

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

CARVELOL 3,125 mg tablete

CARVELOL 6,25 mg tablete

CARVELOL 12,5 mg tablete

CARVELOL 25 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

CARVELOL 3,125 mg tablete: Jedna tableta sadrži 3,125 mg karvedilola.

CARVELOL 6,25 mg tablete: Jedna tableta sadrži 6,25 mg karvedilola.

CARVELOL 12,5 mg tablete: Jedna tableta sadrži 12,5 mg karvedilola.

CARVELOL 25 mg tablete: Jedna tableta sadrži 25 mg karvedilola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

CARVELOL 3,125 mg: okrugle, bikonveksne tablete, krem boje, bez oznaka s obje strane, promjera oko 5,5 mm.

CARVELOL 6,25 mg: okrugle, bikonveksne tablete, krem boje, bez oznaka s obje strane, promjera oko 6,5 mm.

CARVELOL 12,5 mg: okrugle, bikonveksne tablete, krem boje, bez oznaka s obje strane, promjera oko 8,5 mm.

CARVELOL 25 mg: okrugle, bikonveksne tablete, krem boje, bez oznaka s obje strane, promjera oko 11 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Karvedilol je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije.

Ishemijska bolest srca

Karvedilol je djelotvoran u dugotrajnom liječenju raznih kliničkih oblika ishemijske bolesti srca.

Kronično zatajivanje srca

Ukoliko ne postoje kontraindikacije, karvedilol je indiciran za liječenje svih bolesnika sa stabilnim i simptomatskim, blagim, umjerenim i teškim kroničnim zatajivanjem srca (NYHA II-IV) ishemijske ili neishemijske etiologije u kombinaciji sa standardnom terapijom, uključujući bolesnike s poremećajem funkcije lijeve klijetke nakon infarkta miokarda.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Esencijalna hipertenzija

**Odobreno
ALMBIH
12.4.2019.**

Preporučena početna doza je 12,5 mg karvedilola jednom na dan tijekom prva dva dana liječenja (kod starijih bolesnika tijekom najmanje dva tjedna). Nakon toga se preporučuje doza od 25 mg jednom na dan. Prema potrebi doza se može postupno povećavati, u razmacima od barem dva tjedna, do najveće preporučene dnevne doze od 50 mg, koja se primjenjuje odjednom ili podijeljena u dvije pojedinačne doze od 25 mg (maksimalna preporučena dnevna doza za starije bolesnike je 50 mg koja se daje u podijeljenim dozama).

Dugotrajno liječenje ishemijske bolesti srca

Preporučena početna doza karvedilola je 12,5 mg dva puta na dan tijekom prva dva dana terapije. Nakon toga preporučuje se doza od 25 mg dva puta na dan. Ukoliko je potrebno, doza se može naknadno povećavati u intervalima od barem dva tjedna do preporučene maksimalne dnevne doze od 100 mg koja se uzima u podijeljenim dozama (dvije dnevno). Maksimalna preporučena dnevna doza za starije bolesnike je 50 mg koja se daje u podijeljenim dozama (dva puta dnevno).

Simptomatsko stabilno kronično zatajivanje srca uključujući bolesnike s poremećajem funkcije lijeve klijetke nakon infarkta miokarda

Doziranje mora biti individualno, a tijekom razdoblja prilagođavanja doze potrebna je pažljiva kontrola liječnika. Prije početka liječenja karvedilolom u bolesnika koji uzimaju druge lijekove u liječenju kroničnog zatajivanja srca, bez znakova retencije tekućine (ako se doza diuretika nije mijenjala), doziranje tih lijekova treba stabilizirati.

Preporučena početna doza karvedilola je 3,125 mg dva puta na dan tijekom dva tjedna. Bolesnik mora biti pod liječničkim nadzorom najmanje 3 sata od davanja prve doze (vidjeti dio 4.8.). Ako bolesnik podnosi tu dozu, ona se može postupno povećati u razmacima od najmanje dva tjedna do 6,25 mg dva puta na dan, zatim do 12,5 mg dva puta na dan te napokon do 25 mg dva puta na dan. Dozu treba povećavati do najveće koju bolesnik podnosi.

Najveća preporučena doza je 25 mg dva puta dnevno kod bolesnika koji teže manje od 85 kg i 50 mg dva puta dnevno kod bolesnika s težinom većom od 85 kg. Prije svakog povećanja doze bolesnika mora pregledati liječnik uz uzimanje u obzir simptoma pogoršanja zatajenja srca ili vazodilatacije. Prolazno pogoršanje zatajenja srca ili retencija tekućine trebalo bi se liječiti povećanim dozama diuretika, a ponekad je potrebno smanjiti dozu karvedilola ili čak privremeno prekinuti liječenje karvedilolom.

Ako se liječenje karvedilolom prekine tijekom više od dva tjedna, terapiju treba ponovno započeti s 3,125 mg karvedilola dva puta na dan te prilagođavati na veću dozu u skladu s gore navedenim preporukama za doziranje.

Ako nakon primjene karvedilola dođe do promjene kliničke simptomatologije, to se može korigirati promjenom doziranja lijekova koji se koriste za liječenje zatajenja srca ili prilagođavanjem doze karvedilola.

Doziranje kod posebnih skupina bolesnika

Oštećena funkcija bubrega

Prema dostupnim farmakokinetičkim podacima (vidjeti dio 5.2.) i objavljenim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.4.) u bolesnika s raznim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega, prilagodba doze karvedilola nije potrebna. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti, prije svega tijekom faze titracije (vidjeti dio 5.2.).

Oštećena funkcija jetre

Karvedilol je kontraindiciran u bolesnika s klinički manifestnim poremećajem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.).

