнете во точка 4.4).

Антихипертензивни: Како што е случај и со другите лекови со бета-блокаторно дејство, карведилолот може да го потенцира дејството на истовремено администрираните лекови кои имаат антихипертензивно дејство (како алфа₁-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 не се доволни за утврдување на дејствата врз бременоста, ембрионалниот/феталниот развој 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 излучуваат во млекото. Не е познато дали карведилолот се излучува во мајчиното млеко кај луѓето. Затоа, не се препорачува доене 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.





1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

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 конзумира алкохол.

4.8 Несакани дејства

Заклучок за безбедносниот профил

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

Листа на несакани дејства

Ризикот за појава на несакани дејства поврзани со карведилол е сличен при сите индикации. Исклучоците се опишани на крајот на овој дел.

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: тромбоцитопенија.
- 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.
- Помалку чести: пресинкопа, синкопа, парестезија.

Нарушувања на очите

SmPCPIL051490_2	24.06.2014 – Updated: 15.07.2014	Page 8 of 13
-----------------	----------------------------------	--------------

CONFIDENTIAL

1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

- 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 предиспозирани пациенти.
- Ретки: назална конгестија.

Гастроинтестинални нарушувања

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

Хепатобилијарни нарушувања

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

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

- Помалку чести: кожни реакции (како алергиски егзантем, дерматитис, уртикарија, пруритус, псориајатични 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.

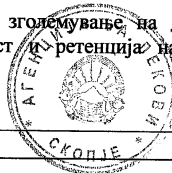
Оптички нарушувања и состојби на местото на администрација

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

Опис на индивидуални несакани дејства

Несаканите дејства како што се: зашеметеност, главоболка и астиенија вообичаено се благи и веројатно 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).





1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

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).

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.

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

4.9 Предозирање

Симптоми и знаци

Предозирањето претежно може да предизвика хипотензија, брадикардија, срцева слабост, кардиоген шок 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 коригираат, 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 глугагон 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 норепинефрин или норадриналин 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 диазепам или клоназепам.

Во случаи на тешко предозирање со симптоми на шок, супортивниот третман како што е опишан погоре треба да се продолжи доволно долго време, одпоспо 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

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

Карведилолот е вазодилаторен неселективен бета-блокатор. Има и антиоксидативни и антипролиферативни својства.

Активната супстанција, карведилол, е рацемат; енантиомерите се разликуваат во нивните дејства и метаболизмот. S (-) енантиомерот има алфа₁- и бета-адренорецепторна блокаторна активност, додека R (+) енантиомерот има само алфа₁- блокаторна активност. Преку кардио-неселективно блокирање на бета-адренорецепторите, го намалува артерискиот крвен притисок, срцевиот ритам и минутниот волумен. Карведилолот го намалува пулмоналниот артериски





1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

притисок и десниот атријален притисок. Преку блокирање на алфа₁-адренорецепторите, предизвикува периферна вазодилатација и го намалува системскиот васкуларен отпор. Поради овие дејства, го растеретува срцевиот мускул и превенира развој на ангина пекторис. Кај пациентите со срцева слабост, ја зголемува лево вентрикуларната ежекциона фракција и ги подобрува симптомите на болеста. Слични дејства беа забележани кај пациенти со лево вентрикуларна дисфункција. Карведилолот нема интринзични симпатомиметски дејства и како и пропранололот, има стабилизирачки својства на мембраната. Плазма ренинската активност е намалена, а задршката на течности е ретка. Дејството врз крвниот притисок и работата на срцето е најизразено 1 до 2 часа по администрацијата.

Кај пациенти со хипертензија со здрави бубрези, карведилолот го намали реналниот васкуларен отпор. Нема значајни промени во гломеруларната филтрација, реналниот плазма проток и екскрецијата на електролити.

Периферниот крвен проток е одржан, па затоа ретко доаѓа до појава на ладни екстремитети кои често се забележуваат при третман со бета-блокатори.

По правило, карведилолот нема влијание врз нивото на липопротеини во серумот.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Карведилолот брзо и приближно целосно се апсорбира по перорално земање. Храната ја забавува стапката на апсорпција на лекот, но нема влијание врз биорасположивоста.

Дистрибуција

Карведилолот приближно целосно се врзува со плазма протеините. Волуменот на дистрибуција е приближно 2 l/kg. Концентрацијата во плазмата е пропорционална со земената доза.

Во просек, нивото на карведилолот во плазмата е 50% повисоко кај постарите пациенти.

Кај пациентите со цироза на црниот дроб, биорасположивоста на карведилолот беше четири пати поголема и максималното ниво во плазмата беше пет пати повисоко отколку кај здрави лица. Кај пациентите со нарушена функција на црниот дроб, биорасположивоста може да се зголеми до 80% поради намаленото дејство на прв премин.

