

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1                             | Carvedilol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO         |

## 1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Coryol® 6,25 mg tableta

Coryol® 12,5 mg tableta

Coryol® 25 mg tableta

## 1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

1 tabletë përmban 6,25 mg, 12,5 mg apo 25 mg carvedilol .

Eksipientët:

|         | 6,25 mg<br>tableta | 12,5 mg<br>tableta | 25 mg tableta |
|---------|--------------------|--------------------|---------------|
| Laktozë | 68.64 mg           | 137.28mg           | 80.75mg       |
| Sukrozë | 5 mg               | 10 mg              | 60 mg         |

Për listën e plotë të eksipientëve, shiko seksionin 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTIKE

Tabletë.

Tableta prej 6,25 mg: ovale, pak bikonvekse, të bardha, me vijë në mes në njërën anë dhe të shënuara me “S2” në anën tjetër. Tableta mund të ndahet në dy gjysma të barabarta.

Tableta prej 12,5 mg: ovale, pak bikonvekse, të bardha, me vijë në mes në njërën anë dhe të shënuara me “S3” në anën tjetër. Tableta mund të ndahet në dy gjysma të barabarta.

Tableta prej 25 mg: të rrumbullakëta, pak bikonvekse, të bardha, me vijë në mes në njërën anë. Tableta mund të ndahet në dy gjysma të barabarta.

## 4. VEÇORITË KLINIKE

### 4.1 Indikacionet terapeutike

- Trajtimi i hipertensionit esencial. Coryol mund të përdoret si i vetëm apo në kombinim me agjentët tjerë antihipertenziv.
- Trajtimi i angina pectoris kronike stabile.
- Trajtimi mosfunksionimit kronik të zemrës.
- Trajtimi i keqfunksionimit të ventrikulës së majtë pas infarktit miokardial (fraksioni dalës i ventrikulës së majtë  $\leq 40\%$ ).

### 4.2 Dozimi dhe metoda e dhënies

Dozimi

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1.                            | Carvedilol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI         |

Doza duhet të jetë e individualizuar. Trajtimi duhet filluar me doza të ulëta, të cilat duhen rritur në mënyrë graduale deri sa të arrihet efekti optimal klinik. Pas dozës së parë dhe pas çdo rritjeje të dozës, rekomandohet të bëhet matja e presionit të gjakut të pacientit 1 orë para marrjes së trajtimit dhe të përjashtohet hipotensioni i mundshëm.

Trajtimi me Coryol duhet të ndërpritet gradualisht duke zvogëluar dozat gjatë 1 deri në 2 javë. Nëse trajtimi është ndërprerë për më shumë se 2 javë, ai duhet rifilluar me dozën më të ulët.

#### Hipertensioni esencial

Doza fillestare e Coryolit është 12,5 mg në mëngjes, pas ngrënies së mëngjesit, apo 6.25 mg dy herë në ditë (në mëngjes dhe në mbrëmje). Pas 7 deri 14 ditë trajtim, apo edhe pas 2 ditësh, doza duhet ngritur në 25 mg në mëngjes (1 tabletë prej 25 mg) apo në 12,5 mg dy herë në ditë. Pas 14 ditë trajtimi, doza mund të rritet prapë në 25 mg dy herë në ditë.

Doza maksimale e Coryol për trajtimin e hipertensionit është 25 mg dy herë në ditë.

Doza e rekomanduar fillestare e Coryol për trajtimin e hipertensionit te pacientët me insuficiencë të zemrës është 3,125 mg dy herë në ditë.

#### Angina pectoris kronike stabile

Doza fillestare e Coryol është 12,5 mg dy herë në ditë, pas shujtave. Pas 7 deri 14 ditë trajtimi, apo edhe pas 2 ditësh, doza duhet ngritur në 25 mg dy herë në ditë.

Doza maksimale e Coryol për trajtimin e angina pectoris kronike është 25 mg dy herë në ditë.

Doza e rekomanduar fillestare e Coryol për trajtimin e angina pectoris te pacientët me insuficiencë të zemrës është 3,125 mg dy herë në ditë.

#### Insuficienca kronike e zemrës

Coryol rekomandohet për trajtimin e insuficiencës së lehtë, të mesme dhe të rëndë të zemrës si një plotësues për barërat standarde, siç janë diuretikët, ACE inhibitorët apo barërat digitalis. Ai gjithashtu mund të merret nga pacientët që nuk tolerojnë ACE inhibitorët. Pacientit mund t'i jepet Coryol vetëm pasi të jenë ekuilibruar dozat e diuretikëve, ACE inhibitorëve dhe barërave digitalis (nëse jepen).

Dozimi duhet individualizuar. Pacienti duhet të jetë nën mbikëqyrje të afërt mjekësore për 2 deri 3 orët e para pas marrjes së dozës së parë dhe pas rritjeve të dozës dhe duhet kontrolluar tolerueshmëria e tij/saj ndaj barit. Nëse ritmi i zemrës së pacientit bie nën 55 rrahje për minutë, doza e Coryolit duhet zvogëluar. Nëse paraqiten simptomat e hipotensionit, së pari duhet të merret në konsideratë zvogëlimi i dozës së diuretikut apo inhibitorit ACE; nëse këto masa janë të pamjaftueshme, atëherë zakonisht është e nevojshme zvogëlimi i dozës së Coryolit.