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze karvedilola.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene karvedilola u djece (u dobi <18 godina) nije utvrđena (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Tablete treba uzeti s hranom i dovoljno tekućine.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na karvedilol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- nestabilno/dekompenzirano zatajivanje srca ((NYHA IV) koje zahtjeva suportivnu intravenoznu primjenu inotropnih lijekova
- klinički manifesni poremećaj funkcije jetre
- bronhospazam ili astma u anamnezi
- AV blok drugog i trećeg stupnja (ako bolesnik nema ugrađen trajni elektrostimulator srca)
- teška bradikardija (manje od 50 otkucaja u minuti)
- kardiogeni šok
- sindrom bolesnog sinusa (uključujući sinus-atrijski blok)
- jaka hipotenzija (sistolčki krvni tlak manji od 85 mmHg).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kronično kongestivno zatajivanje srca

U bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca tijekom prilagođavanja na veću dozu karvedilola može doći do pogoršanja zatajivanja srca ili retencije tekućine. U slučaju pojave takvih simptoma treba povećati dozu diuretika, a doza karvedilola ne smije se povećavati sve dok se bolesnik klinički ne stabilizira. Ponekad je potrebno smanjiti dozu karvedilola ili privremeno prekinuti primjenu lijeka. Spomenuto ne isključuje kasnije uspješno titiranje doze karvedilola. Karvedilol je potrebno s oprezom primjenjivati u bolesnika koji uzimaju digoksin, diuretike i/ili ACE inhibitore jer digoksin i karvedilol mogu usporiti AV provodljivost.

Bubrežna funkcija u kongestivnom zatajivanju srca

Reverzibilno pogoršanje funkcije bubrega primijećeno je pri liječenju karvedilolom u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca i niskim krvnim tlakom (sistolčki krvni tlak <100 mmHg), ishemijskom bolešću srca i difuznom krvožilnom bolešću i/ili već postojećom insuficijencijom bubrega. U bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca s tim rizičnim faktorima potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega tijekom povećavanja doze lijeka, a čim dođe do pogoršanja funkcije bubrega, treba prekinuti primjenu ili smanjiti dozu lijeka.

Poremećaj funkcije lijeve klijetke nakon akutnog infarkta miokarda

Prije početka liječenja karvedilolom bolesnik mora biti klinički stabilan te najmanje 48 sati primati ACE inhibitor čija doza barem zadnja 24 sata mora biti stabilna.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Karvedilol treba primjenjivati s oprezom, u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) sa sklonošću bronhospazmu koji ne primaju oralnu ili inhalacijsku medikaciju i samo u onim slučajevima u kojima je potencijalna korist veća od potencijalnog rizika.

U bolesnika sklonih bronhospazmu, zbog mogućeg povećanja otpora u dišnim putovima, može doći do pojave respiratornog distresa. Bolesnike treba pažljivo kontrolirati u početku terapije karvedilolom te tijekom prilagođavanja na veću dozu, a pri pojavi bilo kojeg znaka bronhospazma dozu karvedilola treba smanjiti.

Šećerna bolest

Karvedilol treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa šećernom bolešću budući da rani znaci i simptomi akutne hipoglikemije mogu biti prikriveni ili oslabljeni. U dijabetičara s kongestivnim zatajivanjem srca primjena karvedilola može poremetiti kontrolu glukoze u krvi. Stoga je potrebno redovito praćenje razine glukoze u krvi kod dijabetičara na početku terapije karvedilolom ili tijekom povećavanja doze, kao i prilagođavanje hipoglikemijske terapije (vidjeti dijelove 4.5. i 4.4.)

Periferna vaskularna bolest i Raynaudov fenomen

U bolesnika s perifernim vaskularnim bolestima (npr. Raynaudov fenomen) karvedilol treba primjenjivati s oprezom jer beta-blokatori mogu dovesti do pojave ili pogoršanja simptoma arterijske insuficijencije.

Tireotoksikoza

Karvedilol, poput drugih beta blokatora, može prikriti simptome tireotoksikoze.

Bradikardija

Karvedilol može uzrokovati bradikardiju. Kada se broj otkucaja smanji ispod 55 u minuti, dozu karvedilola treba smanjiti.

Preosjetljivost

Potrebno je primijeniti oprez pri primjeni karvedilola u bolesnika koji u anamnezi imaju ozbiljne reakcije preosjetljivosti, kao i kod bolesnika na terapiji desenzibilizacije, budući da beta-blokatori mogu povećati i osjetljivost na alergene i ozbiljnost anafilaktičkih reakcija.

Ozbiljne kožne nuspojave (SCAR)

Tijekom liječenja karvedilolom vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi ozbiljnih kožnih nuspojava poput toksične epidermalne nekrolize (TEN) i Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS) (vidjeti dio 4.8.). U bolesnika u kojih se pojave ozbiljne kožne nuspojave koje bi mogle biti povezane s primjenom karvedilola, treba trajno prekinuti primjenu karvedilola.

Psorijaza

U bolesnika s psorijazom povezanom s terapijom beta blokatorima prije primjene karvedilola treba razmotriti odnos rizika i koristi.

Interakcije s drugim lijekovima

Prijavljene su važne farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije s drugim lijekovima (npr. digoksinom, ciklosporinom, rifampicinom, anestheticima, antiaritmicima) (vidjeti dio 4.5.).

Feokromocitom

Bolesnicima s feokromocitomom, prije primjene bilo kojeg beta-blokatora, treba dati neki alfa-blokator. Iako karvedilol ima i alfa-blokirajuća i beta-blokirajuća svojstva, nema iskustva s njegovom primjenom u ovom stanju. Stoga je potreban oprez pri primjeni karvedilola u bolesnika za koje se sumnja da imaju feokromocitom.

