

ОДОБР. 5076  
ДАТ: 11-5973/09.10.09  
КЪМ РЧ 80090451

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Име на лекарствения продукт

Avedol 3,125 mg film-coated tablet

Аведол 3,125 mg филмирани таблетки

Avedol 6,25 mg film-coated tablet

Аведол 6,25 mg филмирани таблетки

Avedol 12,5 mg film-coated tablet

Аведол 12,5 mg филмирани таблетки

Avedol 25 mg film-coated tablet

Аведол 25 mg филмирани таблетки

### 2. Качествен с количествен състав

Една таблетка съдържа 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg или 25 mg карведилол (*carvedilol*).

Помощно вещество: 12,5mg/25mg/50mg/100mg лактоза монохидрат

Пълен списък на помощните вещества – виж т.б.1.

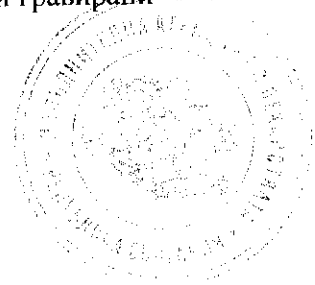
### 3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка

3,125 mg филмирани таблетки: бели, овални, гладки от двете страни.

6,25 mg филмирани таблетки: бели, овални, с делителна черта от всяка страна и гравирани с "6,25" от едната страна.

12,5 mg филмирани таблетки: бели, овални, с делителна черта от всяка страна и гравирани с "12,5" от едната страна.



25 mg филмирани таблетки: бели, овални, с делителна черта от всяка страна и гравирани с "25" от едната страна.

Таблетките от 6,25 mg, 12,5mg и 25 mg могат да се делят на две равни части.

#### **4. Клинични данни**

##### **4.1. Терапевтични показания**

- Есенциална хипертония
- Хронична стабилна ангина пекторис
- Съпровождаща терапия на средно тежка до тежка стабилизирана сърдечна недостатъчност

##### **4.2. Дозировка и начин на приложение**

Аведол се предлага в 4 концентрации: 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg и 25 mg.

###### **Есенциална хипертония:**

Аведол може да се използва за лечение на хипертония самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства, по-специално тиазидни диуретици. Препоръчва се дозиране веднъж на ден, като препоръчваната максимална еднократна доза е 25 mg, а препоръчваната максимална дневна доза е 50 mg.

###### *Възрастни:*

Препоръчваната начална доза е 12,5 mg веднъж дневно през първите два дни. След това лечението продължава при доза 25 mg/ден. При необходимост дозата може да се повишава постепенно през интервали от две седмици или повече.

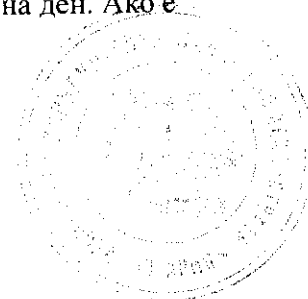
###### *Пациенти в напреднала възраст:*

Препоръчваната начална доза при хипертония е 12,5 mg веднъж дневно, която може да бъде достатъчна за продължително лечение. Ако при тази дозировка не се постигне достатъчен терапевтичният отговор, дозата може да се повишава постепенно през интервали от две седмици или повече.

###### **Хронична стабилна ангина пекторис**

###### *Възрастни:*

Препоръчваната начална доза е 12,5 mg два пъти на ден в продължение на два дни. След това лечението продължава при дозировка 25 mg два пъти на ден. Ако е



необходимо, дозата може да се увеличава постепенно през интервали от две седмици или повече. Препоръчваната дневна доза е 100 mg, разделена на две дози /два пъти дневно/.

*Пациенти в напреднала възраст:*

Препоръчваната начална доза е 12,5 mg два пъти на ден в продължение на два дни. След това лечението продължава с доза от 25 mg два пъти на ден, което е препоръчваната максимална дневна доза.

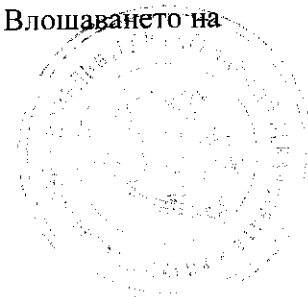
**Сърдечна недостатъчност**

Лечение на средно тежка до тежка сърдечна недостатъчност в допълнение към конвенционалната базисна терапия с диуретици, АСЕ-инхибитори, дигиталисови препарати и/или вазодилататори. Пациентът трябва да бъде клинично стабилен /без промени в клас по NYHA , без хоспитализация поради сърдечна недостатъчност/ и базисната терапия трябва да е стабилизирана поне 4 седмици преди лечението. Освен това пациентът трябва да има намалена левокамерна фракция на изтласкване и сърдечната честота трябва да бъде >50 удара в минута, а систоличното кръвно налягане - >85 mm Hg /виж т.4.3 „Противопоказания“/.