Në fillim të trajtimit me Coryol apo pas rritjes së dozës, mund të paraqitet rëndim i përkohshëm i insuficiencës së zemrës. Në rast të tillë duhet të zvogëlohet doza e diuretikut. Nganjëherë është e nevojshme që të zvogëlohet përkohësisht doza e Coryol apo madje edhe të tërhiqet fare. Në momentin kur stabilizohet gjendja klinike, trajtimi me Coryol mund të rifillohet apo të rritet doza.

Doza fillestare është 3,125 mg dy herë në ditë. Nëse këto doza tolerohen mirë, ato mund të rriten në mënyrë graduale (në intervale prej 2 javësh) deri në dozën optimale. Dozat e rradhës janë 6,25 mg dy herë në ditë, më pas 12,5 mg dy herë në ditë dhe në fund 25 mg dy herë në ditë. Pacienti duhet të marrë dozën më të lartë të toleruar mirë. Doza maksimale e rekomanduar është 25 mg dy herë në ditë. Te pacientët që peshojnë mbi 85 kg, doza mund të rritet me kujdes deri në 50 mg dy herë në ditë.

#### Trajtimi i keqfunksionimit të ventrikulës së majtë pas infarktut miokardial akut

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1.                            | Carvedilol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI         |

Doza e rekomanduar fillestare e Coryol është 6,25 mg dy herë në ditë. Nëse doza fillestare tolerohet mirë, doza e Coryol mund të rritet në intervale prej 3 deri 10 ditësh në 12,5 mg dy herë në ditë dhe më pas në 25 mg dy herë në ditë.

Te pacientët që nuk e tolerojnë mirë dozën fillestare, doza duhet reduktuar në 3,125 mg dy herë në ditë për 3 deri në 10 ditë. Nëse kjo dozë tolerohet mirë, ajo mund të rritet gradualisht në dozën më të lartë të toleruar nga pacienti. Doza maksimale e rekomanduar është nga 25 mg dy herë në ditë.

#### Pacientët e moshuar

Nuk janë të nevojshme rregullime të dozimit.

#### Popullata pediatrike

Siguria dhe efikasiteti i Coryol nuk është vërtetuar te pacientët nën moshën 18 vjeçare.

#### Pacientët me çrregullime hepatike

Coryol nuk rekomandohet te pacientët me insuficiencë të rëndë hepatike.

#### Pacientët me çrregullime renale

Nuk janë të nevojshme rregullime të dozës te pacientët me presion sistolik të gjakut mbi 100 mm Hg (shiko seksionin 4.4).

#### Metoda e dhënies

Coryol duhet të merret pas shujtave për të zvogëluar ritmin e absorbimit dhe për të parandaluar efektet ortostatike.

### **4.3 Kundër-indikacionet**

Hipersenzitivitet në substancën aktive apo në ndonjërin nga ekscipientët e listuar në seksionin 6.1.

Insuficiencë jostabile/e dekompensuar e zemrës.

Keqfunksionim i mëlçisë i manifestuar klinikisht.

Blokim i AV-së i shkallës së dytë dhe të tretë (përveç nëse vendoset pejsmejkeri i përhershëm).

Bradikardi e rëndë (<50 bpm).

Sindroma e sinusit të sëmurë (duke përfshirë bllokimin sino-atrial).

Hipotension i rëndë (presioni sistolik i gjakut <85 mmHg).

Shok kardiogjenik.

Të kaluar me bronkospazmë apo astmë.

### **4.4 Paralajmërime dhe masa paraprake të veçanta për përdorim**

#### *Insuficiencë kongjестive kronike e zemrës*

Te pacientët me insuficiencë kongjестive kronike të zemrës, mund të paraqitet përkeqësim i insuficiencës kardiake apo mbajtje e lëngut gjatë titrimit të carvedilol . Nëse paraqiten simptomat e tilla, duhet rritur diuretikët dhe doza e carvedilol nuk duhet të avancohet derisa të kthehet stabiliteti klinik. Nganjëherë, mund të jetë e nevojshme që të ulet doza e carvedilol apo , në raste të rralla, të ndalohet përkohësisht marrja e tij. Ngjarjet e tilla nuk pengojnë nitrimin e suksesshëm pasues të carvedilol.

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1.                            | Carvedilol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI         |

Carvedilol duhet të përdoret me kujdes në kombinim me glikozidet digitalis pasi që të dyja barërat mund të ngadalësojnë përçimin A-V.

#### *Funksioni renal në insuficiencën kongjестive të zemrës*

Përkeqësimi i kthyeshëm i funksionit renal është vërejtur me terapi me carvedilol te pacientët me insuficiencë kronike të zemrës me presion të ulët të gjakut (presioni sistolik i gjakut < 100 mmHg), sëmundje iskemike të zemrës dhe sëmundje të përhapur vaskulare dhe/ose insuficiencë renale themelore.

#### *Keqfunksionimi i ventrikulës së majtë pas infarktut akut miokardial*

Para se të fillohet trajtimi me carvedilol, pacientët me keqfunksionim të ventrikulës së majtë pas infarktut miokardial akut duhet të jenë stabil në aspektin hemodinamik dhe duhet të kenë marrë inhibitorë ACE për së paku 48 orët paraprake dhe doza e inhibitorëve ACE duhet të jetë stabile për së paku 24 orët paraprake.

#### *Sëmundja pulmonare obstruktive kronike*

Carvedilol duhet të përdoret me kujdes te pacientët me sëmundje pulmonare obstruktive kronike (COPD) me komponentin bronkospastik të cilët nuk janë duke marrë mjekim oral apo përmes rrugëve të frymëmarrjes dhe vetëm nëse benefiti potencial është më i madh sesa rreziku potencial.

