

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

CARVELOL  
3,125 mg  
6,25 mg  
12,5 mg  
25 mg  
tableta  
*karvedilol*

### 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 supstanci 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.

##### Hronično zatajivanje srca

Ukoliko ne postoje kontraindikacije, karvedilol je, u kombinaciji s već postojećim liječenjem, indiciran za dugotrajno liječenje svih bolesnika sa stabilnim i simptomatskim, blagim, umjerenim i teškim hroničnim zatajenjem srca ishemijske ili neishemijske etiologije, uključujući bolesnike s poremećajem funkcije lijeve klijetke nakon infarkta miokarda.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

### *Odrasli*

#### **Liječenje hipertenzije**

Preporučena početna doza je 12,5 mg karvedilola jednom na dan tokom prva dva dana liječenja (kod starijih bolesnika tokom najmanje dvije sedmice). Nakon toga se preporučuje doza od 25 mg jednom na dan. Prema potrebi doza se može postupno povećavati, u razmacima od barem dvije sedmice, 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 tokom 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 dvije sedmice 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).

#### **Liječenje hroničnog zatajenja srca, uključujući liječenje bolesnika s poremećajem funkcije lijeve klijetke nakon infarkta miokarda**

Doziranje mora biti individualno, a tokom razdoblja prilagođavanja doze potrebna je pažljiva kontrola ljekara. Liječenje karvedilolom se može započeti na stabiliziranom bolesniku s uvedenim dugotrajnim doziranjem liječenja hroničnog zatajenja srca drugim lijekom, bez znakova zadržavanja tekućine (bez nedavne promjene doze diuretika).

Preporučena početna doza karvedilola je 3,125 mg dva puta na dan tokom dvije sedmice. Bolesnik mora biti pod ljekarskim 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 sedmice 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 ljekar 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 tokom više od dvije sedmice, 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 tokom 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.

#### *Djeca i adolescenti*

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

#### **Način primjene**

Tablete treba uzeti s hranom i s dovoljnom količinom tekućine.

#### *Trajanje liječenja*

Liječenje karvedilolom je dugotrajno. Kao i kod svih beta blokatora, liječenje se ne smije naglo prekinuti, već postupno smanjivati u sedmičnim intervalima. To je posebno važno kod bolesnika s istovremenom ishemijskom bolesti srca.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na karvedilol ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- nestabilno/dekompenzirano zatajivanje srca klase IV prema klasifikaciji New York Heart Association (NYHA IV) koje zahtijeva suportivnu intravenoznu primjenu inotropnih lijekova
- klinički manifestni poremećaj funkcije jetre
- bronhijalna astma ili bronhospazam u anamnezi
- atrioventrikularni (AV) blok drugog i trećeg stupnja (ako bolesnik nema ugrađen trajni elektrostimulator srca)
- teška bradikardija (srčana frekvencija manje od 50 otkucaja u minuti)
- kardiogeni šok
- sindrom *sick-sinus* (uključujući sinoatrijski blok)
- teška hipotenzija (sistolički krvni pritisak manji od 85 mmHg).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni**

##### **Hronično kongestivno zatajivanje srca**

U bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca tokom prilagođavanja na veću dozu karvedilola može doći do pogoršanja zatajenja srca ili retencije tekućine. U slučaju pojave takvih simptoma treba povećati dozu diuretika, a doza karvedilola se ne smije povećavati sve dok se bolesnik klinički ne stabilizira. Ponekad je potrebno smanjiti dozu karvedilola ili privremeno prekinuti primjenu lijeka. Spomenuto ne isključuje kasnije uspješno titriranje doze karvedilola. Karvedilol je potrebno s oprezom primjenjivati u bolesnika s hroničnim zatajivanjem srca 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 hroničnim zatajivanjem srca i niskim krvnim pritiskom (sistolički krvni pritisak <100 mmHg), ishemijskom bolešću srca i difuznom krvožilnom bolešću i/ili sa već postojećom insuficijencijom bubrega. U bolesnika s hroničnim zatajivanjem srca s tim rizičnim faktorima potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega tokom 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.

