

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Milenol[®], 12,5 mg, tablete

Milenol[®], 25 mg, tablete

INN: karvedilol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Milenol, 12,5 mg, tablete

1 tableta sadrži: karvedilol 12,5 mg

Milenol, 25 mg, tablete

1 tableta sadrži: karvedilol 25 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Milenol, 12,5 mg, tablete: Okrugle, bikonveksne tablete, bele do skoro bele boje sa podeonom linijom sa jedne strane.

Tableta se može podeliti na dve jednake doze.

Milenol, 25 mg, tablete: Okrugle, bikonveksne tablete, bele do skoro bele boje sa podeonom linijom sa jedne strane.

Tableta se može podeliti na dve jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Milenol pripada grupi neselektivnih blokatora β - i α_1 - adrenergičkih receptora.

Lek je namenjen za upotrebu kod odraslih.

Milenol, 12,5 mg, tablete / Milenol, 25 mg, tablete:

- Esencijalna hipertenzija
- Hronična, stabilna angina pectoris
- Hronična srčana insuficijencija:
Ukoliko nisu prisutne kontraindikacije, lek Milenol je indikovano u kombinaciji sa standardnom terapijom (kao što su ACE inhibitori i diuretici sa ili bez digoksina) kod svih pacijenata sa stabilnom, simptomatskom, hroničnom srčanom insuficijencijom svih stepeni ozbiljnosti, bez obzira na ishemijsko ili neishemijsko poreklo.

Napomena (kada se lek primenjuje kod hronične srčane insuficijencije):

Terapiju lekom Milenol treba započeti kada je stanje pacijenta stabilizovano konvencionalnom terapijom za srčanu insuficijenciju, tj. kada su doze postojeće standardne terapije stabilne najmanje četiri nedelje pre započinjanja terapije lekom Milenol.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Esencijalna hipertenzija

Terapiju treba započeti sa 12,5 mg karvedilola, jedanput dnevno tokom prva dva dana terapije. Nakon toga, terapiju treba nastaviti sa 25 mg karvedilola jedanput dnevno. Obično je doza od 25 mg karvedilola jedanput dnevno dovoljna.

Ukoliko efekat nije dovoljan, doza se može postepeno povećati u intervalima ne kraćim od 2 nedelje, maksimalna preporučena dnevna doza je 50 mg karvedilola jedanput dnevno ili 25 mg karvedilola dva puta dnevno.

Dnevna doza od 50 mg karvedilola se ne sme prekoračiti.

Hronična stabilna angina pectoris

Terapiju treba započeti sa 12,5 mg karvedilola dva puta dnevno tokom prva dva dana terapije. Nakon toga, terapiju treba nastaviti sa 25 mg karvedilola dva puta dnevno. Obično je doza od 25 mg karvedilola dva puta dnevno dovoljna.

Ukoliko efekat nije dovoljan, doza se može povećati u intervalima ne manjim od 2 nedelje, maksimalna preporučena dnevna doza je 100 mg karvedilola podeljeno u pojedinačne doze.

Hronična srčana insuficijencija

Preporučena inicijalna doza je 3,125 mg karvedilola dva puta dnevno, tokom dve nedelje. Ako se ova doza podnosi, može se postepeno povećavati, u intervalima ne manjim od 2 nedelje, do doze od 6,25 mg karvedilola dva puta dnevno, potom do 12,5 mg karvedilola dva puta dnevno, i na kraju 25 mg karvedilola dva puta dnevno. Dozu treba povećati do najviše doze koju pacijent podnosi. Najmanja efektivna doza je 6,25 mg karvedilola dva puta dnevno. Kao pravilo, maksimalna doza je 25 mg karvedilola dva puta dnevno kod pacijenata sa teškom hroničnom insuficijencijom i kod pacijenata sa blagom do umerenom hroničnom srčanom insuficijencijom i telesnom masom ispod 85 kg. Doza se može povećati uz oprez i pažljivim praćenjem do najviše 50 mg karvedilola dva puta dnevno, ali samo kod pacijenata sa blagom do umerenom hroničnom srčanom insuficijencijom i sa telesnom masom iznad 85 kg.

Doza karvedilola može da se poveća samo kada je klinički status pacijenta zadovoljavajući i stabilan, tj. kada ne postoje simptomi koji ukazuju na pogoršanje srčane insuficijencije ili klinički značajna neželjena dejstva, naročito oni koji su posledica vazodilatacije (npr. pad krvnog pritiska, vrtoglavica). Stoga, pre svakog povećanja doze leka mora se posebno proveriti postojanje napred navedenih simptoma kod pacijenata. Osim toga, neophodne su redovne i česte kontrole (npr. kontrola renalne funkcije, telesne mase, krvnog pritiska, pulsa i srčanog ritma), naročito tokom perioda određivanja doze (povećanje doze do doze održavanja). Pogoršanje simptoma srčane insuficijencije ili pojava neželjenih dejstava usled vazodilatacije izazvane karvedilolom su uobičajeni simptomi prolaznog karaktera i treba ih tretirati privremenim smanjenjem doze ili, ukoliko je neophodno, prestankom primene karvedilola. Međutim, ukoliko su ovi simptomi primarno posledica zadržavanja tečnosti, potrebno je prvo povećati dozu diuretika.

Doza održavanja mora da se odredi za svakog pacijenta pojedinačno uz pažljiv medicinski nadzor. U slučaju dugotrajne terapije treba koristiti najveću dozu koja se dobro podnosi.

Lek Milenol nije namenjen za primenu u dozi manjoj od 6,25 mg. Ukoliko je neophodna doza manja od 6,25 mg koristiti drugi registrovani lek koji sadrži karvedilol odgovarajuće jačine.

Ukoliko je terapija karvedilolom prekinuta na više od 1 nedelje, terapija se mora ponovo započeti primenom manje doze (dva puta dnevno) i postupak postepenog povećanja doze, prethodno opisan, se ponavlja. Ukoliko je terapija karvedilolom prekinuta na više od 2 nedelje, terapija se mora započeti primenom doze od 3,125 mg karvedilola, dva puta dnevno, tokom dve nedelje, nakon čega se postupak postepenog povećanja doze, opisan iznad, ponavlja.