Prinzmetalova angina pectoris

Lijekovi s neselektivnim beta-blokirajućim djelovanjem mogu izazvati bolove u prsima u bolesnika s Prinzmetalovom nestabilnom anginom pectoris. Nema kliničkih iskustava o primjeni karvedilola u tih bolesnika, iako alfa-blokirajuće djelovanje karvedilola može spriječiti pojavu takvih simptoma. Međutim, treba biti na oprezu kada se karvedilol daje bolesnicima za koje se sumnja da boluju od Prinzmetalove nestabilne angine.

Kontaktne leće

Bolesnike koji koriste kontaktne leće treba upozoriti na mogućnost smanjenog lučenja suza.

Sindrom ustezanja

Kao i pri primjeni drugih beta-blokatora liječenje karvedilolom ne smije se naglo prekinuti, naročito u bolesnika koji boluju od ishemijske bolesti srca. U spomenutih bolesnika terapiju karvedilolom treba prekidati postupno (tijekom razdoblja od 2 tjedna).

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Primjena kod posebne skupine bolesnika

Djeca i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost karvedilola u bolesnika mlađih od 18 godina nije utvrđena. Vidjeti dio 4.2.

Stariji bolesnici

Ispitivanja na starijim bolesnicima s hipertenzijom nisu pokazala nikakvu razliku u profilu nuspojava u usporedbi s mlađim bolesnicima. Druga ispitivanja u koja su bili uključeni bolesnici s ishemijskom bolešću

srca nisu pokazala nikakvu razliku u pojavljivanju nuspojava u odnosu na mlađe bolesnike. U starijih bolesnika stoga nije potrebno nikakvo prilagođavanje početne doze (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje bubrežne funkcije

Pri kroničnom liječenju karvedilolom zadržan je autoregulacijski dotok krvi u bubrege i nije izmijenjena glomerularna filtracija. U bolesnika sa srednje teškom i teškom bubrežnom insuficijencijom nije potrebna nikakva promjena doziranja karvedilola (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje funkcije jetre

Karvedilol je kontraindiciran u bolesnika s klinički manifesnom disfunkcijom jetre (vidjeti dio 4.3.). Farmakokinetičko ispitivanje u bolesnika s cirozom je pokazalo da je izlaganje (AUC) karvedilola u bolesnika s oštećenjem jetre povećano 6,8 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Šećerna bolest

Beta blokatori mogu povećavati inzulinsku rezistenciju i prikriti simptome hipoglikemije. Međutim, mnoga ispitivanja su pokazala da su vazodilatacijski beta blokatori (poput karvedilola) povezani s mnogo povoljnijim djelovanjima na glikemijski i lipidni profil.

Karvedilol pokazuje umjerena svojstva osjetljivosti na inzulin i može ublažavati neke simptome metaboličkog sindroma.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Djelovanje karvedilola na farmakokinetiku drugih lijekova

Karvedilol je supstrat kao i inhibitor P-glikoproteina. Stoga se bioraspoloživost lijekova koje prenosi P-glikoprotein može povećati kada se primjenjuju istodobno s karvedilolom.

Dodatno, induktori ili inhibitori P-glikoproteina mogu promijeniti bioraspoloživost karvedilola.

Digoksin: U ispitivanjima u zdravih ispitanika i u bolesnika sa zatajenjem srca pokazano je povećano izlaganje digoksinu i do 20%. Kod muškaraca je zabilježeno značajno veće djelovanje nego kod žena. Stoga se preporučuje praćenje razine digoksina pri uvođenju, reguliranju doze ili prekidu primjene karvedilola (vidjeti dio 4.4.). Karvedilol nema nikakvog utjecaja na digoksin koji se primjenjuje intravenski.

Ciklosporin: Dva ispitivanja u kojima su sudjelovali bolesnici s transplantiranim bubregom ili srcem koji su oralno primali ciklosporin pokazala su povećanje koncentracije ciklosporina u plazmi nakon početka primjene karvedilola. Čini se da karvedilol povećava izlaganje oralnom ciklosporinu za približno 10 do 20%. U približno 30% bolesnika, bilo je potrebno smanjiti dozu ciklosporina da bi se koncentracije održale unutar terapijskog raspona, dok ostalim bolesnicima prilagodba doze nije bila potrebna. U prosjeku je doza u tih bolesnika smanjena za približno 20%. Mehanizam te interakcije nije poznat, ali može joj pridonijeti inhibicija intestinalnog P-glikoproteina. Zbog velike varijabilnosti doze koju je potrebno prilagoditi među bolesnicima, preporučuje se pažljiva kontrola koncentracije ciklosporina nakon započinjanja liječenja karvedilolom te odgovarajuće prilagođavanje doze ciklosporina. U slučaju intravenske primjene ciklosporina, ne očekuje se nikakva reakcija s karvedilolom.

Djelovanje drugih lijekova na farmakokinetiku karvedilola

Inhibitori kao i induktori izoenzima CYP2D6 i CYP2C9 mogu stereoselektivno izmijeniti sistemski i/ili predsistemski metabolizam karvedilola i tako dovesti do povećanja ili smanjenja koncentracije R i S-karvedilola u plazmi (vidjeti dio 5.2.). Primjeri te pojave primijećene u bolesnika ili zdravih ispitanika navedeni su u nastavku, no popis nije potpun.