##### **Hronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)**

Karvedilol treba primjenjivati s oprezom, u bolesnika s hroničnom 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

tokom 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, jer može doći do pogoršanja kontrole glikemije ili da rani znaci i simptomi akutne hipoglikemije mogu biti prikriveni ili oslabljeni. Stoga je potrebno redovno praćenje razine glukoze u krvi kod dijabetičara na početku terapije karvedilolom ili tokom povećavanja doze, kao i prilagođavanje hipoglikemijske terapije (vidjeti dijelove 4.5. i 4.4.)

Općenito, beta blokatori mogu povećati inzulinsku rezistenciju i maskirati znakove hipoglikemije. Međutim, brojne studije su pokazale da su vazodilatacijski beta blokatori poput karvedilola povezani s povoljnijim učincima na profile glukoze i lipida. Pokazano je da karvedilol pokazuje blaga svojstva osjetljivosti na inzulini i može ublažiti neke od pokazatelja metaboličkog sindroma.

#### **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)**

Tokom 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, antiaritmecima) (vidjeti dio 4.5.).

#### **Feohromocitom**

Bolesnicima s feohromocitomom, prije primjene bilo kojeg beta-blokatora, treba uključiti 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 feohromocitom.

#### **Prinzmetalova angina pectoris**

Lijekovi s neselektivnim beta-blokirajućim djelovanjem mogu izazvati bolove u prsima u bolesnika s Prinzmetalovom 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 (tokom razdoblja od 2 sedmice).

### **Laktoza**

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

Karvedilol treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s labilnom ili sekundarnom hipertenzijom. Potreban je oprez i u bolesnika koji pate od depresije i mijastenije gravis.

### **Primjena kod posebne skupine bolesnika**

#### *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 hroničnom 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 manifestnom 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.

## **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 istovremeno s karvedilolom.

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

*Digoksin:* U ispitivanjima u zdravim 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 uticaja na digoksin koji se primjenjuje intravenski.

*Ciklosporin i takrolimus:* 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 interindividualne varijabilnosti razina ciklosporina, nakon početka terapije karvedilolom, preporučuje se pažljiva kontrola koncentracije ciklosporina, te odgovarajuće prilagođavanje doze ciklosporina. U slučaju intravenske primjene ciklosporina, ne očekuje se nikakva reakcija s karvedilolom.

Nadalje, postoje dokazi da je CYP3A4 uključen u metabolizam karvedilola. Budući da je takrolimus

supstrat P-glikoproteina i CYP3A4, na njegovu farmakokinetiku može uticati i karvedilol putem mehanizma interakcije.

#### *Djelovanje drugih lijekova na farmakokinetiku karvedilola*

Inhibitori i induktori CYP2D6 i CYP2C9 mogu stereoselektivno izmijeniti sistemski i/ili presistemski 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 istovremeno 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 na 12 zdravih osoba je zabilježena smanjena izloženost karvedilolu za približno 60%, kada se primjenjivao istovremeno s rifampicinom, a učinak karvedilola na sistolički krvni pritisak je bio smanjen. 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 pazljivo pratiti aktivnost blokade beta adrenergičnih receptora.

Fluksetin i paroksetin: U randomiziranom ukriženom ispitivanju u kojemu je sudjelovalo 10 bolesnika sa zatajenjem srca, istovremena primjena fluoksetina, jakog inhibitora 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 pritisku ni srčanom pulsu između liječenih skupina. Djelovanje pojedinačne doze paroksetina, jakog inhibitora CYP2D6, na farmakokinetiku karvedilola ocijenjeno je u 12 zdravih ispitanika nakon davanja jedne oralne doze. Uspkos značajnom povećanju izlaganja R- i S- karvedilolu u zdravih ispitanika nisu zabilježeni nikakvi klinički učinci.

Klonidin: istovremena primjena klonidina i supstanci sa svojstvima P-blokatora može pojačati njihovo djelovanje na sniženje krvnog pritiska i usporavanje rada srca. Ako je potrebno prekinuti istovremeno liječenje tvarima sa svojstvima P-blokatora i klonidina, prvo treba prestati s primjenom supstancii sa svojstvima P-blokatora. Liječenje klonidinom može se prekinuti nekoliko dana kasnije uz postepeno smanjivanje doze.