Метаболизам

Само околу 30% од администрираниот карведилол е биорасположив поради сигнификантен метаболизам на прв премин (претежно по пат на хепаталните ензими CYP2D6 и CYP2C9). Се создаваат три активни метаболити со бета-блокаторно дејство; еден од нив (4'-хидроксифенил дериват) има 13 пати посилено бета-блокаторно дејство од карведилол. Во споредба со карведилол, активните метаболити имаат слабо вазодилаторно дејство. Метаболизмот е стереоселективен; затоа, плазма нивото на R(+) карведилол е 2 до 3 пати повисоко од она на S(-) карведилол. Нивоата на активните метаболити во плазмата се приближно 10 пати пониски од оние на карведилол.

Елиминација

Полу-животот на елиминација за R(+) карведилол се движи во опсег од 5 до 9 часа во споредба со 7 до 11 часа за S(-) карведилол.

Карведилолот примарно се излачува во фецесот, затоа не настанува сигнификантна акумулација кај пациентите со ренални нарушувања.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Студиите за акутна токсичност покажаа ниска перорална токсичност на карведилол: LD₅₀ вредностите беа повеќе од 2-8 g/kg кај глувците и стаорците и повеќе од 1 g/kg кај кучињата. По повторена администрација на карведилол кај стаорци при дози од 200 mg/kg дневно или повисоки, беше забележана седација, намалено покачување на телесна тежина, солзење и титоза.

SmPCPIL051490_2	24.06.2014 – Updated: 15.07.2014	Page 11 of 13
-----------------	----------------------------------	---------------

CONFIDENTIAL



1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Хистопатолошките испитувања покажаа дека црниот дроб е таргет орган на токсичното дејство. Беше утврдено дека NOEL за токсичност е 60 mg/kg/дневно (10 пати повеќе од максималната доза кај луѓето). Повторената перорална администрација на карведилол кај кучињата (250 mg/kg/дневно, 13 недели) предизвика намалена локомоторна активност, повраќање, саливација и птоза и донекаде ја намали телесната тежина, го зголеми нивото на калиум во серумот и тежината на црниот дроб (морфолошки промени не беа забележани).

Долготрајната администрација на карведилол кај машки и женски стаорци го намалува бројот на успешни спарувања, го продолжува времето на парење, го намалува бројот на жолти тела и бројот на имплантации и го зголемува ризикот за загуба на ембрионот по имплантација.

Карведилолот предизвикува токсичност кај гравидни стаорци, ја намалува тежина на фетусот и го зголемува бројот на фетуси со одложен скелетен развој. Не е ембриотоксичен и тератоген кај зајаци, но го зголемува ризикот за загуба на ембрионот по имплантација. Студиите кај стаорци покажаа дека карведилолот и/или неговите метаболити ја минуваат плаценталната бариера и се излачуваат во млекото; ја намалуваат родилната тежина, предизвикуваат одложен постнатален развој и го зголемуваат mortalitetot.

Неколку *in vitro* и *in vivo* тестови покажаа дека карведилол нема мутагено дејство. При долго-трајните (2годишни) студии кај глувци и стаорци не беа утврдени канцерогени дејства при дози 12 до 16 пати поголеми од максималната доза кај луѓето.

Дејства при неклиничките студии беа забележани само при изложувања за кои се смета дека доволно го надминуваат максималното изложување на луѓето што укажува на мала значајност за клиничката употреба.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на експииенси

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

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

Кориол таблети од 3,125 mg
Не се потребни посебни услови за чување.

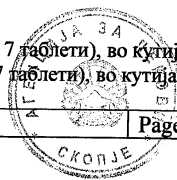
Кориол таблети од 6,25 mg, Кориол таблети од 12,5 mg, Кориол таблети од 25 mg
Да се чуваат во оригиналното пакување.

6.5 Пакување

Блистер (Al фолија, Al фолија): 28 таблети од 3,125 mg (4 блистери со по 7 таблети), во кутија.
Блистер (Al фолија, Al фолија): 28 таблети од 6,25 mg (4 блистери со по 7 таблети), во кутија.

SmPCPIL051490_2	24.06.2014 – Updated: 15.07.2014	Page 12 of 13
-----------------	----------------------------------	---------------

CONFIDENTIAL





1.3.1	Carvedilol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Блистер (А1 фолија, А1 фолија): 28 таблети од 12,5 mg (4 блистери со по 7 таблети), во кутија.
Блистер (А1 фолија, А1 фолија): 28 таблети од 25 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 Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Кориол таблети 3,125 mg:
Кориол таблети 6,25 mg: 15-3001/12
Кориол таблети 12,5 mg: 15-3002/12
Кориол таблети 25 mg: 15-3003/12

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

Датум на првото решение:
Кориол таблети 3,125 mg: 29.11.2004
Кориол таблети 6,25 mg: 01.07.2002
Кориол таблети 12,5 mg: 01.07.2002
Кориол таблети 25 mg: 01.07.2002

Датум на последната обнова:
Кориол таблети 3,125 mg:
Кориол таблети 6,25 mg: 06.07.2012
Кориол таблети 12,5 mg: 06.07.2012
Кориол таблети 25 mg: 06.07.2012

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