Amiodaron: Ispitivanja *in vitro* na ljudskim jetrenim mikrosomima pokazala su da amiodaron i desetilamiodaron inhibiraju oksidaciju R- i S-karvedilola. Minimalne koncentracije R- i S-karvedilola bile su izrazito povišene (2,2 puta) u bolesnika sa zatajenjem srca koji su istodobno dobivali karvedilol i amiodaron u usporedbi s bolesnicima koji su primjenjivali karvedilol u monoterapiji. Djelovanje na S-karvedilol pripisivano je desetilamiodaronu, metabolitu amiodarona, koji je jaki inhibitor CYP2C9. U bolesnika liječenih kombinacijom karvedilola i amiodarona preporučuje se praćenje aktivnosti blokade beta adrenergičnih receptora.

Rifampicin: U ispitivanju je u 12 zdravih osoba zabilježeno smanjenje izlaganja karvedilola za približno 60% pri zajedničkoj primjeni s rifampicinom i smanjenje djelovanja karvedilola na sistolički krvni tlak. Mehanizam te interakcije nije poznat, ali može biti uzrokovan indukcijom intestinalnog P-glikoproteina rifampicinom. U bolesnika koji su istovremeno liječeni karvedilolom i rifampicinom stoga treba pažljivo pratiti aktivnost blokade beta adrenergičnih receptora.

Fluoksetin i paroksetin: U randomiziranom ukriženom ispitivanju u kojemu je sudjelovalo 10 bolesnika sa zatajivanjem srca, istodobna primjena fluoksetina, jakog inhibitora izoenzima CYP2D6, rezultirala je stereoselektivnom inhibicijom metabolizma karvedilola i 77%-tnim povećanjem srednjeg AUC-a („površine ispod krivulje“) R(+) enantiomera i nestatistički značajnom 35% povećanju AUC S(-) enantiomera u usporedbi s placebo grupom. Međutim, nisu primijećene razlike u nuspojavama, krvnom tlaku ni srčanom puls u između liječenih skupina. Djelovanje pojedinačne doze paroksetina, jakog inhibitora CYP2D6, na farmakokinetiku karvedilola ocijenjeno je u 12 zdravih ispitanika nakon davanja jedne oralne doze. Usprkos značajnom povećanju izlaganja R- i S- karvedilolu u zdravih ispitanika nisu zabilježeni nikakvi klinički učinci.

Kod istovremene primjene karvedilola i klonidina, pri završetku liječenja treba prvo prekinuti karvedilol, i to nekoliko dana prije postupnog smanjivanja doze klonidina.

Induktori oksidaze, npr. rifampicin, mogu snižavati serumsku razinu karvedilola. Kod istovremene primjene cimetidina može porasti serumska razina karvedilola.

Farmakodinamičke interakcije

Inzulin ili oralni hipoglikemici: Lijekovi s beta-blokirajućim svojstvima mogu pojačati učinak smanjivanja šećera u krvi inzulina i oralnih hipoglikemijskih lijekova. Znakovi hipoglikemije mogu biti maskirani ili oslabljeni (osobito tahikardija). U bolesnika koji primaju inzulin ili oralne hipoglikemijske lijekove preporučuje se redovita kontrola glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4.).

Lijekovi koji smanjuju količinu kateholamina: Bolesnike koji uzimaju lijekove s betablokirajućim svojstvima i lijekove koji mogu smanjiti količinu kateholamina (npr. rezerpin i inhibitori monoamino oksidaze) potrebno je pažljivo pratiti zbog pojave znakova hipotenzije i/ili teške bradikardije.

Digoksin: Istodobna primjena beta blokatora i digoksina može rezultirati dodatnim usporavanjem AV provodljivosti (vidjeti dio 4.4.).

Ne-dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, amiodaron ili drugi antiaritmici: Pri istovremenoj oralnoj primjeni karvedilola i diltiazema, amiodarona ili verapamila ili antiaritmika I. grupe može doći do poremećaja AV provodljivosti (samo rijetko s hemodinamičkim odgovorom). Pri istovremenoj primjeni karvedilola s diltiazemom prijavljeni su izolirani slučajevi poremećaja provodljivosti (rijetko s hemodinamičkim odgovorom). Isto kao i kod ostalih beta blokatora, ako karvedilol mora biti primijenjen oralno zajedno s ne-dihidropiridinskim blokatorima kalcijevih kanala (verapamil ili diltiazem), amiodaronom ili drugim antiaritmikima, preporučuje se praćenje EKG-a i krvnog tlaka. Ti lijekovi se ne smiju istovremeno primjenjivati intravenozno.

Klonidin: Istodobna primjena klonidina i beta-blokatora može pojačati antihipertenzivno djelovanje i učinak na smanjenje srčane frekvencije. Ako je potrebno prekinuti istodobnu primjenu spomenutih lijekova, prvo treba prekinuti primjenu beta-blokatora. Nakon nekoliko dana može se prekinuti i primjena klonidina, uz postupno smanjivanje doze.

Anitihipertenzivi: Kao i ostali beta-blokatori, karvedilol može potencirati učinak drugih istodobno primijenjenih lijekova s antihipertenzivnim djelovanjem (npr. antagonisti alfa₁ receptora) ili lijekova kod kojih je hipotenzija dio profila nuspojava.

Anestetiци: Pažljivo praćenje vitalnih znakova se preporučuje tijekom anestezije zbog sinergističkih negativnih inotropnih i hipotenzivnih učinaka karvedilola i anesthetika (vidjeti dio 4.4.).

Nesteroidni protuupalni lijekovi: Istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova i beta-adrenergičkih blokatora može rezultirati povišenjem krvnog tlaka i smanjenjem kontrole krvnog tlaka.

Beta-agonistički bronhodilatatori: Nekardioselektivni beta blokatori smanjuju bronhodilatatorske učinke beta-agonističkih bronhodilatatora. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućeg kliničkog iskustva s primjenom karvedilola u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduksijsku toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Karvedilol se ne smije koristiti u trudnoći osim ako moguća korist ne prevladava moguće rizike.