Началната доза е 3,125 mg два пъти на ден в продължение на две седмици. Ако началната доза се понася добре, дозата карведилол може да се увеличава през интервали от две седмици или повече, отначало до 6,25 mg два пъти на ден, след това до 12,5 mg два пъти на ден, последвана от 25 mg два пъти на ден. Препоръчва се дозата на се увеличава до ниво, което е максимално поносимо за пациента.

Препоръчваната максимална доза е 25 mg прилагана два пъти на ден при пациенти с телесно тегло под 85 кг и 50 mg два пъти на ден при пациенти с тегло над 85 кг, при условие, че сърдечната недостатъчност не е тежка. Увеличаването на дозата до 50 mg два пъти на ден трябва да се извършва внимателно, под строг лекарски контрол върху пациента.

В началото на терапията или поради повишаване на дозата може да настъпи преходно влошаване на симптомите на сърдечна недостатъчност, особено при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност и/или на лечение с висока доза диуретик. Обикновено това не налага прекратяване на лечението, но дозата не трябва да се увеличава. Състоянието на пациента трябва да се следи от лекар/кардиолог след започване на лечението с карведилол или увеличаване на дозата. Преди всяко увеличение на дозата трябва да се извърши преглед за установяване на възможни симптоми на влошаване на сърдечната недостатъчност или симптоми на прекомерна вазодилатация /например бъбречна функция, телесно тегло, кръвно налягане, сърдечна честота и сърдечен ритъм/. Влошаването на



сърдечната недостатъчност или задържане на течности се лекува с увеличаване дозата на диуретика , като дозата на карведилол не трябва да се повишава докато пациента не бъде стабилизирал. Ако настъпи брадикардия или удължаване на времето на AV-проводимост, трябва първо да се провери нивото на дигоксин. Понякога може да се наложи да се намали дозата на карведилол или временно да се преустанови лечението. Даже и в тези случаи може успешно да продължи титрирането на дозата карведилол.

Ако терапията с карведилол се преустанови за повече от две седмици, след това трябва да започне отново с доза 3,125 mg два пъти на ден и да се повишава постепенно в съответствие препоръките по-горе.

#### *Бъбречна недостатъчност*

Дозировката трябва да се определя за всеки пациент индивидуално, но въз основа на фармакокинетичните параметри няма данни, че е необходимо коригиране на дозата карведилол при пациенти с бъбречна недостатъчност.

#### *Средно тежко нарушение на чернодробната функция*

Възможно е да се наложи корекция на дозата.

#### *Деца и подрастващи*

Няма опит в приложението при деца и подрастващи.

#### *Пациенти в напреднала възраст*

Възможно е пациентите в напреднала възраст да са по-чувствителни към ефекта на карведилол, затова е необходимо да бъдат наблюдавани по-внимателно. Както при другите бета-блокери и специално при пациенти с коронарна болест на сърцето, прекратяването на приема на карведилол трябва да става постепенно /виж т.4.4 „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба“/.

#### *Начин на приложение*

Не е наложително таблетките да се приемат с храна. Препоръчва се, обаче, пациентите със сърдечна недостатъчност да приемат лекарството си карведилол с храна, за да се забави резорбцията му и да се намали риска от настъпване на ортостатична хипотония.

### **4.3. Противопоказания**

- Сърдечна недостатъчност по NYHA клас IV на класификацията на сърдечна недостатъчност, която изисква интравенозно инотропно лечение



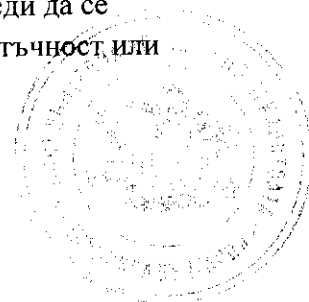
Хрнично обструктивно белодробно заболяване с бронхиална обструкция /виж т.4.4 „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”/.