Doziranje kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom i oštećenjem funkcije bubrega

Potrebna doza mora da se odredi za svakog pacijenta pojedinačno. Dostupni farmakokinetički parametri i objavljene kliničke studije kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega različitog stepena (uključujući i tešku renalnu insuficijenciju) pokazali su da nije potrebno prilagođavanje preporučene doze karvedilola kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (takođe videti odeljak 5.2, farmakokinetika kod različitih populacija pacijenata).

Doziranje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre

Karvedilol je kontraindikovano za primenu kod pacijenata sa klinički manifestovanim oštećenjem funkcije jetre (takođe videti odeljke 4.3 i 5.2, farmakokinetika kod različitih populacija pacijenata).

Doziranje kod starijih pacijenata

- *Esencijalna hipertenzija*
Dnevna doza od 12,5 mg karvedilola je takođe preporučena kod starijih pacijenata na početku terapije. Pri dugotrajnoj primeni ove doze moguće je postići zadovoljavajuće smanjenje krvnog pritiska kod nekih pacijenata. Ukoliko efekat nije dovoljan, doza se može povećati u intervalima ne manjim od 14 dana do najviše dnevne doze (25 mg za svaku pojedinačnu dozu i maksimalna ukupna dnevna doza 50 mg karvedilola).
- *Hronična stabilna angina pectoris*
Kod starijih pacijenata, dnevna doza ne sme da pređe 25 mg karvedilola dva puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost leka karvedilola kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljku 5.2 (Farmakokinetika kod različitih populacija pacijenata) međutim ne može se dati preporuka o doziranju, te se ne preporučuje primena leka Milenol kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina.

Način primene

Tablete treba progutati cele, sa dovoljnom količinom tečnosti.

Preporučeno je da se lek Milenol uzima uz obrok kako bi se karvedilol apsorbovao sporije (i na taj način moguće je da će se smanjiti ortostatski efekat). Po pravilu, terapija lekom Milenol je dugotrajna i ukoliko je moguće, terapiju ne treba naglo prekidati, već postepeno smanjivati dozu tokom 1 do 2 nedelje.

Lek Milenol nije namenjen za primenu u dozi manjoj od 6,25 mg.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu i na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Kardiogeni šok
- Nestabilna/dekompezovana srčana insuficijencija
- Akutni plućni embolizam
- Princmetalova angina
- Teška hipotenzija (sistolni krvni pritisak < 85 mmHg)
- Teška bradikardija (< 50 otkucaja po minuti)
- Atrioventrikularni (AV) blok, II i III stepena (osim ako postoji ugrađeni pejsmejker)
- Sindrom obolelog sinusa, uključujući sinoatrijalni (SA) blok
- Plućno srce (lat. *cor pulmonale*)
- Bronhijalna astma ili druge boleti pluća sa komponentom bronhospazma (npr. hronična opstruktivna bolest pluća)
- Nelečeni feohromocitom
- Klinički značajno oboljenje jetre
- Metabolička acidoza
- Istovremena primena sa MAOI (izuzetak: MAO-B inhibitori)
- Istovremena primena sa intravenski primenjenim verapamilom, diltiazemom ili drugim antiaritmicima
- Tokom dojenja

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hipertenzija

Lek Milenol se za terapiju esencijalne hipertenzije može primenjivati sam ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivima, naročito zajedno sa tiazidnim diureticima. U slučaju postojeće ili prethodne terapije diureticima, preporučuje se da se oni, ukoliko je moguće, privremeno obustave pre početka terapije lekom Milenol kako bi se izbegao potencijalni prekomerni pad krvnog pritiska.

Obzirom na ograničeno kliničko iskustvo, karvedilol ne treba primenjivati u slučajevima nestabilne ili sekundarne hipertenzije, potpunog bloka zajedničkog snopa, sklonosti ka razvoju ortostatske hipotenzije, akutne inflamatorne bolesti srca, lezija na srčanim zaliscima ili izliva koji utiču na hemodinamiku, poremećaj periferne arterijske cirkulacije u završnom stadijumu kao i istovremenu terapiju sa antagonistima α_1 -adrenergičkih receptora i agonistima α_2 -adrenergičkih receptora.

Ukoliko se karvedilol i klonidin koriste istovremeno u opravdanim izuzetnim slučajevima, klonidin se može postepeno prekinuti jedino nekoliko dana nakon završetka terapije karvedilolom.

Hronična (kongestivna) srčana insuficijencija

U principu, lek Milenol uvek treba koristiti kao dodatak standardnoj terapiji srčane insuficijencije, koja obuhvata diuretike, digoksin, ACE inhibitore i/ili druge vazodilatatore. Terapiju lekom Milenol treba započeti samo kada je stanje pacijenta stabilizovano konvencijalnom terapijom za srčanu insuficijenciju, tj. kada su doze postojeće standardne terapije stabilne najmanje četiri nedelje pre započinjanja terapije lekom Milenol.

Veći pad krvnog pritiska nakon primene prve doze karvedilola ili nakon povećanja doze je moguć, naročito kod pacijenata sa ozbiljnom srčanom insuficijencijom (NYHA¹ klasifikacija $\geq$ III), deficitom elektrolita i vode (npr. pri primeni velikih doza diuretika), ali i kod starijih pacijenata ($\geq$ 70 godina) ili kod pacijenata sa niskim krvnim pritiskom (npr. sistolni pritisak < 100 mmHg). Iz ovih razloga, ove pacijente je potrebno držati pod medicinskim nadzorom oko 2 sata nakon primene prve doze

¹ New York Heart Association

karvedilola, kao i nakon povećanja doze, sa ciljem da se izbegne pojava nekontrolisane hipotonične reakcije.

Kod pacijenata sa (kongestivnom) srčanom insuficijencijom tokom perioda titracije doze leka Milenol, može doći do pogoršanja srčane insuficijencije ili retencije tečnosti. Ako se takvi simptomi pojave, dozu diuretika treba povećati, a dozu leka Milenol ne treba povećavati sve dok se ponovo ne uspostavi klinička stabilnost. Povremeno može biti neophodno da se doza leka Milenol smanji, ili, u retkim slučajevima, privremeno obustavi. Ovakvi slučajevi ne isključuju mogućnost ponovnog uspostavljanja odgovarajuće doze karvedilola. Usled negativnog efekta na provodljivost AV čvora, lek Milenol se kod pacijenata sa AV blokom I stepena, mora koristiti sa oprezom.