Beta blokatori smanjuju perfuziju placente, što može dovesti do intrauterine smrti fetusa te porođaja nezrelih plodova, odnosno prematurusa. Osim toga, u fetusa i novorođenčadi može doći do nuspojava (posebno hipoglikemije i bradikardije). U novorođenčadi u postnatalnom razdoblju postoji povećan rizik od srčanih i plućnih komplikacija. Tijekom istraživanja na životinjama nije dokazan teratogeni učinak karvedilola (vidjeti dio 5.3.).

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se karvedilol ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuje li se karvedilol u humano majčino mlijeko. Stoga se tijekom primjene karvedilola dojenje ne preporučuje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena.

S obzirom da reakcije individualno variraju (npr. omaglica, umor), sposobnost upravljanja vozilima i strojevima te rada bez čvrstog uporišta može biti smanjena. To se osobito odnosi na početak liječenja, nakon povećavanja doze, pri promjeni lijekova i u kombinaciji s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Učestalost nuspojava ne ovisi o dozi, osim u slučaju omaglice, poremećaja vida i bradikardije.

Prikaz nuspojava

Rizik nastanka većine nuspojava je sličan kod svih indikacija. Izuzeci su posebno opisani.

Nuspojave su prikazane prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klinička ispitivanja

Tablica 1 sažeto prikazuje nuspojave koje su prijavljene vezano uz primjenu karvedilola u ključnim kliničkim ispitivanjima u sljedećim indikacijama: kronično zatajenje srca, poremećaj funkcije lijeve klijetke nakon akutnog infarkta miokarda, hipertenzija i dugotrajno liječenje ishemijske bolesti srca:

Tablica 1 Nuspojave u kliničkim ispitivanjima

Klasa organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija	često
	trombocitopenija	rijetko

Odobreno
ALMBIH
12.4.2019.

	leukopenija	vrlo rijetko
Srčani poremećaji	zatajivanje srca	vrlo često
	bradikardija	često
	hipervolemija	često
	hiperhidracija	često
	AV blok	manje često
	angina pectoris	manje često
Poremećaji oka	poremećaj vida	često
	smanjeno stvaranje suza (suho oko)	često
	iritacija oka	često
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina	često
	proljevi	često
	povraćanje	često
	dispepsija	često
	bolovi u trbuhu	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (umor)	vrlo često
	oteklina	često
	bol	često
Poremećaji jetre i žuči	porast vrijednosti alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) i gama-glutamilttransferaze (GGT)	vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost (alergijska reakcija)	vrlo rijetko
Infekcije i infestacije	upala pluća	često
	bronhitis	često
	infekcije gornjih dišnih putova	često
	infekcije mokraćnih putova	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	povećanje tjelesne težine	često
	hiperkolesterolemija	često
	poremećaj kontrole glikemije (hiperglikemija, hipoglikemija) kod bolesnika s već postojećim dijabetesom	često
Poremećaj mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u udovima	često
Poremećaji živčanog sustava	vertoglavica	vrlo često
	glavobolja	vrlo često
	sinkopa, presinkopa	manje često
	parestezija	manje često
Psihijatrijski poremećaji	depresija, depresivno raspoloženje	često
	poremećaji spavanja	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	zatajenje bubrega i abnormalnosti bubrežnih funkcija u bolesnika s difuznom vaskularnom bolešću i/ili već postojećom bubrežnom insuficijencijom	često
	poremećaji mokrenja	često
	mokraćna inkontinencija kod žena	vrlo rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfunkcija	manje često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	dispneja	često
	plućni edem	često
	astma u predisponiranih bolesnika	često

	nazalna kongestija	rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	kožne reakcije (npr. alergijski egzantem, dermatitis, urtikarija, pruritus, kožne lezije nalik na psorijazu i <i>lichen planus</i>)	manje često
	multiformni eritem, Stevens- Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	manje često
Vaskularni poremećaji	hipotenzija	vrlo često
	ortostatska hipotenzija	često
	smetnje periferne cirkulacije (hladni udovi, periferna vaskularna bolest, pogoršanje intermitentne klaudikacije i Reynaudovog fenomena)	često

Nuspojave nakon uvođenja lijeka na tržište

Sljedeće nuspojave zabilježene su nakon uvođenja karvedilola na tržište. Kako su te nuspojave prijavljene iz populacije nepoznate veličine, nije im uvijek moguće odrediti učestalost i/ili potvrditi njihovu povezanost s primjenom lijeka.

Poremećaji metabolizma i prehrane

S obzirom na blokadu beta adrenergičkih receptora moguća je pojava latentnog dijabetesa, pogoršanje manifestnog dijabetesa ili inhibicija kontraregulacije glukoze u krvi.

Opis odabranih nuspojava

Učestalost nuspojava ne ovisi o dozi, s izuzetkom vrtoglavice, smetnji vida i bradikardije. Vrtoglavica, sinkopa, glavobolja i astenija uglavnom su blage, a veća je vjerojatnost da će se pojaviti na početku liječenja.

U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca prilikom postupnog povećavanja doze karvedilola može doći do pogoršanja zatajenja srca i retencije tekućine (vidjeti dio 4.4.).

Zatajenje srca je često prijavljivana nuspojava u bolesnika koji su primali placebo kao i kod bolesnika koji su liječeni karvedilolom (14,5 % odnosno 15,4 % u pacijenata s poremećajem funkcije lijeve srčane klijetke nakon akutnog infarkta miokarda).