- Клинично значими нарушения в чернодробната функция
- Бронхиална астма
- AV блок втора или трета степен
- Тежка брадикардия /<50 удара в минута/
- Кардиогенен шок
- Синдром на болния синус /включително сино-атриален блок/
- Тежка хипотония /систолично кръвно налягане под 85 mmHg/
- Метаболитна ацидоза
- Ангина на Принцметал
- Нелекуван феохромоцитом
- Тежки периферни смущения на артериалния кръвоток
- Съпътстващо интравенозно лечение с верапамил или дилтиазем /виж т.4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие”/
- По време на кърмене
- Свръхчувствителност към карведилол или към някое от помощните вещества

#### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

Предупреждения, които трябва да се вземат под внимание специално при пациенти със сърдечна недостатъчност

Карведилол трябва да се прилага основно като допълнение към диуретици, ACE инхибитори, дигиталисови препарати и/или вазодилататори. Терапията трябва да започне само, ако пациентът е стабилизирани на конвенционална базисна терапия в продължение най-малко на 4 седмици. Пациентите с декомпенсация трябва отново да бъдат стабилизирани. Пациентите с тежка сърдечна недостатъчност, солени дефицит и хиповолемия, както и пациентите в напреднала възраст и тези с ниско базисно кръвно налягане, трябва да бъдат наблюдавани в продължение на около 2 часа след прилагане на първата доза или след увеличаване на дозата, тъй като може да настъпи хипотония. Хипотония дължаща се на прекомерна вазодилатация се лекува първоначално чрез намаляване на дозата на диуретика. Ако симптомите продължават, може да се намали дозата на всеки ACE инхибитор. Дозата на карведилол може още да се намали или приемът да се прекрати временно, ако е необходимо. Дозата карведилол не трябва да се увеличава отново преди да се овладеят симптомите вследствие влошаването на сърдечната недостатъчност или вазодилатация.



По време на терапия с карведилол при пациенти със сърдечна недостатъчност с ниско кръвно налягане ( систолично  $<100$  mm Hg), пациенти с исхемична болест на сърцето и генерализирана атеросклероза, и/или есенциална бъбречна недостатъчност, е наблюдавано обратимо влошаване на бъбречната функция. При пациенти със сърдечна недостатъчност с тези рискови фактори, бъбречната функция трябва да се наблюдава по време на титриране на дозата на карведилол. Ако настъпи значително влошаване на бъбречната функция, дозата карведилол трябва да се намали или терапията да бъде прекратена.

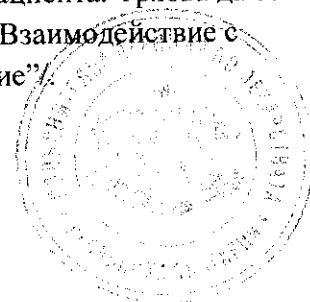
По време на едновременното приложение на карведилол и дигиталисови препарати трябва да се има предвид, че както дигиталисовите препарати, така и карведилол удължават времето на атриовентрикуларна проводимост /виж 4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“/.

Други предупреждения относно карведилол и общо за бета-блокери  
На пациенти с хронична обструктивна белодробна болест , които не приемат перорални или инхалаторни препарати, не трябва да се прилага карведилол, освен ако ползата от лекарството не надхвърля потенциалния риск от приложението му. Ако карведилол се прилага при такива пациенти, те трябва да бъдат внимателно наблюдавани в началото на терапията с карведилол и по време на титриране на дозата. Дозата на карведилол трябва да се намали, ако пациентът има признаци на бронхиална обструкция по време на лечението.

Карведилол може да прикрие симптоми и признаци на остра хипогликемия. При пациенти със захарен диабет и сърдечна недостатъчност , приложението на карведилол може да се свърже с лош контрол на кръвната захар . Ето защо е необходимо пациентите с диабет, на които се прилага карведилол, да бъдат наблюдавани посредством редовно изследване на кръвната захар и съответно коригиране на антидиабетната медикация, ако е необходимо /виж т.4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“/.

Карведилол може да прикрие симптомите и признаците на тиротоксикоза. Карведилол може да доведе до брадикардия. Ако честотата на пулса падне под 55 удара в минута и настъпят симптоми свързани с брадикардия, трябва да се намали дозата на карведилол.

Когато карведилол се прилага едновременно с калциеви антагонисти като верапамил и дилтиазем или с други антиаритмични препарати, по-специално амиодарон, трябва да се следи кръвното налягане и ЕКГ на пациента. Трябва да се избягва интравенозно едновременно приложение /виж т.4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“/.



Едновременното приложение на циметидин трябва да става с повишено внимание, тъй като могат да се засилят ефектите на карведилол /виж т.4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“/.

Пациентите, които носят контактни лещи, трябва да бъдат предупредени за възможно намаляване на лакримацията.

Карведилол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за сериозни реакции на свръхчувствителност, както и при пациенти подложени на десенсибилизационна терапия, тъй като бета-блокери могат да засилят както чувствителността към алергените, така и остротата на анафилактичните реакции. С повишено внимание трябва да се предписват бета-блокери на пациенти с псориазис, тъй като кожните реакции могат да се обострят.