Te pacientët me priqe për bronkospazmë, shqetësimi respirator mund të shfaqet si rezultat i rritjes së mundshme të rezistencës në rrugët e frymëmarrjes. Pacientët duhet të monitorohen prej së afërmi gjatë fillimit dhe më rritjen e titrimit të carvedilol dhe doza e carvedilol duhet të zvogëlohet nëse vërehet ndonjë provë e bronkospazmës gjatë trajtimit.

#### *Diabeti*

Duhet pasur kujdes në dhënien e carvedilolit pacientëve me diabet melit pasi që shenjat e hershme të hipoglikemisë akute mund të jenë të maskuara apo të zbutura. Te pacientët me insuficiencë të zemrës, përdorimi i carvedilol it mund të lidhet me përkeqësimin e kontrollimit të glukozës në gjak.

#### *Sëmundja vaskulare periferike*

Carvedilol duhet të përdoret me kujdes te pacientët me sëmundje vaskulare periferike pasi që beta-blokuesit mund të përshpejtojnë apo të rëndojnë simptomat e insuficiencës arteriale.

#### *Fenomeni i Raynaud*

Carvedilol duhet të përdoret me kujdes te pacientët që vuajnë nga çrregullimet periferike të qarkullimit të gjakut (p.sh. Fenomeni i Raynaud-it) pasi që mund të ketë rëndim të simptomave.

#### *Tirotoksikoza*

Carvedilol mund t'i fsheh simptomat e tirokoksikozës.

#### *Anestezioni dhe operimet kirurgjike të mëdha*

Duhet pasur kujdes te pacientët që i nënshtrohen operimit të përgjithshëm për shkak të efekteve sinergjike negative inotropike të carvedilol dhe barërave anestetike.

#### *Bradikardia*

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1.                            | Carvedilol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI         |

Carvedilol mund të nxisë bradikardinë. Nëse niveli i rrahjeve të pacientit bie në më pak se 55 rrahje për minut, doza e carvedilol it duhet të zvogëlohet.

#### *Hipersenzitiviteti*

Duhet pasur kujdes gjatë dhënies së carvedilol pacientëve me të kaluar me reagime të rënda hipersenzitive dhe atyre që janë duke iu nënshtruar terapisë së desensitizimit pasi që beta-blokuesit mund të rrisin edhe ndjeshmërinë ndaj alergjenëve edhe shkallën e reagimeve anafilaktike.

#### *Psoriaza*

Pacientëve me të kaluar me psoriazë që lidhet me terapinë me beta-blokues duhet dhënë carvedilol vetëm pas marrjes në konsideratë të raportit rrezik-benefit.

#### *Përdorimi i njëkohshëm i bllokuesve të kanaleve të kalciumit*

Monitorimi i kujdesshëm i EKG-së dhe presionit të gjakut është i domosdoshëm te pacientët që marrin terapi në të njëjtën kohë me bllokues të kanaleve të kalciumit të llojit verapamil apo diltiazem apo barëra tjera antiaritmi.

#### *Feokromocitoma*

Te pacientët me feokromocitomë, para fillimit të përdorimit të ndonjë agjenti beta-blokues duhet filluar me agjent alfa-blokues. Edhe pse carvedilol ka aktivitet farmakologjik edhe alfa edhe beta-blokues, nuk ka përvojë në përdorimin e carvedilol në këto kushte. Prandaj duhet pasur kujdes në dhënien e carvedilol it pacientëve që dyshohet se kanë feokromocitomë.

#### *Angina e variantit të Prinzmetal-it*

Agjentët me aktivitet joselektiv beta-blokues mund të nxisin dhembje gjoksi te pacientët me anginë të variantit të Prinzmetal-it. Nuk ka përvojë klinike me carvedilol te këta pacientë edhe pse aktiviteti alfa-blokues i carvedilol mund të parandalojë simptomat e tilla. Megjithatë, duhet pasur kujdes në dhënien e carvedilol it pacientëve që dyshohet se kanë anginë të variantit të Prinzmetal-it.

#### *Lentet e kontaktit*

Bartësit e lenteve të kontaktit duhen këshilluar për mundësinë e zvogëlimit të lotimit.

#### *Sindroma e tërheqjes*

Trajtimi me carvedilol nuk duhet ndërprerë në formë të prerë, posaçërisht te pacientët me sëmundje iskemike të zemrës. Ndërprerja e trajtimit me carvedilol duhet të jetë graduale (gjatë një periudhe 2 javore).

#### *Informata të veçanta lidhur me disa nga përbërësit*

Coryol tabletat përmbajnë sukrozë dhe laktozë. Pacientët me probleme të rralla të trashëguara të intolerancës së fruktozës apo galaktozës, defiçencën Lapp të laktazës, keqabsorbimin e glukozës-galaktozës apo defiçencë të sukrazës-isomaltazës nuk duhet të marrin këtë bar.

### **4.5 Ndërveprimi me produktet tjera mjekësore dhe format tjera të ndërveprimit**

#### *Ndërveprimet farmakokinetike*

Carvedilol është substrat si dhe inhibitorë i P-glikoproteinës. Prandaj biodisponueshmëria e barërave që transportohen nga P-glikoproteina mund të rritet me dhënie të njëkohshme të

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1.                            | Carvedilol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI         |

carvedilol. Përveç kësaj, biodisponueshmëria e carvedilol mund të modifikohet nga nxitësit apo inhibitorët e P-glikoproteinës.

