

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20050261
Разрешение № 8072 / 10.03.2010
Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КАРВЕДИЛ 6,25 mg таблетки
КАРВЕДИЛ 12,5 mg таблетки
КАРВЕДИЛ 25 mg таблетки

CARVEDIL 6,25 mg tablets
CARVEDIL 12,5 mg tablets
CARVEDIL 25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

КАРВЕДИЛ 6,25 mg таблетки: Всяка таблетка съдържа 6,25 mg карведилол.
Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 72,25 mg лактоза монохидрат и 5 mg захароза.

КАРВЕДИЛ 12,5 mg таблетки: Всяка таблетка съдържа 12,5 mg карведилол.
Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 144,50 mg лактоза монохидрат и 10 mg захароза.

КАРВЕДИЛ 25 mg таблетки: Всяка таблетка съдържа 25 mg карведилол.
Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 85 mg лактоза монохидрат и 60 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Карведил 6,25 mg: Кръгли, леко изпъкнали, бели таблетки, с една делителна черта и знак S2 на срещуположната страна.

Карведил 12,5 mg: Кръгли, леко изпъкнали, бели таблетки с една делителна черта и знак S3 на срещуположната страна.

Карведил 25 mg: Кръгли, леко изпъкнали, бели таблетки, с една делителна черта.

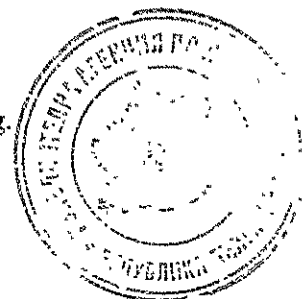
4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Есенциална хипертония
- Хронична стенокардия
- Допълнителна терапия на средно изразена до тежка хронична сърдечна недостатъчност

4.2 Дозировка и начин на приложение

Карведил е наличен в три концентрации: таблетки от 6,25 mg, 12,5 mg и 25 mg.



Есенциална хипертония

Карведилол може да бъде използван за лечение на хипертония самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства, особено с тиазидни диуретици. Препоръчва се дозиране веднъж на ден, като препоръчителната максимална еднократна доза е 25 mg, а препоръчителната максимална дневна доза е 50 mg.

Възрастни

Препоръчва се първоначална доза от 12,5 mg веднъж дневно през първите два дни. След това лечението може да се продължи с доза от 25 mg/дневно. При необходимост дозата може да бъде повишавана постепенно през интервал от две или повече седмици.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчителната първоначална доза при хипертония е 12,5 mg веднъж дневно, която също така може да се окаже достатъчна при по-нататъшно лечение. Ако обаче няма адекватен клиничен отговор при тази доза, дозата може да бъде повишавана през интервали от две или повече седмици.

Хронична стенокардия

Препоръчва се режим на дозиране два пъти дневно.

Възрастни

Препоръчва се първоначална доза от 12,5 mg два пъти дневно през първите два дни. След това дозата постепенно се повишава на 25 mg два пъти дневно. Ако е необходимо, дозата може да бъде повишавана постепенно на интервали от две или повече седмици до достигане на препоръчаната максимална доза от 100 mg дневно, разделена в два приема.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчва се първоначалната доза през първите два дни да е 12,5 mg два пъти дневно. След това терапията продължава с доза от 25 mg два пъти дневно, която е максималната препоръчителна дневна доза.

Сърдечна недостатъчност

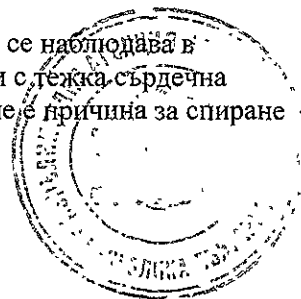
Карведилол се прилага при средно изразена до тежка сърдечна недостатъчност в допълнение към конвенционалната основна терапия с диуретици, ACE инхибитори, дигиталис и/или вазодилатори.