Poseban oprez je potreban tokom istovremene primene karvedilola i kardiotoničnih glikozida, obzirom da obe supstance izazivaju usporenu provodljivost AV čvora (videti odeljak 4.5.).

Bubrežna funkcija u kongestivnoj srčanoj insuficijenciji

Pojava reverzibilnog pogoršanja bubrežne funkcije zabeležena je tokom terapije karvedilolom kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom i niskim krvnim pritiskom (sistolni krvni pritisak < 100 mmHg), koji dodatno imaju ishemijska oboljenja srca ili generalizovanu vaskulopatiju i/ili oštećenje bubrežne funkcije. Često praćenje bubrežne funkcije je neophodno tokom započinjanja terapije karvedilolom kod pacijenata sa ovim faktorima rizika. U slučaju pogoršanja bubrežne funkcije, potrebno je smanjiti dozu karvedilola ili obustaviti terapiju, ukoliko je potrebno.

Disfunkcija leve komore nakon akutnog infarkta miokarda

Pacijenti treba da budu klinički stabilni pre započinjanja terapije lekom Milenol. Osim toga, pacijent mora da prima ACE inhibitore tokom najmanje prethodnih 48 sati i doza ACE inhibitora mora da bude stabilna najmanje prethodna 24 sata.

Obzirom na ograničeno kliničko iskustvo sa primenom karvedilola kod pacijenata sa nestabilnom anginom pectoris, u prisustvu ovih simptoma neophodan je oprez.

Hronična opstruktivna plućna bolest

Moguća je pojava dispneje sa tendencijom ka bronhospazmu koji predstavlja rezultat potencijalno povećanog otpora disajnih puteva. Pacijenti sa bolestima pluća sa simptomima bronhospazma ne bi trebalo da koriste lek Milenol (videti odeljak 4.3).

Dijabetes

Treba biti pažljiv pri primeni leka Milenol kod pacijenata sa dijabetesom jer koncentracija glukoze u krvi može biti pogoršana ili rani znaci i simptomi akutne hipoglikemije mogu biti maskirani ili manje izraženi. Prema tome, potrebno je redovno praćenje koncentracije glukoze u krvi kod dijabetičara kada se lek Milenol uvodi u terapiju ili kada se povećava doza. Ukoliko je potrebno, treba podesiti hipoglikemijsku terapiju.

Pažljiva medicinska kontrola koncentracije glukoze u krvi takođe je potrebna tokom strogog gladovanja (videti odeljak 4.5).

Blokatori β -adrenergičkih receptora mogu povećati insulinsku rezistenciju i maskirati simptome hipoglikemije. Međutim, brojne studije su pokazale da blokatori β -adrenergičkih receptora sa vazodilatatornim efektom, kao što je karvedilol, imaju povoljan efekat na glukozu i lipidni profil.

Periferna vaskularna bolest i Raynaud-ov fenomen

Lek Milenol treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa perifernom vaskularnom bolešću (npr. Raynaud-ov fenomen), jer blokatori β -adrenergičkih receptora mogu da izazovu ili pogoršaju simptome poremećaja arterijske cirkulacije.

Hipertireoidizam

Lek Milenol može da maskira simptome hipertireoidizma.

Anestezija i velike operacije

Obzirom na aditivni negativni inotropni efekat karvedilola i nekih anestetika, potreban je oprez kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji.

Bradikardija

Lek Milenol može da izazove bradikardiju. Ako se pacijentu smanji puls na ispod 55 otkucaja u minuti, po pravilu, dozu leka Milenol treba smanjiti.

Preosetljivost

Neophodan je oprez kod primene leka Milenol kod pacijenata sa istorijom teških reakcija preosetljivosti, kao i kod pacijenata koji su na terapiji desenzitizacije, jer blokatori β -receptora mogu da pojačaju kako osetljivost na alergene, tako i ozbiljnost reakcija preosetljivosti.

Ozbiljne kožne neželjene reakcije

Tokom terapije karvedilolom prijavljeni su veoma retki slučajevi ozbiljnih kožnih neželjenih reakcija, kao što su toksična epidermalna nekroliza (engl. *toxic epidermal necrolysis* – TEN) i Stivens-Džonson sindrom (engl. *Stevens-Johnson syndrom*, SJS) (videti odeljak 4.8). Karvedilol treba trajno obustaviti kod pacijenata koji imaju ozbiljne kožne neželjene reakcije koje bi mogle biti pripisane primeni karvedilola.

Psorijaza

Pacijentima sa psorijazom u anamnezi povezanoj sa primenom terapije blokatora β -adrenergičkih receptora, lek Milenol treba davati samo nakon procene odnosa koristi i rizika.

Istovremena primena sa lekovima koji blokiraju kalcijumove receptore

Neophodno je pažljivo praćenje EKG-a i krvnog pritiska pri istovremenoj primeni lekova blokatora kalcijumovih kanala kao što su verapamil i diltiazem.

Feohromocitom

Primena blokatora β -adrenergičkih receptora kod pacijenata sa feohromocitomom dozvoljena je samo nakon zadovoljavajuće blokade α -adrenergičkih receptora. Iako karvedilol ima i farmakološku aktivnost blokade α - i β -adrenergičkih receptora, nema iskustava sa upotrebom karvedilola za ova stanja. Prema tome, treba biti oprezan kada se lek Milenol propisuje pacijentima za koje se sumnja da imaju feohromocitom.

Princmetalova angina

Lekovi sa neselektivnom aktivnošću blokade β -adrenergičkih receptora mogu da provociraju bol u grudima kod pacijenata koji imaju Princmetalovu anginu. Nema kliničkih iskustava sa karvedilolom kod ovih pacijenata, iako aktivnost blokade α -adrenergičkih receptora karvedilola može da spreči ove

simptome. Karvedilol je kontraindikovano kod pacijenata sa dijagnozom Prinzmetalove angine (videti odeljak 4.3). Međutim, treba biti oprezan kada se karvedilol daje pacijentima za koje se sumnja da imaju Prinzmetalovu anginu.

Kontaktne sočiva

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

Sindrom obustave

Terapija lekom Milenol ne sme biti naglo prekinuta, naročito kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca. Preporučuje se smanjenje doze tokom perioda od 2 nedelje.