U bolesnika s kroničnim zatajenjem srca i niskim krvnim tlakom, ishemijskom bolešću srca, difuznom vaskularnom bolešću i/ili već postojećom bubrežnom insuficijencijom koji su liječeni karvedilolom uočeno je reverzibilno pogoršanje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMS. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

Odobreno
ALMBIH
12.4.2019.

4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi

U slučaju predoziranja može se pojaviti jaka hipotenzija, bradikardija, zatajivanje srca, kardiogeni šok te zastoj rada srca. Može doći i do respiratornih problema, bronhospazma, povraćanja, poremećaja svijesti i generaliziranih konvulzija.

Liječenje predoziranja

Bolesnike treba nadzirati s obzirom na gore navedene subjektivne i objektivne simptome i liječiti ih prema procjeni liječnika, te u skladu sa smjericama za liječenje predoziranja beta blokatorima (tj. atropin, transvenozna elektrostimulacija, glukagon, inhibitori fosfodiesteraze kao npr. amrinon ili milrinon, beta-simpatomimetici).

Važna napomena

U slučajevima teškog predoziranja sa simptomima šoka, suportivno liječenje potrebno je nastaviti dovoljno dugo, odnosno dok se ne postigne stabilno stanje bolesnika jer se može očekivati produljeno poluvrijeme eliminacije i preraspodjela karvedilola iz udaljenijih odjeljaka. Trajanje suportivne terapije/terapije antidotom ovisi o tome koliko je predoziranje bilo ozbiljno. Suportivnu terapiju stoga je potrebno nastaviti dok se stanje bolesnika ne stabilizira.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori alfa- i beta-adrenergičkih receptora, ATK oznaka: C07AG02.

Mehanizam djelovanja

Karvedilol je neselektivni beta blokator s vazodilatatornim i antioksidacijskim svojstvima. Do vazodilatacije dolazi prvenstveno selektivnom blokadom alfa-adreno receptora. Karvedilol smanjuje periferni vaskularni otpor putem vazodilatacije te suprimira sustav renin-angiotenzin-aldosteron beta-blokadom. Aktivnost renina u plazmi se smanjuje, a rijetko dolazi do retencije tekućine. Karvedilol nema pravog simpatomimetičkog djelovanja te ima utjecaj na stabilizaciju membrana.

Karvedilol je racemična smjesa dvaju stereoizomera. Na modelima životinja oba enantiomera imaju svojstva alfa blokatora. Inhibicijski učinci beta-adrenergičkih receptora su neselektivni za beta-1 i beta-2 adrenoceptore i povezani su s njegovim S(-) enantiomerom.

Karvedilol je jako djelotvoran antioksidans koji reducira reaktivne kisikove radikale. Antioksidativna svojstva karvedilola i njegovih metabolita u više navrata su se pokazala u *in vitro* ispitivanjima na mnogim tipovima humanih stanica i *in vivo* ispitivanjima na životinjama.

Karvedilol nema negativan utjecaj na profil masnoća u serumu. Uobičajen omjer lipoproteina visoke gustoće i lipoproteina niske gustoće (HDL/LDL) ostaje održan.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Hipertenzija

Neka ograničenja koja se odnose na tradicionalne beta blokatore vjerojatno neće vrijediti za beta blokatore s vazodilatatornim svojstvima kakav je karvedilol. U kliničkim ispitivanjima je dokazano da zahvaljujući uravnoteženom djelovanju na vazodilataciju i beta blokadu, kod karvedilola u bolesnika s hipertenzijom, smanjenje krvnog tlaka nije povezano s istodobnim povećanjem ukupnog perifernog otpora, što je primijećeno kod čistih beta blokatora. Frekvencija srca se djelovanjem terapijskih doza lagano usporava. Protok krvi kroz bubrege i funkcija bubrega su održani. Održan je periferni protok krvi te je stoga pojava hladnih ekstremiteta (često uočena pri primjeni čistih beta blokatora) vrlo rijetko opisana.

Ishemijska bolest srca

U bolesnika s ishemijskom bolesti srca karvedilol je pokazao antiishemijska svojstva i antianginozna svojstva koja su se održala tijekom dugotrajnog liječenja. Karvedilol smanjuje ventrikularni *pre-* i *afterload*. U bolesnika s disfunkcijom lijeve ventrikule ili s kroničnim zatajenjem srca karvedilol je pokazao blagotvoran učinak na hemodinamiku i poboljšanje istisne frakcije.

Kronično zatajivanje srca

Karvedilol značajno smanjuje smrtnost i broj hospitalizacija te poboljšava simptome i funkciju lijeve klijetke u bolesnika s ishemijskim ili neishemijskim kroničnim zatajivanjem srca. Učinak karvedilola ovisi o dozi.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nekoliko otvorenih ispitivanja je pokazalo da je karvedilol djelotvoran u bolesnika s bubrežnom hipertenzijom. To vrijedi i u bolesnika s kroničnim zatajivanjem bubrega, bolesnika na hemodijalizi ili u bolesnika nakon transplantacije bubrega. Karvedilol vodi k postupnom snižavanju krvnog tiska kod dijaliziranih i nedijaliziranih bolesnika, a hipotenzivni učinak je usporediv s učinkom opaženim u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.

Na temelju rezultata dobivenih iz komparativnih ispitivanja u hemodijaliziranih bolesnika je utvrđeno da je karvedilol djelotvorniji od blokatora kalcijevih kanala i bolje se podnosi.