Inhibitorët si dhe nxitësit e CYP2D6 dhe CYP2C9 mund të modifikojnë metabolizimin sistematik dhe/ose parasistematik të carvedilol në mënyrë stereoselektive, duke çuar në rritje apo rënie të përqendrimit në plazmë të R dhe S- carvedilol. Disa shembuj të vërejtur te pacientët apo subjektet e shëndetshëm janë listuar më poshtë, por në listë nuk janë përfshirë të gjitha rastet e mundshme.

*Digoksin:* Përqendrimet digoksinës në plazma rriten me afërsisht 15% kur digoksin dhe carvedilol merren njëkohësisht. Të dyja, edhe digoksin edhe carvedilol ngadalësojnë përçimin AV. Rekomandohet monitorim i rritur i niveleve të digoksinës në gjak kur fillohet, rregullohet doza apo ndërpritet carvediloli (shiko seksionin 4.4 Paralajmërimet dhe masa paraprake të veçanta për përdorim).

*Rifampicin:* Në studimin me 12 subjekte të shëndetshme, dhënia e rifampicinës ka zvogëluar nivelet e carvedilolit në plazma me rreth 70%, dhe sigurisht përmes nxitjes së P-glikoproteinës që çon në rënien e absorbimit intestinal të carvedilolit.

*Nxitësit dhe inhibitorët e metabolizimit hepatic:* Cimetidina rritë AUC-në me rreth 30% por nuk shkakton ndryshim në  $C_{max}$ . Pacientët që marrin nxitës (p.sh. rifampicin) apo inhibitorë (p.sh. cimetidin) të oksidazave me funksion të përzier duhet monitoruar prej së afërmi gjatë trajtimit të njëkohshëm me carvedilol.

Sidoqoftë, bazuar në efektin relativisht të vogël të cimetidinës në nivelet e carvedilol, gjasat për ndonjë ndërveprim të rëndësishëm klinikisht janë minimale.

*Ciklosporina:* Dy studime te pacientët me transplant renal dhe kardiak që marrin ciklosporin oral kanë treguar rritje në përqendrimet e ciklosporinës në plazma pas fillimit të trajtimit me carvedilol. Në rreth 30% të pacientëve, doza e ciklosporinës është dashur që të reduktohet në mënyrë që të mbahen përqendrimet e ciklosporinës brenda gamës terapeutike, ndërsa në pjesën tjetër të pacientëve nuk ka qenë i nevojshëm rregullimi i dozës. Mesatarisht doza e ciklosporinës është zvogëluar rreth 20% te këtë pacientë. Për shkak të variabilitetit të gjerë të rregullimit të dozës ndërmjet individëve, rekomandohet që përqendrimet e ciklosporinës të monitorohen prej së afërmi pas fillimit të terapisë me carvedilol dhe që doza e ciklosporinës të rregullohet siç është e përshtatshme.

*Amiodaroni:* Te pacientët me insuficiencë të zemrës, amiodaroni ka zvogëluar pastrimin e S-carvedilolit me gjasë përmes inhibimit të CYP2C9. Përqendrimi mesatar i R-carvedilolit në plazmë nuk ishte ndryshuar. Rrjedhimisht, ekziston rreziku potencial i rritjes së  $\beta$ -bllkadës të shkaktuar nga rritja e përqendrimit të S-carvedilolit në plazmë.

*Fluoksetini:* Në studim të randomizuar, të gërshetuar te 10 pacientë me insuficiencë të zemrës, dhënia e njëkohshme e fluksetinës, një inhibitor i fortë i CYP2D6, ka rezultuar në inhibim stereoselektiv të metabolizimit të Carvedilolit me rritje prej 77% në R(+) enantiomerin AUC mesatar. Megjithatë, nuk janë vërejtur ndryshime në ngjarjet negative, rritjen e presionit të gjakut apo ritmin e zemrës ndërmjet grupeve të trajtuara.

#### ***Ndërveprimet farmakodinamike***

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1.                            | Carvedilol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI         |

*Insulina apo hipoglikemikët oral:* Agjentët me veti  $\beta$ -blokuese mund të rrisin efektin e reduktimit të sheqerit në gjak të insulinës dhe hipglikemikëve oral. Shenjat e hipoglikemisë mund të jenë të maskuara apo të zbutura (veçanërisht takikardia). Te pacientët që marrin insulin apo hipoglikemikë oral, rekomandohet monitorimi i rregullt i glukozës në gjak.

*Agjentët shterues të katekolaminës:* Pacientët që marrin të dy agjentët me veti  $\beta$ -blokuese dhe barit që mund të shterojë katekolaminat (p.sh. reserpina dhe inhibitorët e monoamin oksidazës) duhet të vëzhgohen prej së afërmi për shenja të hipotensionit dhe/ose bradikardisë së rëndë.

*Digoksin:* Përdorimi i kombinuar i beta-blokuesve dhe digoksinës mund të rezultojë në zgjatje shtesë të kohës së përçimit atrioventrikular (AV).

*Verapamil, diltiazem, aminodaron apo antiaritmikët tjerë:* në kombinim me Carvedilol mund të rrisin rrezikun e çrregullimeve të përçimit AV (shiko seksionin 4.4 Paralajmërime dhe masa paraprake të veçanta për përdorim).