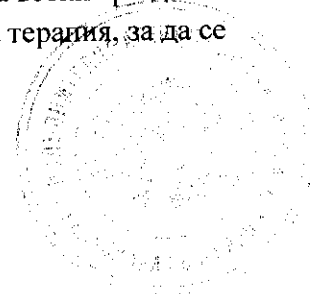
Тъй като карведилол е вазодилаторен бета-блокери, по-малко вероятно е от него да настъпи влошаване на периферната съдова болест, отколкото от конвенционалните бета-блокери. До сега, обаче, няма достатъчен клиничен опит с тази група пациенти. Същото се отнася и до пациентите със синдром на Raynaud, но все пак е възможно обостряне на симптомите.

Пациенти с лош метаболизъм на дебризоквин трябва да бъдат стриктно наблюдавани в началото на терапията /виж т.5.2 „Фармакокинетични свойства“/. Поради ограничения клиничен опит, карведилол не трябва да се прилага при пациенти с лабилна или вторична хипертония, ортостаза, остро възпалително заболяване на сърцето, релевантна хемодинамична обструкция на сърдечните клапи или изходния тракт, при пациенти в последен стадий на периферна артериална болест, при едновременна терапия с алфа1-рецепторни антагонисти или алфа2-рецепторни агонисти.

Поради негативното си дромotropно действие, карведилол трябва да се прилага с внимание при пациенти със сърдечен блок първа степен.

Бета-блокери намаляват риска от аритмии при анестезия, но могат да засилят риска от хипотония. Ето защо прилагането на някои анестетици трябва да става с повишено внимание. В по-нови изследвания се доказва ползата от бета-блокери за предотвратяване на периперативната сърдечна заболеваемост и намаляване честотата на сърдечносъдовите усложнения.

Както и при другите бета-блокери, приложението на карведилол не трябва да се спира рязко. Това се отнася особено за пациенти с исхемична болест на сърцето. Терапията с карведилол трябва да се преустановява постепенно в рамките на две седмици, например като се намалява дневната доза наполовина на всеки три дни. При необходимост, същевременно може да започне заместителна терапия, за да се предотврати обострянето на ангина пекторис.



Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания – галактозна непоносимост, дефицит на Лап-лактаза или глюкозо-галактозна малабсорбция – не трябва да приемат това лекарство.

#### 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

##### *Антиаритмични лекарствени средства*

При пациенти, които приемат карведилол и /перорално/ дилтиазем, верапамил и/или амиодарон, се наблюдават изолирани случаи на смущения в проводимостта, рядко с нарушения в хемодинамиката. Както при другите бета-блокери, трябва стриктно да се наблюдава ЕКГ и кръвното налягане при едновременно приложение с калциеви антагонисти от типа на верапамил и дилтиазем, тъй като се засилва риска от нарушения на AV-проводимостта или риска от сърдечна недостатъчност /синергичен ефект/. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани при едновременно прилагане на карведилол и антиаритмични средства клас I или амиодарон /перорално/. Има съобщения за брадикардия, спиране на сърдечната дейност и камерно мъждене скоро след въвеждане на лечение с бета-блокери на пациенти приемащи амиодарон. Съществува риск от сърдечна недостатъчност при едновременна интравенозна терапия с антиаритмични лекарствени средства от клас Ia или Ic.

Едновременното лечение с резерпин, гуанетидин, петилдопа, гуанфацин и моноамин-оксидаза инхибитори /с изключение на MAO-B инхибитори/ може да доведе до допълнително намаляване на сърдечната честота. Препоръчва се наблюдаване на жизнените показатели.

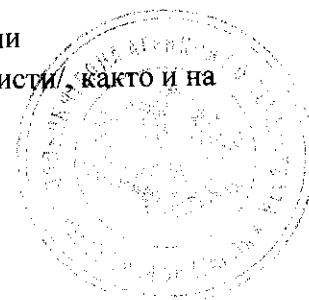
*Дихидропиридинови*. Прилагането на дихидропиридинови и карведилол трябва да се контролира внимателно, тъй като има съобщения за сърдечна недостатъчност и тежка хипотония.

*Нитрати*. Засилен хипотоничен ефект

*Сърдечни глюкозиди*. Във връзка с едновременното прилагане на карведилол и дигоксин при хипертоници, се наблюдава увеличаване нивата на дигоксин с приблизително 13% в steady state. Препоръчва се наблюдаване на плазмените концентрации на дигоксин при въвеждане, прекратяване или коригиране на лечението с карведилол.