Upotreba kao *doping* sredstava

Upotreba leka Milenol može dovesti do pozitivnih rezultata na *doping* testovima. Upotreba leka Milenol kao *doping* sredstva može predstavljati opasnost po zdravlje.

Pedijatrijska populacija

Nije preporučena primena leka Milenol kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina zbog nedovoljno podataka o bezbednosti.

Stariji pacijenti

Stariji bolesnici mogu reagovati sa većom osetljivošću na karvedilol i treba ih pažljivo pratiti.

Kao i druge blokatore β -adrenergičkih receptora, a naročito kod koronarnih pacijenata, karvedilol treba obustaviti postepenim smanjenjem doze.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke interakcije:

Dejstvo karvedilola na farmakokinetiku drugih lekova

Karvedilol je supstrat i takođe inhibitor P-glikoproteina. Stoga bioraspoloživost lekova koji se transportuju preko P-glikoproteina može biti povećana ako se primenjuju istovremeno sa karvedilolom.

Pored toga bioraspoloživost karvedilola može biti izmenjena induktorima ili inhibitorima P-glikoproteina.

Digoksin: U pojedinim studijama kod zdravih osoba i pacijenata sa srčanom insuficijencijom pokazana je povećana koncentracija digoksina u serumu do 20%. Značajno veći efekat je primećen kod muških pacijenata u odnosu na ženske pacijente. Iz tog razloga se preporučuje praćenje koncentracije digoksina prilikom uvođenja, prilagođavanja doze ili prekida lečenja karvedilolom (videti odeljak 4.4.). Karvedilol nema dejstvo na digoksin primenjen intravenski.

Ciklosporin: Dve studije kod pacijenata sa transplantiranim bubrezima i srcem, koji su dobijali ciklosporin oralno, pokazale su povećanje koncentracije ciklosporina u serumu nakon početka terapije karvedilolom. Izgleda da karvedilol povećava izloženost oralno primenjenom ciklosporinu za oko 10–20%. Da bi se koncentracije ciklosporina zadržale u terapijskom rasponu, kod ovih pacijenata doze ciklosporina je potrebno smanjiti za oko 10-20%. Nije poznat mehanizam interakcije, ali inhibicija P-glikoproteina u crevima može imati udela. Preporučuje se, usled velikih interindividualnih razlika u nivoima ciklosporina, da se pažljivo prate koncentracije ciklosporina nakon uvođenja karvedilola u

terapiju i da se doza ciklosporina prilagodi na odgovarajući način. Ako se ciklosporin primenjuje intravenski, ne očekuju se interakcije sa karvedilolom.

Dejstvo drugih lekova na farmakokinetiku karvedilola

Inhibitori kao i induktori CYP2D6 i CYP2C9 enzima mogu stereoselektivno da menjaju sistemski i/ili presistemski metabolizam karvedilola uzrokujući povećanje ili smanjenje koncentracije (R)- ili (S)-karvedilola u plazmi (videti odeljak 5.2). Neki primeri koji su primećeni kod pacijenata ili kod zdravih osoba su nabrojani u nastavku, ali lista nije potpuna.

Cimetidin: Cimetidin, hidralazin i alkohol mogu da povećaju sistemsku raspoloživost karvedilola inhibirajući enzime odgovorne za njegov hepatični metabolizam. Tokom istovremene primene ovih lekova savetuje se pažljivo praćenje pacijenata.

Rifampicin: U studiji na 12 zdravih ispitanika, izloženost karvedilolu je smanjena za oko 60% tokom istovremene primene sa rifampicinom i primećeno je smanjeno dejstvo karvedilola na sistolni krvni pritisak. Mehanizam interakcije nije poznat, ali postoji mogućnost uticaja rifampicina na indukciju crevnog P-glikoproteina. Tokom istovremene primene karvedilola i rifampicina savetuje se pažljivo praćenje blokade β -adrenergičkih receptora.

Amjodaron: *In vitro* studija sa humanim mikrozomima jetre pokazala je da amjodaron i dezetilamjodaron inhibiraju oksidaciju (R)- i (S)-karvedilola. Najniža koncentracija (R)- i (S)-karvedilola je značajno smanjena do 2,2 puta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji istovremeno primaju karvedilol i amjodaron u poređenju sa pacijentima koji su na monoterapiji karvedilolom. Dejstvo na (S)-karvedilol pripisano je dezetilamjodaronu, metabolitu amjodarona, koji predstavlja snažan inhibitor CYP2C9 enzima. Savetuje se praćenje blokade β -adrenergičkih receptora kod pacijenata lečenih kombinacijom karvedilola i amjodarona.

Fluoksetin i paroksetin: U randomizovanoj studiji ukrštenog dizajna kod 10 pacijenata sa srčanom insuficijencijom, primena karvedilola i fluoksetina, jakog inhibitora CYP2D6 enzima, rezultirala je stereoselektivnom inhibicijom metabolizma karvedilola sa povećanjem srednje vrednosti PIK-a od 77% (R)- enantiomera i statistički neznačajnim povećanjem srednje vrednosti PIK-a od 35% (S)- enantiomera u poređenju sa placebo grupom. Ali nije bilo razlike u neželjenim događajima, promeni srčane frekvence ili krvnog pritiska između ovih grupa. Dejstvo pojedinačne doze paroksetina, snažnog inhibitora CYP2D6 enzima, na farmakokinetiku karvedilola ispitivano je nakon pojedinačne oralne primene kod 12 zdravih ispitanika. Uprkos značajnom povećanju izloženosti (R)- i (S)-karvedilolu nisu primećeni klinički efekti kod zdravih ispitanika.

Farmakodinamske interakcije

Insulin ili oralni hipoglikemici: Efekat insulina i oralnih hipoglikemika može biti potenciran blokatorima β -adrenergičkih receptora. Znaci hipoglikemije mogu biti maskirani ili smanjeni (posebno tahikardija). Stoga se preporučuje redovno praćenje nivoa glukoze u krvi kod pacijenata koji primaju insulin ili uzimaju oralne hipoglikemike (videti odeljak 4.4.).

Lekovi koji smanjuju koncentraciju kateholamina: Kod pacijenata koji, uz lekove koji imaju svojstva blokatora β -adrenergičkih receptora, uzimaju i druge lekove koji razgrađuju kateholamine (npr. rezerpin i inhibitori monoamino oksidaze (MAOI)) treba pažljivo pratiti znake hipotenzije i/ili teške bradikardije.