Пациентът трябва да бъде клинично стабилизирани (без промени в класификацията по NYHA и да не е хоспитализиран поради сърдечна недостатъчност), като основната терапия трябва да бъде стабилизирана за поне четири седмици преди терапията. В допълнение, пациентът трябва да има намалена левокамерна фракция на изтласкване и сърдечната честота трябва да бъде > 50 bpm и систоличното кръвно налягане > 85 mmHg (виж точка 4.3).

Първоначалната доза е 3,125 mg два пъти дневно за две седмици. Ако тази доза се понася добре от пациента, тя може да бъде повишена бавно и постепенно през интервал не по-малък от 2 седмици до достигане на максимално поносимата доза.

Препоръчаната максимална доза при пациенти с тегло под 85 kg е 25 mg 2 пъти дневно, а при пациенти над 85 kg – 50 mg 2 пъти дневно, при условие, че сърдечната недостатъчност не е тежка. Повишаването на дозата до 50 mg 2 пъти дневно трябва да е бавно и постепенно и да се извършва под строг лекарски контрол.

Временно влошаване на симптомите на сърдечната недостатъчност може да се наблюдава в началото на терапията или при повишаване на дозата, особено при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност и/или терапия с високи дози диуретици. Обикновено, това не е причина за спиране



на терапията, но дозата не трябва да се повишава повече. Пациентът трябва да бъде мониториран от лекар/кардиолог за 2 часа след началото на терапията или повишаването на дозата. Преди всяко повишаване на дозата, трябва да се извършва лекарски преглед за потенциални симптоми на влошена сърдечна недостатъчност или за симптоми на тежка вазодилатация (като ренална функция, телесно тегло, кръвно налягане, сърдечна честота и ритъм). Влошаването на сърдечната недостатъчност или задържането на течности се третира с повишаване на дозата на диуретика и дозата на карведилол не трябва да се повишава до стабилизирането на пациента. При поява на брадикардия или в случаите на удължаване на AV проводимостта, на първо място трябва да се мониторира нивата на дигоксин. Рядко може да се наложи да се намали дозата на карведилол или временно да се спре терапията. Дори и при тези пациенти внимателното титруване на дозата на карведилол може успешно да продължи.

Бъбречната функция, тромбоцитите и глюкозата (в случай на NIDDM и/или IDDM) трябва да се мониторира редовно по време на титруване на дозата. След окончателното титруване на дозата, честотата на мониториране може намалена.

Ако терапията с карведилол е била спряна за повече от две седмици, възстановянето на терапията трябва да започне отново с доза 3,125 mg 2 пъти дневно и постепенно да бъде повишавана според по-горе упоменатите препоръки.

Бъбречна недостатъчност

Дозата трябва да се определи за всеки пациент индивидуално, но според фармакокинетичните параметри, не се налага промяна в дозата на карведилол при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Средно тежко нарушение на чернодробната функция

Може да се наложи коригиране на дозата.

Деца и подрастваци (< 18 години)

Няма достатъчно данни за ефикасността и безопасността на карведилол.

Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст може да са по-чувствителни към ефектите на карведилол и трябва да бъдат проследявани внимателно.

Както и при другите бета-блокери и особено при пациенти с коронарни заболявания, спирането на карведилол трябва да стане постепенно (виж точка 4.4).

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество вода. Не е задължително таблетките да се приемат с храна. Но на пациентите със сърдечна недостатъчност, се препоръчва да приемат карведилол с храната, за да се забави абсорбцията и да се намали риска от ортостатична хипотония.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към карведилол или към някое от помощните вещества.
- Сърдечна недостатъчност според NYHA клас IV класификация, изискваща интравенозно инотропно лечение
- Хронично обструктивно белодробно заболяване с бронхиална обструкция (виж точка 4.4).
- Клинично изразена чернодробна дисфункция
- Бронхиална астма
- AV блок степен II или III