Cimetidin: ispitivanje na 10 zdravih dobrovoljaca pokazalo je da je istovremena primjena karvedilola i cimetidina rezultirala značajnim povećanjem AUC-a karvedilola za 30%, dok je maksimalna koncentracija ostala nepromijenjena i samo neznatno odgođena. Zbog povećanja AUC-a, bolesnike treba pažljivo pratiti tokom prvih dana kombiniranog liječenja karvedilolom i cimetidinom.

Alkohol: istovremena konzumacija alkohola može uticati na antihipertenzivni učinak karvedilola i uzrokovati različite nuspojave. Pokazalo se da unos alkohola ima akutne hipotenzivne učinke koji će vjerojatno povećati smanjenje krvnog pritiska uzrokovano karvedilolom. Budući da je karvedilol slabo topljiv u vodi ali je topljiv u etanolu, prisutnost alkohola može utjecati na brzinu, odnosno opseg crijevne apsorpcije karvedilola povećanjem njegove topljivosti. Nadalje, pokazalo se da se karvedilol djelomično metabolizira putem CYP2E1, enzima za koji je poznato da je i induciran i inhibiran alkoholom.

Sok od grejpa: dokazano je da konzumacija jedne doze od 300 ml soka od grejpa rezultira 1,2 puta većim AUC-om karvedilola u usporedbi s vodom. Iako klinički značaj ovoga opažanja nije jasan, preporučuje se da bolesnici izbjegavaju istovremenu konzumaciju soka od grejpa sve dok se ne dokaže stabilan odnos između doze i odgovora.

*Inzulin i peroralni antidiijabetici:* Lijekovi s beta-blokirajućim svojstvima mogu pojačati učinak inzulina i peroralnih antidiijabetika na snižavanje šećera u krvi. Znakovi hipoglikemije mogu biti maskirani ili oslabljeni (osobito tahikardija). U bolesnika koji primaju inzulin ili peroralne antidiijabetike preporučuje se redovita kontrola koncentracije 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 monoaminooksidaze) potrebno je pažljivo pratiti zbog pojave znakova hipotenzije i/ili teške bradikardije.

*Digoksin:* Istovremena primjena beta blokatora i digoksina može rezultirati dodatnim produženjem atrioventrikularnog (AV) vremena provodljivosti.

*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 antiaritmici, preporučuje se praćenje EKG-a i krvnog pritiska. Ti lijekovi se ne smiju istovremeno primjenjivati intravenozno.

*Anitihipertenzivi:* Kao i ostali beta-blokatori, karvedilol može potencirati učinak drugih istovremeno primijenjenih lijekova s antihipertenzivnim djelovanjem (npr. antagonisti alfa<sub>1</sub> receptora) ili lijekova kod kojih je hipotenzija dio profila nuspojava.

*Anestetič:* Pažljivo praćenje vitalnih znakova se preporučuje tokom anestezije zbog sinergističkih negativnih inotropnih i hipotenzivnih učinaka karvedilola i anestetika (vidjeti dio 4.4.).

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

*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 ili prijevremenog poroda. 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. Tokom istraživanja na životinjama nije dokazan teratogeni učinak karvedilola (vidjeti dio 5.3.).

##### Dojenje

Ispitivanja na životinjama su pokazala da se karvedilol, odnosno njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko ženki štakora. Nije poznato izlučuje li se karvedilol u humano majčino mlijeko. Većina beta blokatora, posebno, lipofilnih supstanci, prolazi u humano majčino mlijeko, iako u različitoj mjeri. Stoga se tokom primjene karvedilola dojenje ne preporučuje.

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama**

Ispitivanja o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama nisu provedena.