*Klonidina:* Dhënia e njëkohshme e klonidinës me agjentë me veti beta-blokuese mund të fuqizojë efektet e uljes së presionit të gjakut dhe rrahjeve të zemrës. Kur ndërpritet trajtimi i njëkohshëm me agjentë me veti beta-blokuese dhe klonidinës, agjenti beta-blokues duhet ndërprerë i pari (në mënyrë graduale). Më pas terapia me klonidinë mund të ndërpritet gradualisht duke e reduktuar dozën (për disa ditë).

*Bllokuesit e kanalit të kalciumit:* Rastet e izoluara të çrregullimeve në përçim (rrallëherë me komprometim hemodinamik) janë vërejtur gjatë dhënies së njëkohshme të carvedilol dhe diltiazemit. Sikur me agjentët tjerë me veti beta-blokuese, nëse carvedilol jepet në rrugë orale me bllokues të kanaleve të kalciumit të tipit verapamil apo diltiazem, rekomandohet që të monitorohet EKG-ja dhe presioni i gjakut (shiko seksionin 4.4).

*Agjentët anti-hipertenziv:* Sikur me agjentët me aktivitet beta-blokues, carvedilol mund të fuqizojë efektin e barërave tjera që merren njëkohësisht dhe që janë me veprim anti-hipertenziv (p.sh. antagonistët alfa-receptorë) apo kanë hipotensionin si pjesë të profilin të tyre të efekteve negative.

*Agjentët anestetik:* Duhet kushtuar vëmendje të veçantë gjatë anestezisë së përgjithshme për efektet sinergjistike negative inotropike dhe ato hipotenzive të carvedilolit dhe barërave anestetike (shiko seksionin 4.4 Paralajmërime dhe masa paraprake të veçanta për përdorim).

*NSAID-ët:* Përdorimi i njëkohshëm i barërave jo-steroidale anti-inflamatore (NSAID-ët) dhe bllokuesve beta-adrenergjik mund të rezultojë në rritjen e presionit të gjakut dhe ulje të kontrollimit të presionit të gjakut.

*Beta-agonist bronkodilatorët:* Beta bllokuesit jo-kardioselektiv pengojnë efektet bronkodilatore të bronkodilatorëve beta-agonist. Rekomandohet monitorimi i kujdesshëm i pacientëve.

## 4.6 Shtatzënia dhe ushqimi me gjë

### Shtatzënia

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1.                            | Carvedilol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI         |

Ekzistojnë të dhëna të kufizuara lidhur me përdorimin e carvedilolit të gratë shtatzënë. Studimet në kafshë janë të pamjaftueshme në lidhje me efektet në shtatzëni, zhvillimin e embrionit/fetusit, parturimin dhe zhvillimin postnatal (shiko seksionin 5.3). Rreziku potencial për njerëzit nuk është i ditur.

Coryol duhet të përdoret gjatë shtatzënisë nëse është dukshëm e nevojshme dhe nëse benefitet potenciale për nënën e arsyetojnë rrezikun potencial për fetusit.

Beta-blokuesit reduktojnë perfuzionin placentar, që mund të rezultojë në vdekjen intrauterine të fetusit dhe lindje të parakohshme. Përveç kësaj, efektet e padëshirueshme (posaçërisht hipoglikemia dhe bradikardia) mund të paraqiten në fetus dhe në të porsalindurit. Në periudhën neonatale dhe postnatale ekziston rreziku i komplikimeve kardiake dhe pulmonare. Studimet në kafshë nuk kanë treguar prova të teratogjenicitetit me carvedilol (shiko seksionin 5.3).

#### Ushqimi me gji

Studimet në kafshë kanë treguar që carvediloli apo metabolitët e tij ekskretohen në qumështin e gjirit. Nuk është e ditur nëse carvedilol ekskretohet në qumështin e gjirit të njerëzit. Prandaj ushqyerja me gji nuk rekomandohet gjatë dhënies së Coryol.

### **4.7 Efektet në zotësinë për të vozitur dhe përdorim të makinerive**

Nuk janë bërë studime lidhur me zotësinë për të vozitur dhe për përdorim të makinerive. Për shkak të reagimeve të ndryshme që mund të paraqiten te pacientët individual (p.sh. marramendje, lodhje), aftësia e tyre për të vozitur, përdorur makineritë apo për të kryer detyra që kërkojnë vëmendje konstante mund të dobësohet. Kjo është veçanërisht e rëndësishme kur fillohet me trajtimin apo kur ndryshohet doza, ndërrohet trajtimi apo në rast të konsumimit të njëkohshëm të alkoolit gjatë trajtimit.

### **4.8 Efektet e padëshirueshme**

#### *(a) Përmbledhje e profilit të sigurisë*

Shpeshtësia e efekteve të padëshirueshme nuk varet nga doza, përveç marramendjes, shikimit jonormal dhe bradikardisë.

#### *(b) Lista e efekteve të padëshirueshme*

Rreziku i efekteve të padëshirueshme që lidhen me carvedilol është i ngjashëm nëpër të gjithë indikatorët. Përjashtimet janë shpjeguar në nën-seksionin (c).