Digoksin: Istovremena primena blokatora β -adrenergičkih receptora i digoksina može dovesti do dodatnog usporavanja AV provodljivosti.

Blokatori kalcijumovih kanala kao što su verapamil, diltiazem, amjodaron i drugi antiaritmici: Tokom istovremene primene karvedilola i oralno primenjenih antagonista kalcijuma kao što su

verapamil, diltiazem ili drugi antiaritmici kao što je amjodaron, rizik od poremećaja provodljivosti AV čvora može biti povećan. Zabeleženi su izolovani slučajevi poremećaja provodljivosti (retko sa hemodinamskim poremećajem) kada su istovremeno primenjivani karvedilol i diltiazem. Kada lek Milenol mora biti primenjen sa drugim antagonistima kalcijuma kao što su verapamil ili diltiazem, amjodaron ili drugim antiaritmici, preporučuje se praćenje krvnog pritiska, pulsa i srčanog ritma (EKG), kao i prilikom primene drugih blokatora β -adrenergičkih receptora (videti odeljak 4.4).

Klonidin: Istovremena primena klonidina, rezerpina, gvanetidina, metildope i guanfacina sa blokatorima β -adrenergičkih receptora može potencirati sniženje krvnog pritiska i usporavanje otkucaja srca. Kada treba prekinuti istovremenu terapiju blokatorima β -adrenergičkih receptora i klonidinom, prvo treba obustaviti blokatore β -adrenergičkih receptora. Terapiju klonidinom treba obustaviti nekoliko dana posle toga, postepenim smanjenjem doze.

Antihipertenzivi: Kao što je to slučaj i sa drugim lekovima koji imaju aktivnost blokade β -adrenergičkih receptora, i karvedilol može da potencira antihipertenzivno dejstvo drugih lekova koji se daju istovremeno (npr. antagonisti α_1 -adrenergičkih receptora) ili koji imaju hipotenziju kao deo profila neželjenih dejstava (kao što su barbiturati, fenotiazin, triciklični antidepressivi, kao i vazodilatatori i alkohol).

Anestetici: Tokom opšte anestezije, preporučeno je pažljivo praćenje vitalnih parametara zato što karvedilol i neki anestetici i narkotici mogu imati aditivni negativni inotroni efekat i hipotenzivno dejstvo (videti odeljak 4.4).

NSAIL: Istovremena upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova i blokatora β -adrenergičkih receptora može dovesti do povećanja krvnog pritiska i pogoršanja kontrole krvnog pritiska.

β -agonistički bronhodilatatori: Kardio-neselektivni blokatori β -adrenergičkih receptora inhibiraju bronhodilatatorni efekat β -agonističkih bronhodilatatora. Preporučuje se pažljivo praćenje ovih pacijenata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni karvedilola kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Lekovi koji blokiraju β -receptore smanjuju perfuziju placente. Ovo može dovesti do intrauterine smrti fetusa, pobačaja ili prevremenog rađanja. Dodatno, neželjene reakcije (naročito hipoglikemija i bradikardija) mogu da se jave kod fetusa, ali i kod novorođenčeta. Tokom post-porođajnog perioda, povećan je rizik od srčanih i pulmonalnih komplikacija kod novorođenčeta.

Zbog toga lek Milenol treba koristiti u trudnoći samo ako korist od primene kod majke opravdava potencijalni rizik za nerođeno dete ili novorođenče.

Terapiju blokatorima β -adrenergičkih receptora treba obustaviti 72 – 48 h pre očekivanog vremena porođaja. Ukoliko to nije moguće, novorođenče se mora pratiti tokom prvih 48 - 72 h života.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama su pokazala da se karvedilol i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mleko pacova i tamo nagomilavaju. Izlučivanje karvedilola u humano mleko nije proučavano. Lek Milenol je kontraindikovano tokom dojenja. Stoga je potrebno prekinuti dojenje u slučaju terapije lekom Milenol.

Plodnost

U studijama na životinjama, nakon lečenja karvedilolom uočena je smanjena plodnost kod ženki (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja dejstva na sposobnost za upravljanje vozilima i rukovanja mašinama.

Pojava pojedinačnih reakcija (kao što su vrtoglavica i umor) mogu da utiču na sposobnost upravljanja vozilima, rukovanje mašinama i izvršavanje poslova. Ovo se naročito odnosi na početak, kada se doza leka povećava, nakon promene terapije, kao i u kombinaciji sa alkoholom.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Učestalost pojave neželjenih dejstava nije dozno zavisna, osim u slučaju pojave vrtoglavice, poremećaja vida, bradikardije i pogoršanja srčane insuficijencije.

Spisak neželjenih dejstava:

Rizik od većine neželjenih reakcija povezanih sa karvedilolom je uporediv u svim indikacijama. Izuzeci su opisani u odeljku „*Opis odabranih neželjenih reakcija*“ u nastavku.

Procena učestalosti neželjenih reakcija bazirana je na sledećim učestalostima:

- Veoma česta (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)
- Česta (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)
- Povremena (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)
- Retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek)
- Veoma retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek)
- Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Tabela 1 sumira neželjene reakcije koje su prijavljene u vezi sa upotrebom karvedilola u studijama relevantnim za registraciju za sledeće indikacije: hronična srčana insuficijencija, disfunkcija leve komore nakon akutnog infarkta miokarda, hipertenzija i dugotrajno lečenje hronične angine pektoris.