S obzirom da reakcije individualno variraju (npr. omaglica, umor), sposobnost upravljanja vozilima i mašinama, kao i sposobnost rada bez podrške, može biti smanjena. To se posebno odnosi na početak liječenja, nakon povećavanja doze, pri promjeni terapije 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 ili u ključnim kliničkim ispitivanjima u sljedećim indikacijama: hronično zatajenje srca, poremećaj funkcije lijeve klijetke nakon akutnog infarkta miokarda, hipertenzija i dugotrajno liječenje ishemijske bolesti srca:

**Tablica 1. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet**

| Klasa organskih sistema                       | Nuspojava                                                 | Učestalost   |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------|
| Poremećaji krvi i limfnog sistema             | anemija                                                   | često        |
|                                               | trombocitopenija                                          | rijetko      |
|                                               | leukopenija                                               | vrlo rijetko |
| Srčani poremećaji                             | zatajenje srca                                            | vrlo često   |
|                                               | bradikardija                                              | često        |
|                                               | hipervolemija                                             | često        |
|                                               | hiperhidracija                                            | često        |
|                                               | AV blok                                                   | manje često  |
|                                               | angina pectoris                                           | manje često  |
|                                               | Disfunkcije sinusnog čvora (u predisponiranih bolesnika*) | nije poznato |
| Poremećaji oka                                | poremećaj vida                                            | često        |
|                                               | smanjeno stvaranje suza (suho oko)                        | često        |
|                                               | iritacija oka                                             | često        |
| Gastrointestinalni poremećaji                 | mučnina                                                   | često        |
|                                               | proljev                                                   | 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 sistema                      | preosjetljivost (alergijska reakcija)                                                                                                           | vrlo rijetko |
| Infekcije i infestacije                             | upala pluća                                                                                                                                     | često        |
|                                                     | bronhitis                                                                                                                                       | često        |
|                                                     | infekcije gornjih dišnih puteva                                                                                                                 | često        |
|                                                     | infekcije mokraćnih puteva                                                                                                                      | često        |
| Poremećaji metabolizma i prehrane                   | povećanje tjelesne težine                                                                                                                       | često        |
|                                                     | hiperholesterolemija                                                                                                                            | često        |
|                                                     | poremećaj kontrole glikemije (hiperglikemija, hipoglikemija) kod bolesnika s već postojećim dijabetesom                                         | često        |
|                                                     |                                                                                                                                                 |              |
| Poremećaj mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | bol u udovima                                                                                                                                   | često        |
| Poremećaji nervnog sistema                          | vrtočlavlja                                                                                                                                     | vrlo često   |
|                                                     | glavobolja                                                                                                                                      | vrlo često   |
|                                                     | sinkopa, presinkopa                                                                                                                             | manje često  |
|                                                     | parestezija                                                                                                                                     | manje često  |
| Psihijatrijski poremećaji                           | depresija, depresivno raspoloženje                                                                                                              | često        |
|                                                     | poremećaji spavanja                                                                                                                             | manje često  |
|                                                     | halucinacije*                                                                                                                                   | nije poznato |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema              | 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 sistema 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 |
|                                                     |                                                                                                                                                 |              |
|                                                     | alopecija                                                                                                                                       | manje često  |
|                                                     | hiperhidroza*                                                                                                                                   | nije poznato |
| Vaskularni poremećaji                               | hipotenzija                                                                                                                                     | vrlo često   |
|                                                     | ortostatska hipotenzija                                                                                                                         | često        |

|  |                                                                                                                                         |       |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|  | smetnje periferne cirkulacije (hladni udovi, periferna vaskularna bolest, pogoršanje intermitentne klaudikacije i Reynaudovog fenomena) | često |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|

\* *Prijave nakon stavljanja lijeka na tržište*

#### 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 hroničnim zatajenjem srca i niskim krvnim pritiskom, 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.). S obzirom na blokadu beta adrenergičkih receptora moguće je da će doći do manifestacije latentnog dijabetesa, do pogoršanja manifestnog dijabetesa ili do inhibicije kontraregulacije razine glukoze u krvi.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja 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 djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://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](mailto:ndl@almbih.gov.ba))

#### **4.9. Predoziranje**

##### Simptomi i znakovi

U slučaju predoziranja može se pojaviti jaka hipotenzija, bradikardija, zatajenje srca, kardiogeni šok, disfunkcija sinusnog čvora 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 ljekara, te u skladu sa smjernicama 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 produženo

poluvrijeme eliminacije i preraspodjela karvedilola iz dubljih struktura. 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,  
ATC oznaka: C07AG02.