Karvedilol smanjuje morbiditet i mortalitet u dijaliziranih bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja koja uključuju veliki broj bolesnika (>4 000) sa slabom do umjerenom kroničnom bolešću bubrega potvrdila je da liječenje karvedilolom u bolesnika s disfunkcijom lijeve srčane klijetke (sa simptomatskim zatajivanjem srca i bez njega) smanjuje pojavu svih slučajeva mortaliteta i povezanih slučajeva zatajenja srca.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene 25 mg karvedilola kod zdravih ispitanika, karvedilol se brzo apsorbira s maksimalnom koncentracijom u plazmi C_{max} 21 mg/l, koju je postigao za približno 1,5 sat (t_{max}). Vrijednosti C_{max} izravno su proporcionalne dozi. Nakon oralne primjene metabolizmom prvog prolaska karvedilol postiže bioraspoloživost od 25% u zdravih muškaraca. Karvedilol je racemat i čini se da se S(-)-enantiomer metabolizira brže od R(+)-enantiomera, što ukazuje na apsolutnu oralnu bioraspoloživost od 15% u usporedbi s 31% kod R(+)-enantiomera. Maksimalne koncentracije u plazmi R-karvedilola su gotovo dvostruke u usporedbi sa S-karvedilolom. Ispitivanja *in vitro* su pokazala da je karvedilol supstrat efluksnog transportera P-glikoproteina. Uloga P-glikoproteina u raspoloživosti karvedilola dokazana je također *in vivo* u zdravih dobrovoljaca. Hrana ne utječe na bioraspoloživost i na maksimalne koncentracije u serumu, iako produljuje vrijeme potrebno za postizanje maksimalnih koncentracija u serumu.

Distribucija

Karvedilol je jako lipofilan spoj koji se približno 95% veže za proteine plazme. Volumen raspodjele se kreće između 1,5 i 2 l/kg i povećava se u bolesnika s cirozom jetre. Enterohepatična cirkulacija osnovne supstancije uočena je u životinja.

Biotransformacija

U ljudi se karvedilol intenzivno metabolizira u niz metabolita u jetri putem oksidacije i konjugacije. Metaboliti se uglavnom eliminiraju putem žuči.

Demetilacijom i hidroksilacijom fenolnog prstena nastaju tri aktivna metabolita koji blokiraju beta-adrenergičke receptore. Na temelju pretkliničkih ispitivanja metabolit 4'-hidroksifenol otprilike 13 puta snažnije blokira beta-receptore nego karvedilol. U usporedbi s karvedilolom, tri aktivna metabolita pokazuju slabo vazodilatacijsko djelovanje. Njihove su koncentracije u ljudi otprilike 10 puta niže od koncentracije osnovne tvari. Dva hidroksi-karbazol metabolita karvedilola izrazito su snažni antioksidansi koji su 30 do 80 puta jači od karvedilola.

Farmakokinetička ispitivanja u ljudi su pokazala da je oksidativni metabolizam karvedilola stereoselektivan. Rezultati ispitivanja *in vitro* pokazuju da u oksidaciji i hidroksilaciji mogu sudjelovati različiti izoenzimi citokroma P450 i to CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 i CYP1A2.

Ispitivanja u zdravih ispitanika i bolesnika pokazala su da je R-enantiomer pretežno metaboliziran pomoću CYP2D6, dok je S-enantiomer metaboliziran uglavnom CYP2D6 i CYP2C9.

Genetski polimorfizam

Rezultati farmakokinetičkih ispitivanja u ljudi pokazali su da CYP2D6 igra glavnu ulogu u metabolizmu R- i S-karvedilola. Kao posljedica toga, dolazi do povećanja plazmatskih koncentracija R- i S-karvedilola kod sporih metabolizatora CYP2D6. Važnost genotipa CYP2D6 u farmakokinetici R- i S- karvedilola bila je

potvrđena u farmakokinetičkim ispitivanjima u populaciji, dok druga ispitivanja nisu potvrdila to opažanje. Iz toga je zaključeno da genetski polimorfizam CYP2D6 može imati ograničeno kliničko značenje.

Na farmakokinetiku karvedilola utječe dob - plazmatske koncentracije su za približno 50% više u starijih osoba nego u mladim. Ta činjenica je uzeta u obzir pri preporučenom doziranju u starijih bolesnika s hipertenzijom i ishemijskom bolešću srca (vidjeti dio 4.2.). Kliničko ispitivanje provedeno u starijih bolesnika s hipertenzijom nije pokazalo nikakvu razliku u profilu nuspojava u usporedbi s mlađim bolesnicima. Drugo kliničko ispitivanje provedeno u starijih bolesnika s ishemijskom bolešću srca nije pokazalo nikakvu razliku u profilu nuspojava u usporedbi s mlađim bolesnicima. Navedeni sigurnosni profil nije potvrđen kod ostalih skupina bolesnika u kojih je indicirana primjena karvedilola (kronično zatajenje srca, disfunkcija lijeve klijetke nakon akutnog infarkta miokarda).

Kliničko ispitivanje u bolesnika s cirozom jetre pokazalo je četiri puta veću bioraspoloživost karvedilola i pet puta višu maksimalnu koncentraciju plazmi nego u zdravih pojedinaca.

U nekih bolesnika s hipertenzijom s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) uočene su 40-50% više prosječne vrijednosti AUC za karvedilol u usporedbi s bolesnicima s hipertenzijom i normalnom funkcijom bubrega. Vrijednosti maksimalne koncentracije u plazmi su također bile više, u prosjeku za 10-20% u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Unatoč tim razlikama individualne vrijednosti AUC i maksimalne koncentracije u plazmi između obiju skupina bolesnika su se značajno preklapale zbog velike individualne varijabilnosti u svakoj od skupina. Dakle, razlike u farmakokinetici između obiju skupina bile su male i statistički beznačajne. Karvedilol se u obje skupine bolesnika dobro podnosi. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom se izlučivanje nemetaboliziranog lijeka putem bubrega smanjuje, međutim, s obzirom na minimalno izlučivanje karvedilola putem bubrega (manje od 2% primljene doze), promjene u farmakokinetičkim parametrima su male.