Kategoritë e shpeshtësisë janë si në vijim:

- Shumë e zakonshme ( $\geq 1/10$ )
- E zakonshme ( $\geq 1/100$  deri  $< 1/10$ )
- E pazakonshme ( $\geq 1/1,000$  deri  $< 1/100$ )
- E rrallë ( $\geq 1/10,000$  deri  $< 1/1,000$ )
- Shumë e rrallë ( $< 1/10,000$ )
- Nuk dihet (nuk mund të vlerësohet nga të dhënat në dispozicion)

#### *Infektimet dhe infestacionet*

E zakonshme: Bronkit, pneumoni, infeksione të traktit të sipërm respirator, infeksione të traktit urinar

#### *Çrregullimet e sistemit të gjakut dhe sistemit limfatik*

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1.                            | Carvedilol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI         |

E zakonshme: Anemia  
E rrallë: Trombocitopenia  
Shumë e rrallë: Leukopenia

*Çrregullimet e sistemit imunitar*

Shumë e rrallë: Hipersensitivitet (reagim alergjik)

*Çrregullimet në metabolizëm dhe ushqyeshmëri*

E zakonshme: Rritje e peshës, hiperkolesterolemi, kontrollim i çrregulluar i glukozës në gjak (hiperglikemi, hipoglikemi) te pacientët me diabet nga më parë

*Çrregullimet psikiatrike*

E zakonshme: Depresion, disponim të ulët  
E pazakonshme: Çrregullime të gjumit

*Çrregullimet në sistemin nervor:*

Shumë e zakonshme: marramendje, kokëdhembje  
E pazakonshme: Presinkope, sinkope, paraestezi

*Çrregullimet në sy*

E zakonshme: Çrregullim në të pamur, zvogëlim i lotimit (tharje e syrit), iritim i syrit

*Çrregullimet kardiake*

Shumë e zakonshme: Insuficienca kardiake  
E zakonshme: Bradikardia, edema, hipervolemia, mbingarkesë e lëngjeve  
E pazakonshme: Bllokim Atrioventrikular, angina pectoris

*Çrregullimet vaskulare*

Shumë e zakonshme: Hipotension  
E zakonshme: Hipotension ortostatik, çrregullime të qarkullimit periferik (gjymtyrë të ftohta, sëmundje vaskulare periferike, rëndim i klaudikimit të kohëpaskohshëm dhe fenomenit të Raynaud-it)

*Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale*

E zakonshme: Dispnea, edema pulmonare, astma te pacientët me predispozita  
E rrallë: Kongestion nazal

*Çrregullimet gastrointestinale*

E zakonshme: Nauze, diarre, vjellje, dispepsi, dhembje abdominale

*Çrregullimet hepatobiliare*

Shumë e rrallë: Alanin aminotransferazë (ALT), aspartat aminotransferazë (AST) dhe gama-glutamilttransferazë (GGT) e rritur

*Çrregullimet në lëkurë dhe indin nën-lëkuror*

E pazakonshme: Reagimet në lëkurë (p.sh. ekzantema alergjike, dermatit, urtikari, prurit, dëmtimet psoriatike dhe dëmtimet sikur liken-planus), alopecia  
Shumë e rrallë: Reagime të rënda negative në lëkurë (p.sh. Erythema multiforme, sindroma Stevens-Johnson, nekroliza toksike epidermale)

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1.                            | Carvedilol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI         |

#### *Çrregullimet e indeve muskulo-skeletore dhe lidhëse*

E zakonshme: dhembje në ekstremitete

#### *Çrregullimet renale dhe të traktit urinar*

E zakonshme: Insuficiencë akute renale dhe çrregullime në funksionin renal te pacientët me sëmundje vaskulare të përhapur dhe/ose insuficiencë renale themelore, çrregullime në mikturim

Shumë e rrallë: Mospërmbajtje e urinës te femrat

#### *Çrregullimet e sistemit riprodhues dhe të gjirit*

*Nuk dihet:* Mosfunksionimi erektil.

#### *Çrregullimet e përgjithshme dhe kushtet e vendit të dhënies*

Shumë e zakonshme: Astenia (lodhje)

E zakonshme: Dhembje

#### *(c) Përshkrimi i efekteve të padëshirueshme individuale*

Marramandja, sinokopi, kokëdhembja dhe astenia janë zakonisht të lehta dhe kanë më shumë gjasë të paraqiten në fillim të trajtimit.

Te pacientët me insuficiencë kongjестive të zemrës, mund të paraqitet përkeqësim i insuficiencës kardiake dhe mbajtje e lëngjeve gjatë rritjes së titrimit të dozës së carvedilol (shiko seksionin 4.4).

Insuficienca kardiake raportohet zakonisht si efekt i padëshirueshëm si te pacientët e trajtuar me placebo ashtu edhe te ata me carvedilol (14.5% dhe 15.4%, respektivisht, te pacientët me mosfunksionim të ventrikulës së majtë pas infarktimit miokardial).

Përkeqësimi i kthyeshëm i funksionit renal është vërejtur me terapinë me carvedilol te pacientët me insuficiencë kronike të zemrës me presion të ulët të gjakut, sëmundje iskemike të zemrës dhe sëmundje të përhapur vaskulare dhe/ose insuficiencë themelore renale (shiko seksionin 4.4).

Si klasë, bllokuesit e beta-adrenergjik receptorëve mund të shkaktojnë që diabeti latent të manifestohet, diabeti i manifestuar të rëndohet dhe të inhibohet mekanizmi i rregullimit të glukozës në gjak.

Carvedilol mund të shkaktojë mospërmbajtje të urinës te femrat, gjë që përmirësohet pas ndërprerjes së trajtimit me medikament.

## **4.9 Mbidozimi**

#### *Simptomat dhe shenjat*

Mbidozimi kryesisht mund të shkaktojë hipotension, bradikardi, insuficiencë të zemrës, shok kardiogjenik dhe arrest kardiak. Mund të ketë edhe probleme me frymëmarrje, bronkospazmë, të vjella, vetëdije të shqetësuar dhe sulme të përgjithësuara.