#### Mehanizam djelovanja

Karvedilol je racemična smjesa dvaju stereoizomera (R- i S-karvedilol), blokator je alfa i beta adrenergičkih receptora s višestrukim učincima. Blokada beta adrenergičkih receptora povezana je sa S-enantiomerom i neselektivna je za beta-1 i beta-2-adrenoreceptore, dok oba enantiomera imaju ista svojstva blokiranja specifična za alfa-1-adrenergičke receptore. Pri višim koncentracijama, karvedilol također ima slabu do umjerenu aktivnost blokiranja kalcijevih kanala. Ne posjeduje intrinzičnu simpatomimetičku aktivnost i (poput propranolola) posjeduje stabilizirajuća svojstva membrane.

#### Farmakodinamički učinci

Osim kardiovaskularnih učinaka koji proizlaze iz blokade beta adrenergičkih receptora, koji su detaljnije opisani u sljedećem odjeljku, karvedilol smanjuje periferni vaskularni otpor selektivnom blokadom alfa-1-adrenoreceptora. Osim toga, njegova aktivnost blokiranja kalcijevih kanala može povećati protok krvi u određenim vaskularnim slojevima, kao što je prokrvljenost kože. Svojim beta blokirajućim učinkom karvedilol potiskuje renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, čime se smanjuje oslobađanje renina, a zadržavanje tekućine je rijetko. Ublažava povišenje krvnog pritiska izazvano fenilefrinom, agonistom alfa-1-adrenoreceptora, ali ne i povišenje izazvano angiotenzinom II. Pokazalo se i da karvedilol ima zaštitne učinke na organe, koji će vjerojatno barem djelomično proizaći iz drugih svojstava koja nadilaze blokiranje adrenergičkih receptora. Ima snažna antioksidacijska svojstva povezana s oba enantiomera i „čistač“ je reaktivnih kisikovih radikala. Smanjenje oksidativnog stresa pokazano je u kliničkim ispitivanjima mjerenjem različitih markera tokom hroničnog liječenja bolesnika karvedilolom. Također ima antiproliferativno djelovanje na stanice vaskularnih glatkih mišića u ljudi. Karvedilol nema štetnih djelovanja na lipidni profil. Održava se normalan omjer lipoproteina visoke gustoće i lipoproteina niske gustoće. (HDL/LDL). Ionska ravnoteža nije narušena.

#### 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 pritiska nije povezano s istovremenim 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 tokom dugotrajnog liječenja. Karvedilol smanjuje ventrikularni *pre-* i *afterload*. U bolesnika s disfunkcijom lijeve ventrikule ili s hroničnim zatajenjem srca karvedilol je pokazao blagotvoran učinak na hemodinamiku i poboljšanje istisne frakcije.

##### *Hronično zatajenje srca*

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s hroničnim zatajenjem srca pokazano je da karvedilol poboljšava funkciju lijeve srčane klijetke, značajno smanjuje smrtnost i potrebu za hospitalizacijom, poboljšava kvalitetu života i usporava napredovanje bolesti. 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 hroničnim zatajenjem bubrega, bolesnika na hemodijalizi ili u bolesnika nakon transplantacije bubrega. Karvedilol vodi k postupnom snižavanju krvnog pritiska kod dijaliziranih i nedijaliziranih bolesnika, a hipotenzivni učinak je uporediv 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 hroničnom bolešću bubrega potvrdila je da liječenje karvedilolom u bolesnika s disfunkcijom lijeve srčane klijetke (sa simptomatskim zatajenjem srca i bez njega) smanjuje pojavu svih slučajeva mortaliteta i povezanih slučajeva zatajenja srca.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost karvedilola u djece i adolescenata nije utvrđena zbog ograničenog broja i opsega ispitivanja. Dostupne studije usredotočile su se na liječenje zatajenja srca u pedijatriji, koje se, međutim, razlikuje od bolesti u odraslih u pogledu karakteristika i etiologije. Iako su brojna preliminarna i opservacijska ispitivanja koja se odnose na ovo stanje, uključujući ispitivanja zatajenja srca uslijed mišićne distrofije, izvijestila o mogućim korisnim učincima karvedilola, dokazi o djelotvornosti iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja proturječni su i neuvjerljivi.