Tabela 1 Neželjene reakcije iz kliničkih studija

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
<i>Infekcije i infestacije</i>	Bronhitis	Često
	Pneumonija	Često
	Infekcije gornjih disajnih puteva	Često
	Infekcija urinarnog trakta	Često
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Anemija	Često
	Trombocitopenija	Retko
	Leukopenija	Veoma retko
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Hipersenzitivnost (alergijska reakcija)	Veoma retko
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Povećanje telesne mase	Često
	Hiperholesterolemija	Često
	Pogoršanje regulacije kontrole nivoa glukoze u krvi (hiperglikemija, hipoglikemija) kod dijabetičara	Često
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Depresija, depresivno raspoloženje	Često
	Poremećaj spavanja	Povremeno
	Noćne more	Povremeno

	Halucinacije	Povremeno
	Konfuzija	Povremeno
	Psihoze	Vrlo retko
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Vrtoglavica	Veoma često
	Glavobolja	Veoma često
	Presinkopa, sinkopa	Često
	Parestezija	Povremeno
<i>Poremećaji oka</i>	Poremećaj vida	Često
	Smanjeno oticanje suza (suvo oko)	Često
	Iritacija oka	Često
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Srčana insuficijencija	Veoma često
	Bradikardija	Često
	Hipervolemija	Često
	Zadržavanje tečnosti	Često
	Atrioventrikularni (AV) blok	Povremeno
	Angina pectoris	Povremeno
<i>Vaskularni poremećaj</i>	Hipotenzija	Veoma često
	Ortostatska hipotenzija	Često
	Poremećaj periferne cirkulacije (hladni ekstremiteti, periferna, okluzivna vaskularna bolest, pogoršanje intermitentne klaudikacije i <i>Raynaud</i> -ov fenomen)	Često
	Hipertenzija	Često
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Dispneja	Često
	Plućni edem	Često
	Astma kod predisponiranih pacijenata	Često
	Nazalna kongestija	Retko
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Mučnina	Često
	Dijareja	Često
	Povraćanje	Često
	Dispepsija	Često
	Abdominalni bol	Često
	Konstipacija	Povremeno
	Suva usta	Retko
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Povećane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i gama-glutamilttransferaze (GGT)	Veoma retko
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Kožne reakcije (npr. alergijski egzantem, dermatitis, urtikarija, pruritus, psorijatične i kožne lezije nalik lišaju)	Povremeno
	Teške kožne reakcije (npr. multiformni eritem, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)	Nepoznato
	Alopecija	Nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Bol u ekstremitetima	Često
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Bubrežna insuficijencija i poremećaj bubrežne funkcije kod pacijenata sa difuznom vaskularnom bolešću i/ili već postojećom bubrežnom insuficijencijom	Često
	Poremećaj mokrenja	Često
	Inkontinencija kod žena	Veoma retko

<i>Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki</i>	Eretilna disfunkcija	Povremeno
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Astenija (umor)	Veoma često
	Bol	Često
	Edem	Često

Opis pojedinih neželjenih reakcija

Vrtoglavica, sinkopa, glavobolja i astenija su obično blage i veća je verovatnoća da će se javiti na početku lečenja.

Kod pacijenata sa (kongestivnom) srčanom insuficijencijom može se javiti pogoršanje srčane insuficijencije ili zadržavanje tečnosti tokom povećanja doze karvedilola (videti odeljak 4.4.).

Srčana insuficijencija je veoma često prijavljivana kao neželjeno dejstvo i kod pacijenata koji su primali placebo (14,5%) i kod pacijenata koji su primali karvedilol (15,4%), kod pacijenata sa poremećenom funkcijom leve komore nakon akutnog infarkta miokarda.

Reverzibilni poremećaj bubrežne funkcije je primećen tokom terapije karvedilolom kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom i niskim krvnim pritiskom, ishemijskom bolešću srca i difuznom vaskularnom bolešću i/ili bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak 4.4.).

Kao klasa, blokatori β -adrenergičkih receptora mogu da uzrokuju manifestaciju latentnog dijabetesa, pogoršanje manifestnog dijabetesa i mogu da utiču na mehanizme regulacije nivoa glukoze u krvi.

Karvedilol može da uzrokuje urinarnu inkontinenciju kod žena, koja prestaje nakon obustavljanja leka.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Prekomerna doza može dovesti do pojave teške hipotenzije, bradikardije, srčane insuficijencije kao i kardiogenog šoka i prestanka rada srca. Dodatno, mogu se javiti dispneja, bronhospazam, povraćanje, poremećaj svesti i takođe generalizovani napadi.

Terapija

Osim osnovnih mera terapije predoziranja, potrebno je sprovesti praćenje i korekciju vitalnih parametara, ukoliko je neophodno u uslovima intenzivne nege, i u određenim okolnostima može biti potrebna mehanička ventilacija.

Resorpcija karvedilola iz gastrointestinalnog trakta se može smanjiti gastričnom lavezom i primenom aktivnog uglja i laksativa.

Pacijenta treba postaviti u ležeći položaj.

Dostupni su sledeći antidoti:

- Za terapiju bradikardije:
Atropin 0,5 – 2 mg, intravenski, sa pejsmejkerom ukoliko je bradikardija refraktarna na terapiju.
- Za terapiju hipotenzije ili šoka:
Nadoknada plazme i ukoliko je potrebno, simpatomimetici.

Efekat blokade β -adrenergičkih receptora karvedilola može biti dozno zavisn i ukoliko je potrebno antagonizovan sporom, intravenskom primenom simpatomimetika čija doza je određena u odnosu na telesnu masu pacijenta, npr. isoprenalin, dobutamin, orciprenalin ili adrenalin. Ukoliko je potreban pozitivan inotropni efekat, treba razmotriti primenu inhibitora fosfodiesteraze, np. milrinon. Ukoliko je potrebno, može se primeniti glukagon (od 1 mg do 10 mg, intravenski), praćen kontinuiranom infuzijom od 2 mg/h do 5mg/h ukoliko je potrebno.

Kada je predominantn simptom intoksikacije periferna vazodilatacija, neophodna je primena norfenerina ili noradrenalina uz kontinuirano praćenje cirkulacije.

U slučaju pojave bronhospazma može se primeniti spora injekcija ili infuzija β -simpatomimetika (u aerosolu, takođe i intravenski primenjeni ukoliko efekat nije odgovarajući) ili intravenski aminofilin.

Ukoliko se jave napadi, preporučuje se spora infuzija diazepama ili klonazepama.

Važna napomena:

U slučajevima težeg predoziranja sa simptomima šoka, suportivna terapija koja je ovde opisana treba da se nastavi u dovoljno dugom vremenskom periodu, jer se mogu očekivati produženo poluvreme eliminacije i redistribucija karvedilola iz dubljih odeljaka. Dužina trajanja suportivne terapije zavisi od ozbiljnosti predoziranja. Terapiju treba nastaviti dok se stanje pacijenta ne stabilizuje.