##### *Други антихипертонични средства*

Carvedilol може да засили ефекта на други едновременно прилагани антихипертонични средства /например алфа1-рецепторни антагонисти/, както и на





лекарства с антихипертонични странични ефекти като барбитурати, фенотиазини, трициклични антидепресанти, вазодилатиращи средства и алкохол.

*Циклоспорин.* Плазменото ниво на циклоспорин се повишава при едновременното прилагане на карведилол. Препоръчва се строго да се следят концентрациите на циклоспорин.

*Антидиабетни средства, включително инсулин.* Хипогликемичният ефект на инсулина и на пероралните антидиабетни лекарства може да бъде засилен. Симптомите на хипогликемия могат да бъдат прикрити. При болни от диабет е необходимо редовно да се следи нивото на кръвната захар.

*Клонидин.* При прекратяване на комбинираното лечение с карведилол и клонидин, приемът на карведилол трябва да се преустанови няколко дни преди постепенно да се намали дозата на клонидин.

*Инхалационни анестетици.* Трябва да се обърне внимание на възможните инотропни и хипотонични взаимодействия на карведилол и анестетици при анестезия.

*Нестероидни противовъзпалителни средства/НСПВС/, естрогени и кортикостероиди.* Антихипертоничният ефект на карведилол се намалява поради задържане на вода и натрий.

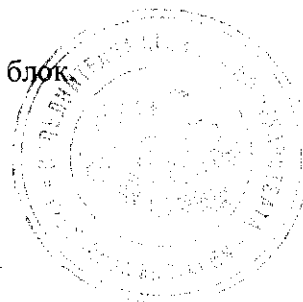
*Лекарства, които индуцират или инхибират цитохром Р450 ензими.* Пациенти, които получават лекарства, които индуцират /например рифампицин и барбитурати/ или потискат /например циметидин, кетоконазол, флуоксетин, халоперидол, верапамил, еритромицин/ цитохром Р450 ензими, трябва внимателно да се наблюдават по време на едновременното лечение с карведилол, тъй като серумните концентрации на карведилол могат да се намалят от ензимните индуктори, и да се увеличат от ензимните инхибитори.

*Симпатомиметици с алфа-миметичен и бета-миметичен ефект.* Риск от хипертония и прекомерна брадикардия.

*Ерготамин.* Повишена вазоконстрикция.

*Невромускулни блокери.* Засилен невромускулен блок.

#### 4.6. Бременност и кърмене



Не се препоръчва прилагането на карведилол по време на бременност и кърмене. Карведилол не е показал тератогенен ефект при репродуктивни изследвания с животни, но няма достатъчно клинични данни за неговата безопасност при бременни жени /виж т.5.3 „Предклинични данни за безопасност“/.

Бета-блокери намаляват плацентната перфузия, което може да доведе до интраутеринна смърт на плода и до преждевременно раждане. Освен това при плода и новороденото могат да възникнат нежелани реакции /по-специално хипогликемия, брадикардия, дихателна депресия и хипотермия/. При новороденото в периода след раждане съществува повишен риск от сърдечни и белодробни усложнения. Карведилол трябва да се прилага при бременни жени само, ако възможната полза за майката надвишава потенциалния риск за плода/новороденото. Лнието трябва да се прекрати 2-3 дни преди очакваната дата на раждане. Ако това не е възможно, новороденото трябва да бъде наблюдавано през първите 2-3 дни от живота му.

Карведилол е липофилен и според резултатите от изследвания с лактиращи животни, карведилол и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Ето защо майките, които приемат карведилол, не трябва да кърмят.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

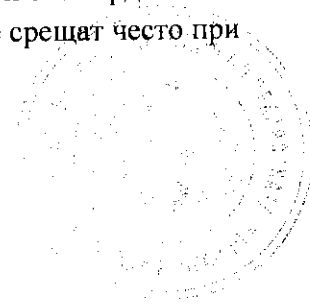
Този лекарствен продукт има незначително действие върху способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти се наблюдава намалена концентрация на вниманието, особено при въвеждане и коригиране на лекарството.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

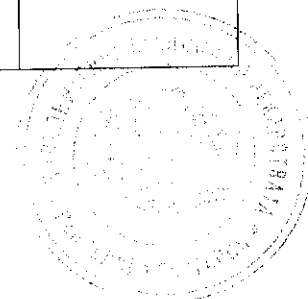
Нежелани лекарствени реакции се наблюдават главно в началото на терапията.