Podaci o sigurnosti iz tih ispitivanja ukazuju na to da su nuspojave općenito usporedive između skupina liječenima karvedilolom i kontrolne skupine. Međutim, zbog malog broja sudionika u usporedbi s ispitivanjima u odraslih i općeg nedostatka optimalnog režima doziranja za djecu i adolescente, dostupni podaci nisu dostatni za utvrđivanje sigurnosnog profila karvedilola u djece. Budući da nedostaju relevantne informacije koje se odnose na koristi i rizike, primjena karvedilola u pedijatrijskih bolesnika stoga predstavlja sigurnosni problem i ne preporučuje se.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon oralne primjene 25 mg karvedilola kod zdravih ispitanika, karvedilol se brzo apsorbirao 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 utiče na bioraspoloživost i na maksimalne koncentracije u serumu, iako produžava 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 jetri, u niz metabolita, putem oksidacije i konjugacije. Metaboliti se uglavnom eliminiraju putem žuči. Karvedilol se metabolizira u jetri, prije svega vezanjem na glukuronsku kiselinu.

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 poređenju s karvedilolom, tri aktivna metabolita pokazuju slabo vazodilatacijsko djelovanje. Njihove su koncentracije u ljudi otprilike 10 puta niže od koncentracije osnovne supstance. 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 citohroma 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. Ova je procjena također potkrijepljena opažanjem da razlike u farmakokinetičkim svojstvima zbog polimorfizma CYP2D6 nisu imale značajne učinke na farmakodinamički odgovor u zdravih dobrovoljaca te da nije bilo povezanosti između genotipa ili fenotipa CYP2D6 i doze karvedilola ili stope nuspojava u bolesnika sa zatajenjem srca.

Na farmakokinetiku karvedilola utiče dob - plazmatske koncentracije su za približno 50% više u starijih osoba nego u mladih. 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 (hronično 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 tokom 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 dvostruko veći od klirensa 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 pritiskom.

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

U bolesnika s povišenim krvnim pritiskom 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.

U bolesnika s umjereno teškim do teškim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati doziranje karvedilola (vidjeti točku 4.2, *Doziranje kod posebnih skupina bolesnika*).

Karvedilol se ne eliminira tokom dijalize, budući da ne prolazi kroz dijaliznu membranu, što je najvjerojatnije posljedica visokog vezivanja karvedilola za proteine plazme.

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

Vidjeti dio 4.3. i dio 4.4.

#### *Bolesnici sa zatajenjem srca*

U ispitivanju u kojem su sudjelovala 24 japanska bolesnika sa zatajenjem 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**

#### *Kancerogenost*

U ispitivanjima kancerogenosti 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 kancerogeni učinak.

#### *Mutagenost*

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

#### *Plodnost*

Davanje karvedilola odraslim ženka štakora u toksičnim dozama ( $\geq 200$  mg/kg, = 100 puta više od maksimalne preporučene doze za ljude) rezultiralo je poremećajem plodnosti (slaba reproduksijska aktivnost, smanjen broj žutih tijela, pogoršana implantacija).

#### *Teratogenost*

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve teratogene učinke. Doze  $\geq 60$  mg/kg (30 puta više od maksimalne preporučene doze) izazvale su usporavanje fizičkog rasta, odnosno razvoja potomaka. Doze 200 mg/kg, odnosno 75 mg/kg, (38 - 100 puta veće od maksimalne preporučene doze) kod štakora i kunića djelovale su embriotoksično (ali ne i teratogeno).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih supstanci**

Laktoza hidrat

Celuloza, mikrokristalična

Hidroksipropilceluloza

Kukuruzni škrob

Željezo 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 pakovanja**

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.

## **6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

## **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

## **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO

Igmanska 5a,

71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

## **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO

Igmanska 5a,

71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

## **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO

Igmanska 5a,

71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

## **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Carvelol, tableta, 30x3.125mg: 04-07.3-2-8011/23 od 10.06.2024.

Carvelol, tableta, 30x6.25mg: 04-07.3-2-8012/23 od 10.06.2024.

Carvelol, tableta, 30x12.5mg: 04-07.3-2-8013/23 od 10.06.2024.

Carvelol, tableta, 30x25mg: 04-07.3-2-8014/23 od 10.06.2024.

## **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA :**

10.06.2024.