Eliminacija

Nakon jednokratne oralne doze od 50 mg karvedilola približno 60% tvari se izlučuje u žuč i putem stolice izlazi u obliku metabolita tijekom 11 dana. Nakon jednokratne oralne doze samo se oko 16% izluči u mokraću u obliku karvedilola ili njegovih metabolita. Putem mokraće se u neizmijenjenom obliku izluči manje od 2% primijenjene tvari. Nakon intravenske infuzije 12,5 mg zdravim dobrovoljcima plazmatski klirens karvedilola doseže približno 600 ml/min, a poluvrijeme eliminacije oko 2,5 sata. Poluvrijeme eliminacije nakon doze od 50 mg karvedilola u istih osoba bilo je 6,5 sati, što odgovara poluvremenu apsorpcije. Nakon oralne primjene ukupni tjelesni klirens S-karvedilola je približno dvostruk klirensu R-karvedilola.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Pedijatrijska populacija

Evaluacija u pedijatrijskih bolesnika pokazala je znatno viši klirens prilagođen tjelesnoj težini kod pedijatrijskih bolesnika u usporedbi s odraslima.

Stariji bolesnici

Dob nema statistički značajan učinak na farmakokinetiku karvedilola u bolesnika s povišenim krvnim tlakom.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s povišenim krvnim tlakom i oštećenjem funkcije bubrega, vrijednosti površine ispod krivulje (AUC), poluvrijeme eliminacije i vršna koncentracija u plazmi ne mijenjaju se znatno.

Izlučivanje nepromijenjenog lijeka putem bubrega smanjuje se u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, no promjene farmakokinetičkih parametara su male. Nekoliko otvorenih ispitivanja dokazalo je učinkovitost karvedilola u bolesnika s bubrežnom hipertenzijom. To vrijedi i za bolesnike s kroničnim zatajavanjem bubrega ili bolesnike na hemodijalizi te bolesnike kojima je presađen bubreg. Karvedilol uzrokuje postupno smanjenje krvnog tlaka i u danima kada bolesnik ide na dijalizu i u danima kada ne ide, a učinci snižavanja krvnog tlaka usporedivi su s učincima u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Karvedilol se ne uklanja dijalizom jer ne prolazi kroz dijaliznu membranu, vjerojatno zbog jakog vezanja za proteine plazme.

Na temelju rezultata dobivenih iz usporednih ispitivanja provedenih u bolesnika na hemodijalizi zaključeno je da je karvedilol učinkovitiji od blokatora kalcijevih kanala i da ga bolesnici bolje podnose.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Vidjeti dio 4.3. i dio 4.4.

Odobreno
ALMBIH
12.4.2019.

Bolesnici sa zatajivanjem srca

U ispitivanju u kojem su sudjelovala 24 bolesnika sa zatajivanjem srca klirens R- i S-karvedilola bio je znatno niži nego što je prethodno procijenjeno u zdravih dobrovoljnih ispitanika. Ti su rezultati pokazali da zatajivanje srca znatno mijenja farmakokinetiku R- i S- karvedilola.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Karcinogenost

U ispitivanjima karcinogenosti provedenim na štakorima i miševima koja su koristila doze do 75 mg/kg/dnevno (za štakore) i 200 mg/kg/dnevno (za miševe) (38 do 100 puta više od maksimalne preporučene doze za ljude), karvedilol nije imao karcinogeni učinak.

Mutagenost

U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima na sisavcima i drugim životinjskim vrstama karvedilol se nije pokazao mutagenim.

Poremećaj plodnosti

Davanje karvedilola odraslim ženka štakora u toksičnim dozama (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 puta više od maksimalne preporučene doze za ljude) rezultiralo je poremećajem plodnosti (lošim parenjem, manjim brojem žutih tijela (*corpora lutea*) i manjim brojem implantiranih jajašaca).

Teratogenost

Ne postoje dokazi o teratogenim učincima karvedilola u životinja. Doze >60 mg/kg (>30 puta više od maksimalne preporučene doze za ljude) usporavale su fizički rast/razvoj potomaka. U štakora i zečeva pri dozama od 200 mg/kg (za štakore) i 75 mg/kg (za zečeve) (38 do 100 puta višim od maksimalne preporučene doze za ljude) bilo je slučajeva embriotoksičnosti (povećanog broja smrti nakon što su se jajašca implantirala), ali nije bilo deformacija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat
Celuloza, mikrokristalična
Hidroksipropilceluloza
Kukuruzni škrob
Željezov oksid, žuti (E172)
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Talk
Magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Odobreno
ALMBIH
12.4.2019.

CARVELOL 3,125 mg tablete: 30 (1x30) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.
CARVELOL 6,25 mg tablete: 30 (1x30) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.
CARVELOL 12,5 mg tablete: 30 (1x30) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.
CARVELOL 25 mg tablete: 30 (2x15) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište):

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina.

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina.

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet:

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina.

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJENJE LIJEKA U PROMET

Carvelol, tableta, 30x3,125mg: 04-07.3-2-7253/18 od 12.04.2019.
Carvelol, tableta, 30x6,25mg: 04-07.3-2-7254/18 od 12.04.2019.
Carvelol, tableta, 30x12,5mg: 04-07.3-2-7255/18 od 12.04.2019.
Carvelol, tableta, 30x25mg: 04-07.3-2-7256/18 od 12.04.2019.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2019.

**Odobreno
ALMBIH
12.4.2019.**