*Нежелани реакции при пациенти със сърдечна недостатъчност, съобщени от клинични проучвания.*

В таблицата по-долу са описани нежеланите реакции при пациенти със сърдечна недостатъчност по време на клинични проучвания, но които не се срещат често при пациенти на плацебо.



Следните термини се използват за класифициране на честотата на нежеланите реакции	МНОГО ЧЕСТИ ( $\geq 1/10$ )	ЧЕСТИ ( $\geq 1/100$ ; $< 1/10$ )	НЕЧЕСТ И ( $\geq 1/1000$ ; $< 1/100$ )	РЕДКИ ( $\geq 1/10000$ ; $< 1/1000$ )
Нарушения в кръвта и лимфната система		Лека тромбоцитопения		
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия* Периферен оток Хиперволемиа Задържане на течности			
Нарушения на нервната система		Световъртеж		Синкоп
Нарушения на очите	Нарушения в зрението			
Сърдечни нарушения	Отоци по краката Брадикардия			Пълен атрио-вентрикуларен блок Влошаване на сърдечната недостатъчност
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Влошаване на бъбречната функция
Съдови нарушения	Ортостатична хипотония			



Стомашно-чревни нарушения	Гадене Диария Повръщане		Запек	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Генитален оток			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Оток			

*\*Хипергликемия /при пациенти със захарен диабет/, /виж т.4.4 „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”/*

При пациенти с генерализирана атеросклероза и/или нарушена бъбречна функция рядко се наблюдават като нежелани реакции остра бъбречна недостатъчност и нарушение на бъбречната функция. Честотата на нежеланите реакции не зависи от дозата, с изключение на световъртеж, нарушения в зрението, брадикардия и влошаване на сърдечната недостатъчност.

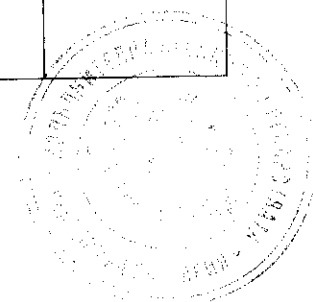
Сърдечната контрактилност може да бъде намалена по време на титриране на дозата, но това се случва рядко.

*Данни от клинични проучвания за нежелани реакции при пациенти с хипертония и ангина*

Следните термини се използват за класифициране на честотата на нежеланите реакции	МНОГО ЧЕСТИ ( $\geq 1/10$ )	ЧЕСТИ ( $\geq 1/100$ ; $< 1/10$ )	НЕЧЕСТ И ( $\geq 1/1000$ ; $< 1/100$ )	РЕДКИ ( $\geq 1/10000$ ; $< 1/1000$ )	МНОГО РЕДКИ ( $\geq 1/10000$ ) вкл. изолирани съобщения
Нарушения в кръвта и лимфната система				Лека тромбоцитопения  Левкопения	



Нарушения в метаболитизма и хранителни храненето		Хиперхолестеролемия		Периферен оток	
Психични нарушения				Нарушения в съня Депресия	
Нарушения на нервната система	Световъртеж* Главоболие*			Парестезия Синкоп	
Нарушения на очите	Намалена лакримация				Нарушения в зрението Раздразнение в очите
Сърдечни нарушения	Брадикардия*				
Съдови нарушения	Ортостатична хипотония*			Периферна циркулаторна недостатъчност	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Назална конгестия	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене Стомашна болка Диария		Запек Повръщане	Сухота в устата
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костната система	Болка в крайниците				



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Влошаване на бъбречната функция	Затруднено уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата					Импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора*				
Лабораторни показатели				Повишени серумни трансаминази	

Тези реакции се появяват по-специално в началото на лечението

Сред много редките нежелани реакции са ангина, AV блок и обостряне на симптомите при пациенти с клаудикацио на феномена Raynaud.

#### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Астматична диспнея се наблюдава често при пациенти с предиспозиция.

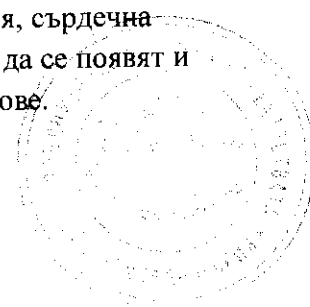
#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Има редки съобщения за различни кожни реакции /например алергична екзантема, уртикария, пруритус и реакции подобни на лихен-планус/. Могат да се появят псориаатични кожни лезии или да се лошат съществуващи лезии.

Бета-блокери, особено неселективните, могат да станат причина латентен захарен диабет да се прояви, изразен диабет да се влоши и да настъпят смущения в контрола на кръвната захар. Възможни са, макар и не чести, леки нарушения в стойностите на кръвната захар по време на лечението с карведилол.