- Тежка брадикардия (< 50 bpm)
- Синдром на болния синусов възел (включително сино-атриален блок)
- Кардиогенен шок
- Тежка хипотония (систолично кръвно налягане под 85 mmHg)
- Ангина на Принцметал
- Нелекуван феохромоцитом
- Метаболитна ацидоза
- Тежки периферни артериални циркулаторни нарушения
- Едновременно интравенозно лечение с верапамил или дилтиазем (виж точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специално предупреждение при пациенти със сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност, карведилол трябва да се приема като допълнение към терапията с диуретици, АСЕ инхибитори, дигиталис и/или вазодилататори. Въвеждането на терапията трябва да става под наблюдението на болничен лекар. Терапията се въвежда само ако пациентът е стабилизирал с конвенционалната терапия за поне 4 седмици. Пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, солеви дефицит и хиповолемия, пациенти в старческа възраст или пациенти с ниско кръвно налягане трябва да бъдат мониторираны в продължение на два часа след първата доза или след повишаване на дозата, тъй като при тях може да се появи хипотония. Хипотония, вследствие на изразена вазодилатация първоначално се лекува чрез намаляване на дозата на диуретика. Ако симптомите продължават, дозата на АСЕ инхибитора може да бъде намалена. В началото на терапията или по време на титруване на дозата на карведилол може да се наблюдава влошаване на симптомите на сърдечна недостатъчност или задръжка на течности. При тези случаи, трябва да се повиши дозата на диуретика. Въпреки това, понякога е необходимо да се намали или спре лечението с карведилол. Дозата на карведилол не трябва да се повишава преди симптомите на влошена сърдечна недостатъчност или хипотония вследствие на вазодилатация да са контролирани.

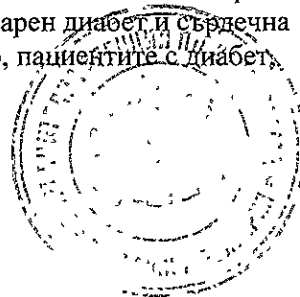
Обратимо влошаване на реналната функция е наблюдавано по време на терапия с карведилол при пациенти със сърдечна недостатъчност с ниско кръвно налягане (систолично < 100 mmHg), исхемична болест на сърцето и генерализирана атеросклероза и/или подлежаща бъбречна недостатъчност. При пациенти със сърдечна недостатъчност и тези рискови фактори, трябва да се мониторира бъбречната функция по време на титриране на дозата на карведилол. При значително влошаване на бъбречната функция, дозата на карведилол трябва да се намали или терапията да се прекрати.

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, лекувани с дигиталис, карведилол трябва да се дава с внимание, тъй като дигиталис и карведилол удължават AV проводното време (виж точка 4.5).

Други предупреждения относно карведилол и бета – блокерите

Пациенти с хронична обструктивна белодробна болест с тенденция към бронхоспазм, които не са лекувани с перорални или инхалационни лекарствени продукти трябва да се лекуват с карведилол само ако очакваните ползи надхвърлят възможния риск. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани в началната фаза и по време на титруването на карведилол, като дозата на карведилол трябва да бъде намалена при появата на бронхоспазм.

Карведилол може да маскира симптомите и признаците на остра хипогликемия. Намален кръвен глюкозен контрол може понякога да се наблюдава при пациенти със захарен диабет и сърдечна недостатъчност във връзка с използването на карведилол. Следователно, пациентите с диабет,



които приемат карведилол трябва внимателно да бъдат наблюдавани чрез редовно изследване на кръвната глюкоза, особено по време на титриране на дозата и адаптиране на антидиабетното лечение (виж точка 4.5). Нивата на кръвната глюкоза трябва да бъдат внимателно проследявани, особено след продължително гладуване.

Карведилол може да маскира симптомите на тиреотоксикоза.

Карведилол може да причини брадикардия. Ако пулсът намалее до 55 удара в минута и се появят симптоми на брадикардия, дозата на карведилол трябва да се намали.

Когато карведилол се използва едновременно с калциеви антагонисти като верапамил и дилтиазем или други антиаритмични средства, особено амиодарон, кръвното налягане и ЕКГ на пациента трябва да се проследяват. Едновременното интравенозно приложение трябва да се избягва. Циметидин трябва да се използва едновременно с карведилол при особено внимание, тъй като ефектите на карведилол могат да се засилят (виж точка 4.5).