Karvedilol se ne eliminiše tokom dijalize, zato što se aktivna supstanca ne dijalizira, verovatno zbog velikog procenta vezivanja za plazma proteine.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Blokatori α - i β - adrenergičkih receptora

ATC šifra: C07AG02

Mehanizam delovanja

Karvedilol je neselektivni blokator β -adrenergičkih receptora sa vazodilatatornim svojstvima, smanjujući periferni vaskularni otpor. Vazodilatacija je prevashodno posredovana preko selektivne blokade α_1 - adrenergičkih receptora.

Karvedilol nema intrinzičnu simpatomimetičku aktivnost i ima svojstva stabilizatora membrane.

Karvedilol ima svojstva antioksidansa i može da inhibira efekte slobodnih kiseoničnih radikala. Antioksidativne osobine karvedilola i njegovih metabolita pokazane su u *in vivo* i *in vitro*

eksperimentalnim animalnim modelima i *in vitro* u različitim tipovima humanih ćelija kao i u kliničkim ispitivanjima.

Karvedilol pokazuje neselektivnu blokadu β_1 - i β_2 -adrenergičkih receptora koja se pripisuje (S)-(-)-enantiomeru.

Karvedilol suprimira renin-angiotenzin-aldosteron sistem blokadom β -adrenergičkih receptora. Ovo smanjuje oslobađanje renina.

Karvedilol ne utiče na odnos HDL/LDL.

Klinička efikasnost

Klinička ispitivanja su pokazala sledeće rezultate za karvedilol:

Visok krvni pritisak:

Karvedilol smanjuje krvni pritisak kod pacijenata sa hipertenzijom zahvaljujući kombinaciji blokade β -adrenergičkih receptora i vazodilatacije posredovane α_1 -adrenergičkim receptorima. Pad krvnog pritiska nije udružen sa povećanjem ukupnog perifernog vaskularnog otpora i održava se periferni tok krvi. Puls je blago smanjen. Renalni protok krvi i funkcija uobičajeno ostaju nepromenjeni. Karvedilol održava udarni volumen i smanjuje ukupni periferni otpor.

Kod hipertenzivnih pacijenata, karvedilol povećava koncentracije noradrenalina u plazmi.

Koronarna bolest srca

Kod pacijenata sa koronarnom bolesti srca, karvedilol takođe ima antiishemijsku i antianginoznu aktivnost tokom dugotrajne primene. Studije akutnih hemodinamskih efekata pokazale su smanjenje ventrikularnog *preload*-a (pulmonarni pritisak arterija i pulmonarni pritisak kapilara) i *afterload*-a (periferni otpor).

Hronična srčana insuficijencija

Kod pacijenata sa ishemijskom ili neishemijskom hroničnom srčanom insuficijencijom, karvedilol značajno smanjuje smrtnost i stopu hospitalizacije i poboljšava simptome i funkciju leve komore. Efekat karvedilola je doznno zavisao.

U velikoj, internacionalnoj, duplo slepoj, placebo kontrolisanoj, multicentričnoj studiji u kojoj je krajnji ishod praćenja bila smrtnost (COPERNICUS), uključeno je 2289 pacijenata sa teškom, stabilnom, hroničnom srčanom insuficijencijom, ishemijskog ili neishemijskog porekla, koji su već primali optimalnu standardnu terapiju (npr. diuretike, ACE inhibitore i ukoliko je potrebno digoksin i/ili vazodilatatore) bili su randomizovani na karvedilol (1156 pacijenata) ili placebo (1133 pacijenta). Pacijenti su imali sistolnu disfunkciju leve komore sa srednjom vrednošću ejeckione frakcije (EF) <20%. Ukupna smrtnost nakon 1 godine bila je 12,8% u grupi koja je primala karvedilol, što je bilo 35% manje od stope od 19,7% u grupi koja je primala placebo ($p=0,00013$). Prednost u preživljavanju kod pacijenata lečenih karvedilolom bila je konstantna među svim ispitivanim subpopulacijama, npr. kod visokorizičnih pacijenata (EF <20%, česta ponovna hospitalizacija). Iznenađna srčana smrt desila se za 41% manje kod pacijenata u grupi koja je primala karvedilol nego u grupi koja je primala placebo (5,3% u odnosu na 8,9%).

Kombinovani sekundarni ciljevi *Smrtnost ili hospitalizacija usled srčane insuficijencije* (smanjen za 31%), *Smrtnost ili hospitalizacija zbog kardiovaskularnog uzroka* (smanjena za 27%) i *Smrtnost ili hospitalizacija zbog bilo kog razloga* (smanjena za 24%) bili su značajno manji u grupi koja je primala karvedilol nego u grupi koja je primala placebo (svi $p \leq 0,00004$).

Incidenca ozbiljnih neželjenih reakcija tokom studije bila je manja u grupi koja je primala karvedilol nego u grupi koja je primala placebo (39,0% u odnosu na 45,4%). Incidenca pogoršanja srčane insuficijencije tokom faze titracije takođe nije bila učestalija u grupi koja je primala karvedilol u poređenju sa grupom koja je primala placebo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene kapsule od 25 mg kod zdravih ispitanika, karvedilol se brzo resorbuje sa maksimalnom koncentracijom u plazmi (C_{max}) 21 mg/L koja se postiže približno nakon 1,5 sati (t_{max}). Nakon oralne primene, karvedilol podleže intenzivnom metabolizmu prvog prolaza što rezultuje apsolutnom biološkom raspoloživošću od oko 25% kod zdravih muških ispitanika. Karvedilol je racemat kod koga se (S)-(-)- enantiomer brže metaboliše od (R)-(+)- enantiomera, pokazujući apsolutnu oralnu biološku raspoloživost od 15% u poređenju sa 31% za (R)-(+)- enantiomer. Maksimalna koncentracija u plazmi (R)-karvedilola je približno dva puta veća nego (S)-karvedilola.

In vitro studije pokazale su da je karvedilol supstrat intestinalnog transportera P-glikoproteina. Uloga P-glikoproteina u distribuciji karvedilola takođe je potvrđena *in vivo* kod zdravih ispitanika.

Distribucija

Karvedilol je veoma lipofilan i približno se 95% vezuje za proteine plazme. Volumen distribucije se kreće između 1,5 L/kg i 2 L/kg. Volumen distribucije je povećan kod pacijenata sa cirozom jetre.