### **4.9. Предозиране**

*Симптоми.* Предозирането може да причини тежка хипотония, брадикардия, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и спиране на сърдечната дейност. Могат да се появят и дихателни проблеми, бронхоспазъм, повръщане, намалено съзнание и гърчове.



*Лечение.* Освен нормалните лечебни процедури, трябва да се проследяват жизнените параметри и да се коригират при необходимост в интензивно отделение. Трябва да се вземат следните поддържащи мерки:

Атропин: 0.5 – 2 mg интравенозно /за лечение на тежка брадикардия/

Глюкагон: първоначално 1 – 10 mg интравенозно, след което, ако е необходимо, бавна инфузия на 2 -5 mg/час /за поддържане на сърдечносъдовата функция/.

Симпатомиметици според тяхната ефикасност и теглото на пациента: добутамин, изопреналин или адреналин.

Ако периферната вазодилатация е доминиращ симптом за предозиране, пациентът трябва да приеме норадреналин или етилефрин. Кръвообращението на пациента трябва да се следи непрекъснато.

Ако пациентът е с брадикардия, която няма отговор на фармакотерапия, трябва да се въведе терапия с пейсмейкър. За лечението на бронхоспазъм трябва да се приложат бета-симпатикомиметици / под формата на аерозол, а ако аерозолната форма не е достатъчно ефективно – интравенозно/ или теофилин интравенозно. Ако пациентът има гърчове, може да се приложи диазепам като бавна интравенозна инжекция.

Карведилол се свързва във висока степен с протеините. Ето защо той не може да се елиминира чрез диализа.

*Важно!* В случай на тежко предозиране, когато пациентът е в шок, поддържащото лечение трябва да продължи достатъчно дълго време, тъй като елиминирането и преразпределението на карведилол става по-бавно от нормалното. Продължителността на лечението с антидот зависи от тежестта на предозирането; поддържащото лечение трябва да продължи до стабилизирането на пациента.

## **5. Фармакологични данни**

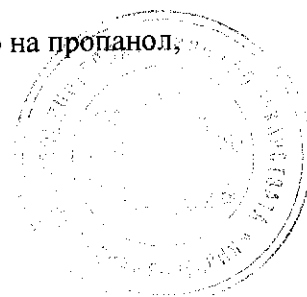
### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Алфа и бета блокери

АТС код: C07AG02

Карведилол е вазодилататорен неселективен бета-блокери, който намалява периферната съдова резистентност чрез селективна алфа 1-рецепторна блокада, и потиска ренин-ангиотензин системата чрез неселективна бета-блокада. Плазмената ренин активност е намалена и рядко се наблюдава задръжка на течности.

Карведилол няма вътрешна симпатикомиметична активност (ISA). Подобно на пропанол, той има мембраностабилизиращи свойства.



Карведилол е рацемат от два стереоизомера. И двата енантиомера са показали алфа-адренергична блокираща активност при животински модели. Неселективната бета1 и бета2-адренорецепторната блокада се дължи главно на S(-) енантиомер.

Антиоксидантните свойства на карведилол и на неговите метаболити са демонстрирани в изследвания с животни *in vitro* и *in vivo* и в редица типове човешки клетки *in vitro*.

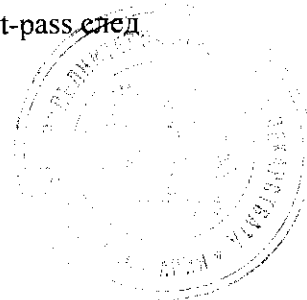
При пациенти с хипертония, спадането на кръвното налягане не се свързва с едновременното увеличение на периферната резистентност, както се наблюдава при чистите бета-блокери. Сърдечната честота леко намалява. Обемът на сърдечните удари остава непроменен. Бъбречният кръвоток и бъбречната функция остават нормални, както и периферния кръвоток, затова изстиването на крайниците, което често се наблюдава при употребата на бета-блокери, тук рядко се среща. При пациенти с хипертония карведилол увеличава плазмената концентрация на норепинефрин.

При продължително лечение на пациенти с ангина пекторис, карведилол показва анти-ишемичен ефект и облекчава болката. Хемодинамични изследвания показват, че карведилол намалява вентрикуларното пред- и след-натоварване на сърцето. При пациенти с левокамерна дисфункция или конгестивна сърдечна недостатъчност, карведилол има благоприятен ефект върху хемодинамиката, както и левокамерната фракция на изтласкване и размери.