#### *Trajtimi*

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1.                            | Carvedilol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI         |

Përveç trajnimit të përgjithshëm mbështetës, në rast nevojë, duhet të monitorohen dhe rregullohen parametrat vital nën kushte të kujdesit intensiv. Në rast të bradikardisë serioze mund të jepet atropina. Për të përkrahur funksionimin ventrikular, rekomandohet glukagoni intravenoz ose simpatomimetikët (dobutamine, isoprenaline). Nëse kërkohet efekti inotropik, duhet të merren parasysh inhibitorët fosfodisterazë (PDE). Nëse vazolidimi periferik e dominon profilin intoksikues, atëherë duhet të jepet norepinefrina ose noradrenalina, duke e monitoruar vazhdimisht qarkullimin. Në rast të brikardisë që është rezistente ndaj barërave, atëherë duhet të iniciohet terapia me pejsmejker.

Për bronkospazmë duhet të jepet beta-simpatomimetikët (si aerosol ose në mënyrë intravenoze), ose mund të jepet aminofillina me injektim të ngadalshëm ose me infuzion. Në rast të sulmit, rekomandohet injektimi intravenoz me diazepam ose klonazepam.

Në rast të mbidozimi të rëndë me simptoma shoku, duhet të vazhdohet trajtimi përkrahës i përshtatshëm më lartë për një kohë të gjatë të mjaftueshme, d.m.th. derisa të stabilizohet pacienti, pasi që mund të pritët zgjatje e gjysmë-jetës së eliminimit dhe rishpërndarjes së carvedilol nga pjesët më të thella.

## 5. VETITË FARMAKOLOGJIKE

### 5.1 Vetitë farmakodinamike

Grupi farmakoterapik: agjentët bllokues alfa dhe beta, kodi ATC: C07AG02.

#### Mekanizmi i veprimit

Carvedilol është agjent beta bllokues vazolidues jo-selektiv. Ai gjithashtu ka karakteristika antioksiduese dhe antiproliferative.

#### Efektet farmakodinamike

Substanca aktive, carvediloli, është përzierje; enantiomerët dallojnë për nga efektet e tyre dhe metabolizmi. Enantiomeri S(-) paraqet alfa<sub>1</sub>- dhe aktivitet bllokues beta-adrenoreceptor, ndërsa enantiomeri R(+) paraqet vetëm alfa<sub>1</sub>- aktivitet bllokues. Me bllokim kardio jo-selektiv të beta-adrenoreceptorëve zvogëlohet shtypje arteriale e gjakut, ritmi i zemrës dhe outputin kardial. Carvediloli zvogëlon shtypjen e arteries pulmonare dhe shtypjen e djathtë atriale. Me bllokim të alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptorëve shkaktohet vazolidimi periferik dhe zvogëlohet rezistenca sistemike vaskulare. Për shkak të këtyre efekteve, ajo e liron muskulin e zemrës dhe e pengon zhvillimin e anginës pectoris. Te pacientët me insuficiencë të zemrës e rritë fraksionin dalës të ventrikulës së majtë dhe përmirëson simptomet e sëmundjes. Efekte të ngjashme janë vërejtur te pacientët me çrregullim të ventrikulës së majtë. Carvediloli ka efekte simpatomimetike jo të brendshme, dhe sikurse propranololi, ka karakteristika stabilizuese të membranës. Aktiviteti i plazmës së reninës zvogëlohet, mbajtja e lëngut është e rrallë. Efekti në tensionin e gjakut dhe të rrahurat e zemrës më së shumti shprehet 1 deri 2 orë pas dhënies.

Te pacientët me hipertension me veshkë të shëndoshë, carvedilol e zvogëlon rezistencën vaskulare veshkore. Nuk ka ndryshime të ndjeshme në filtrimin glomerular, qarkullimin plazma veshkor dhe ekskretim elektrolit. Mbahet qarkullimi periferik i gjakut; kështu që ekstremitetet e ftohta, të cilat shpesh vërehen gjatë trajtimit me bllokues-beta, shfaqen rrallë. Si rregulle, carvedilol nuk ndikon në nivelet e serumit lipoprotein.

### 5.2 Vetitë farmakokinetike

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1.                            | Carvedilol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI         |

#### Absorbimi

Carvedilol absorbohet shpejt dhe pothuajse plotësisht pas gëlltitjes. Shkalla e absorbimit të barit ngadalësohet përmes ushqimit, mirëpo nuk preket bio-disponueshmërinë.

#### Shpërndarja

Carvediloli është pothuajse plotësisht i lidhur me proteinat plazma. Vëllimi i shpërndarjes është rreth 2 l/kg. Koncentrimet e plazmës janë proporcionale me dozën e gëlltitur.

Mesatarisht, nivelet e plazmës së carvedilol janë 50% më të larta se të moshuarit.

Te pacientët me cirrozë të mëlçisë, bio-disponueshmëria e carvedilol ishte katër herë më e lartë dhe piku i niveleve të plazmës pesë herë më i lartë se në subjektet e shëndosha. Te pacientët me funksionim të dobësuar të mëlçisë, bio-disponueshmëria mund të rritet deri në 80% për shkak të efektit të kalimit të parë të zvogëluar.