Biotransformacija

Kod ljudi, karvedilol se gotovo potpuno metaboliše u jetri putem oksidacije i konjugacije do velikog broja metabolita koji se uglavnom izlučuju u žuč. Enterohepatična cirkulacija je dokazana kod životinja.

Demetilacijom i hidroksilacijom fenolnog prstena nastaju 3 aktivna metabolita koji blokiraju β -adrenergičke receptore. Pretkliničke studije su pokazale da aktivnost 4'-hidroksifeniol metabolita je otprilike 13 puta jača od aktivnosti karvedilola. U poređenju sa karvedilolom, 3 aktivna metabolita imaju samo slabu vazodilatatornu aktivnost. Kod ljudi, koncentracije 3 aktivna metabolita su otprilike 10 puta manje nego koncentracije karvedilola. Dva hidrokarbazol metabolita karvedilola su veoma potentni antioksidansi, njihova aktivnost je 30 do 80 puta potentnija od aktivnosti karvedilola.

Vazodilatatorna komponenta aktivnosti može biti potentnija kod sporih metabolizera.

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

Studije na zdravim ispitanicima i pacijentima pokazale su da se (R)-enantiomer pretežno metaboliše pomoću CYP2D6 i da se (S)-enantiomer uglavnom metaboliše putem CYP2D6 i CYP2C9.

Genetski polimorfizam

Rezultati farmakokinetičkih studija kod ljudi pokazali su da CYP2D6 igra važnu ulogu u metabolizmu (R)- i (S)- karvedilola. Kao posledica toga, plazma koncentracije (R)- i (S)- karvedilola su povišene kod sporih metabolizera. Nije dosledno pokazan klinički značaj pomenutih rezultata.

Eliminacija

Nakon oralne primene pojedinačne doze od 50 mg karvedilola, oko 60% se sekretuje u žuč i izlučuje putem fecesa u obliku metabolita u roku od 11 dana. Nakon oralne primene pojedinačne doze, samo oko 16% se izlučuje u urin u obliku karvedilola ili njegovih metabolita. Renalna ekskrecija neizmenjenog leka je manja od 2%. Nakon intravenske infuzije 12,5 mg karvedilola, plazma klirens kod ispitanika iznosio je oko 600 mL/min, a poluvreme eliminacije oko 2,5 sata. Poluvreme eliminacije prilikom primene kapsula od 50 mg kod istih osoba bilo je 6,5 sati što odgovara poluvremenu resorpcije iz kapsule. Nakon oralne primene, ukupni klirens (S)-karvedilola je približno dva puta veći od klirensa (R)-karvedilola.

Linearnost/nelinearnost

Postoji linearna korelacija između doze i maksimalne plazma koncentracije C_{max} .

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Farmakokinetička studija kod pacijenata sa cirozom jetre pokazala je da sistemska raspoloživost (PIK) karvedilola 6,8 puta veća kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa ispitanicima sa zdravom jetrom. Karvedilol je stoga kontraindikovano kod pacijenata sa klinički manifestovanim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa hipertenzijom i oštećenjem funkcije bubrega, vrednosti PIK-a, poluvremena eliminacije i maksimalne koncentracije u plazmi nisu značajno promenjene. Renalna eliminacija nepromenjene aktivne supstance je smanjena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega; međutim, promene u farmakokinetičkim parametrima su male.

Autoregulacija renalne perfuzije i glomerularne filtracije ostaje nepromenjena tokom dugotrajne primene karvedilola. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Karvedilol se ne eliminiše dijalizom, jer ne može proći kroz dijaliznu membranu, verovatno zbog visokog procenta vezivanja za proteine plazme.

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom

U studiji u kojoj je uključeno 24 pacijenta poreklom iz Japana sa srčanom insuficijencijom, klirens (R)- i (S)- karvedilola je bio značajno manji od prvobitno pretpostavljenog na osnovu podataka od zdravih ispitanika. Ovi rezultati dozvoljavaju pretpostavku da je farmakokinetika (R) - i (S) - karvedilola značajno izmenjena srčanom insuficijencijom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje kod dece i adolescenata pokazalo je da je klirens zasnovan na telesnoj masi, značajno veći u poređenju sa odraslima.

Stariji pacijenti

Farmakokinetika karvedilola kod pacijenata sa hipertenzijom nije značajno pod uticajem godina. U jednoj studiji sa starijim pacijentima sa hipertenzijom, profil neželjenih reakcija se nije razlikovao od onog kod mlađih pacijenata. U drugoj studiji, u kojoj su bili uključeni stariji pacijenti sa koronarnom srčanom bolešću, nije bilo razlike u prijavljenim neželjenim dejstvima u poređenju sa onim prijavljenim kod mlađih pacijenata. Stoga, nije potrebno prilagođavanje inicijalne doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Standardni testovi nisu pokazali nikakav dokaz da karvedilol ima mutageni ili tumorogeni potencijal.

Primena toksičnih doza karvedilola (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 k MRHD (engl. *maximum recommended human dose*)) kod odraslih ženskih pacova dovela je do smanjenja plodnosti (smanjenje frekvencije kopulacije, smanjenog broja žutih tela i intrauterinih implantacija).

Karvedilol nije pokazao teratogene efekte u studijama embriotoksičnosti kod pacova i kunića. Međutim, embriotoksični i fetotoksični efekti i poremećaji plodnosti nastali su kod kunića u dozi ispod onih koji su uzrokovali toksičnost po majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Silikatna celuloza, mikrokristalna
- Skrob, preželandizovani
- Natrijum skrob-glikolat (tip A)
- Natrijum lauril-sulfat
- Magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 (tri) godine. Lek ne treba koristiti posle isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C u originalnom pakovanju, u cilju zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i>posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka</i>

Unutrašnje pakovanje: PVC/PVDC-Al blister (neprovidni, beli) koji sadrži 10 tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put b.b.
Vršac

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

Milenol, tablete, 30 x (12,5mg): 515-01-02662-19-001

Milenol, tablete, 30 x (25mg): 515-01-02663-19-001

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

Datum prve dozvole:

Milenol, tablete, 30 x (12,5mg): 22.01.2015.

Milenol, tablete, 30 x (25mg): 22.01.2015.

Datum poslednje obnove dozvole:

Milenol, tablete, 30 x (12,5mg): 23.04.2020.

Milenol, tablete, 30 x (25mg): 23.04.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2020.