Карведилол няма отрицателен ефект върху серумния липиден профил или електролитите. Съотношението HDL (липопротеини с висока плътност) и LDL (липопротеини с ниска плътност) остава нормално.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

*Общо описание.* Абсолютната бионаличност на перорално прилагания Карведилол е приблизително 25%. Максималната плазмена концентрация се достига около 1 час след приема. Съществува линейна зависимост между дозата и плазмените концентрации. При пациенти с бавна хидроксилация на дебризоквин, плазмените концентрации на карведилол се увеличават до 2-3 пъти в сравнение с пациентите с бърз метаболизъм на дебризоквин. Поemanето на храна не оказва въздействие върху бионаличността, макар, че се забавя времето за достигане на максимални плазмени концентрации. Карведилол е високо липофилно съединение. Около 98% до 99% от Карведилол се свързва с плазмените протеини. Обемът на разпределение е приблизително 21/кг. Ефектът first-pass след перорално приложение е около 60-75%.





Средното време на елиминация на Карведилол е от 6 до 10 часа. Плазменият клирънс е приблизително 590 ml/min. Елиминацията се осъществява главно през жлъчката. Карведилол се екскретира основно чрез фекалиите. Една малка част се елиминира през бъбреците като метаболити.

Карведилол се метаболизира в голяма степен в различни метаболити, които се елиминират главно чрез жлъчката. Карведилол се метаболизира в черния дроб главно чрез окисление на ароматния пръстен и глюкурониране. По пътя на деметилиране и хидроксилиране на феноловия пръстен се получават три активни метаболити с бета-блокиращо действие. В сравнение с карведилол, тези три активни метаболити имат слаб вазодилаторен ефект. Въз основа на предклинични проучвания, 4<sup>1</sup>-хидроксифенол метаболит има 13 пъти по-силен бета-блокиращ ефект от този на carvedilol . Два от хидроксикарбазоловите метаболити на карведилол са мощни антиоксиданти, с 30 -80 пъти по-силно действие от карведилол.

*Свойства при пациенти.* Фармакокинетиката на карведилол се влияе от възрастта; плазмените нива на карведилол са около 50% по-високи при пациенти в напреднала възраст в сравнение с млади индивиди. В едно проучване с пациенти с чернодробна цироза, бионаличността на Карведилол е била четири пъти , плазменото ниво пет пъти и обемът на разпределение три пъти по-високи отколкото при здрави индивиди. При някои пациенти с хипертония с умерена бъбречна недостатъчност /креатининов клирънс 20-30 ml/min или тежка бъбречна недостатъчност /креатининов клирънс <20 ml/min/, е наблюдавано повишаване на плазмените концентрации на карведилол с около 40 -55% в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Резултатите са били в голяма степен вариабилни.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Карведилол не показва тератогенен ефект при плъхове и зайци.

Ембрио/фетотоксични ефекти се наблюдават при зайци при дози, които не са токсични за женските зайци.

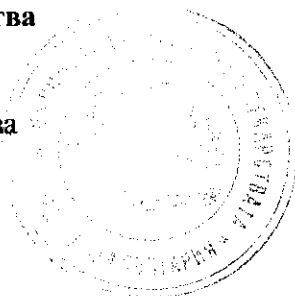
Стандартните изследвания in vitro и in vivo не показват мутагенен или канцероген потенциал на карведилол.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Помощни вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза



Лактоза монохидрат

Кросповидон CL

Повидон К30

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза

Титанов диоксид /E 171/

Триетилов цитрат

Макрогол 8000

Полидекстроза /E1200/

## **6.2. Несъвместимости**

Няма

## **6.3. Срок на годност**

2 години

## **6.4. Специални условия за съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се пази от светлина.

Блистерна опаковка: Да се съхранява под 30°C.

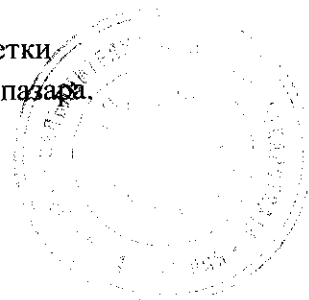
HDPE бутилки: Да се съхранява под 25°C.

## **6.5. Данни за опаковката**

Пластмасови бутилки / HDPE/ с полипропиленова запушалка или блистерна опаковка (PVC/Aluminium)

Големина на опаковките: 30 и 60 филмирани таблетки

Не всички големини на опаковките могат да са на пазара.



**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmaceutical Works Polpharma SA

19 Pelplinska

83-200 Starogard Gdanski

Полша

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

3,125 mg:

6,25 mg:

12,5 mg:

25 mg:

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО  
ЗА****10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**