#### Bio-transformimi

Vetëm 30% e carvedilol të dhënë është i bio-disponueshëm për shkak të metabolizimit të kalimit të parë (kryesisht përmes enzimeve hepatike CYP2D6 dhe CYP2C9). Prodhohen tre metabolite aktive me aktivitet bllokues beta; njëri prej tyre (derivat i 4-hidroksifenil) është 13 herë më i fuqishëm se carvediloli për bllokim beta. Krahasuar me carvedilolin, metabolitët aktive tregojnë efekt më të ulët vazolidar. Metabolizimi është stereo-selektiv; kështu që, nivelet e plazmës së carvedilolit R(+) janë 2 deri 3 herë më të larta se ato të carvedilolit S(-). Nivelet e plazmës së metaboliteve aktive janë mesatarisht 10 herë më të ulëta se ato të carvedilolit.

#### Eliminimi

Eliminimi i gjysmë-jetës për carvedilolin R(+) sillet prej 5 deri 9 orë krahasuar me 7 deri 11 orë për carvedilolin S(-).

Pasi që carvediloli kryesisht ekskretohet me jashtëqitje, nuk ka gjasa për shfaqje të akumulimit të konsiderueshëm te pacientët me dobësim veshkor.

### **5.3 Të dhënat para klinike të sigurisë**

Studimet e toksicitetit akut tregojnë toksicitet te ulët oral të carvedilolit: vlerat LD50 ishin më shumë se 208 g/kg në minj dhe minjve të mëdhenj dhe më shumë se 1 g/kg në qenë. Pas dhënies së një pas njëshme të carvedilolit te minjtë e mëdhenj me dozë prej 200 mg/kg/në ditë ose më shumë, vërehet qetësim, shtim i zvogëluar të peshës së trupit, lotim dhe venitje të qepallave. Ekzaminimet histopatologjike kanë treguar se mëlçia është organ i targetuar i veprimit të toksicinës. Niveli i efektit të pa observuar për toksicitetin ishte konstatuar të jetë 60 mg/kg/në ditë (10 herë nga maksimumi i dozës njerëzore). Dhënia e përsëritshme orale e carvedilolit te qentë (250 mg/kg/ në ditë, për 13 javë) shkakton ulje të aktivitetit të lotimit, vjelljes, jargëzimit dhe venitjes së qepallave, dhe disi e ulë peshën e trupit, e ngritë nivelin e serumit të kaliumit dhe peshën e mëlçisë (nuk janë vërejtur ndryshime morfologjike).

Dhënia afatgjate e carvedilolit si te minjtë e mëdhenj meshkuj ashtu edhe te femrat e zvogëlon numrin e fekondimeve, e shtyn kohën e fekondimit, zvogëlon numrin e corpora lutea dhe implantimeve, dhe rritë humbjet pas implantimeve.

Carvediloli shkakton toksicitet te minjtë e mëdhenj shtatzënë, zvogëlon peshën e fetusit dhe rritë numrin e fetuseve me zhvillim të vonuar të skeletit. Ai nuk është embriotoksik apo teratogjenik te lepujt, por e rrit humbjen pas implantimit të fetusit. Studimet te minjtë e mëdhenj kanë treguar se carvediloli dhe/ose metabolitët e tij e kapërcejnë barrierën e placentës dhe ekskretohen në qumësht; ato zvogëlojnë peshën e lindjes, shkaktojnë zhvillim të vonuar postnatal dhe rrisin vdekshmërinë.

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1.                            | Carvedilol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI         |

Disa teste vitro dhe vivo kanë treguar se carvediloli nuk është mutagjen. Studimet afatgjata (2 vjeçare) në minj dhe minj të mëdhenj nuk kanë treguar efekte karcinogjenike në dozat prej 12 deri 16 herë doza maksimale e njeriut.

Efektet në studimet para-klinike janë vërejtur vetëm në ekspozimet që konsiderohen se i tejkalojnë mjaftueshëm ekspozimin më të madh njerëzor, duke i dhënë rëndësi të vogël përdorimit klinik.

## **6. VETITË FARMACEUTIKE**

### **6.1 Lista e ekscipientëve**

Sukrozë  
Monohidrat laktoze  
Povidon  
Silikat koloidal anhidroz  
Krospovidon  
Stearat magnezi (E527)

### **6.2 Papërshtatshmëritë**

Nuk aplikohet.

### **6.3 Afati i qëndrueshmërisë në raft**

5 vite.

### **6.4 Masat e veçanta për ruajtje**

Për këtë produkt mjekësor nuk kërkohen kushte të veçanta për ruajtje.

### **6.5 Natyra dhe përmbajtja e shishes**

Blister paketim (Al foli, Al foli): 28 tableta me nga 6,25 mg (4 blister paketime me nga 7 tableta), në kuti.

Blister paketim (Al foli, Al foli): 28 tableta me nga 12,5 mg (4 blister paketime me nga 7 tableta), në kuti.

Blister paketim (Al foli, Al foli): 28 tableta me nga 25 mg (4 blister paketime me nga 7 tableta), në kuti.

### **6.6 Masat e veçanta për hedhje**

Nuk ka kërkesa të veçanta.

## **7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1.                            | Carvedilol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI         |

## **8. NUMRI-AT I AUTORIZIMIT PËR MARKETING**

28 x 6,25 mg: PMA 003/16/11/2016

28 x 12,5 mg: PMA 005/16/11/2016

28 x 25 mg: PMA 004/16/11/2016

## **9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT**

Data e autorizimit të parë: 04/12/2008

Data e ripërtëritjes së fundit: 16/11/2016

## **10. DATA E RISHIKIMIT TË TEKSTIT**

Prill, 2017