Пациентите, носещи контактни лещи трябва да бъдат предупреждавани за възможна редукция на секрецията на лакрималната течност.

С особено внимание трябва да се предписват бета блокери на пациенти с анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност, както и пациенти, подложени на десенсибилизиращо лечение, тъй като бета блокерите могат да повишат както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактичните реакции.

С особено внимание трябва да се предписват бета блокери на пациенти с псориазис, тъй като кожните прояви могат да се влошат.

Тъй като карведилол е вазодилаторен бета-блокатор, по-малко вероятно е да влоши симптомите на заболяване на периферните кръвоносни съдове в сравнение с конвенционалните бета-блокери. Има оскъдни клинични данни за тази група пациенти. Същото се отнася и за пациенти със синдром на Рейно, но също е възможно влошаване на симптомите.

Пациенти, за които се знае, че бавно метаболизират дебризоквин, трябва да бъдат внимателно проследявани в началото на терапията (виж точка 5.2).

Поради недостатъчен клиничен опит, карведилол не трябва да се прилага при пациенти с лабилна или вторична хипертония, ортостатична хипотония, остро възпалително сърдечно заболяване, хемодинамично свързано запушване на сърдечните клапи или на изходния тракт на камерите, краен стадий на периферно артериално заболяване, съпътстващо лечение с алфа₁-рецепторен антагонист или алфа₂-рецепторен агонист.

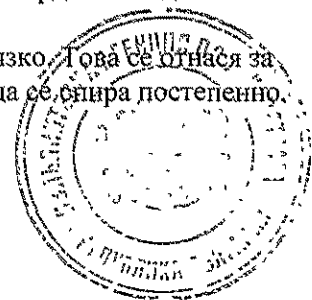
При пациенти с феохромоцитом, първоначално трябва да започне терапия с алфа блокери, преди започването на терапията с който и да е бета блокатор.

Въпреки, че карведилол проявява алфа и бета блокерна активност, няма достатъчно опит в лечението на това заболяване и съответно трябва да се прилага с особено внимание при тези пациенти.

Поради отрицателния дромotropен ефект, карведилол трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с първа степен сърдечен блок.

Бета блокерите намаляват риска от аритмия по време на анестезия, но трябва да се има предвид и риска от хипотония. Следователно особено внимание трябва да се обръща при използването на някои анестетици. По-нови изследвания показват ползата от бета блокерите в предотвратяването на периперативната сърдечна заболеваемост и намаляване на случаите на сърдечно-съдови усложнения.

Както и останалите бета-блокери, така и карведилол не бива да се спира рязко. Това се отнася за пациенти с исхемична болест на сърцето. Лечението с карведилол трябва да се спира постепенно.



в рамките на две седмици, т.е. чрез намаляване на дневната доза наполовина на всеки три дни. Ако е необходимо, може едновременно да се въведе заместителна терапия с цел предотвратяване влошаването на стенокардията.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактозен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа захароза. Пациенти с рядко срещана генетична фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтозна недостатъчност 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 дилтиазем (перорално), верапамил и/или амиодарон, се наблюдават единични случаи на смущения в възбудната проводимост, рядко придружени от нарушения в хемодинамиката. Както при други бета-блокери, когато едновременно се прилагат и калциеви антагонисти от типа на верапамил или дилтиазем, с особено внимание трябва да се проследяват кръвното налягане и ЕКГ, тъй като е повишен рискът от нарушения на AV-проводимостта и рискът от спиране на сърдечната дейност (синергичен ефект). При едновременно прилагане на карведилол и на антиаритмични препарати от клас 1 или амиодарон (орално), пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван. Има съобщения за брадикардия, спиране на сърцето и камерно мъждене, малко след въвеждащо лечение с бета-блокери при пациенти, които са приемали амиодарон. При едновременна интравенозна терапия с антиаритмични от клас Ia или Ic има риск от спиране на сърдечната дейност.

Антихипертензивни лекарствени средства с централно действие и MAO-инхибитори

Едновременно лечение и резерпин, гуанетидин, метилдопа, гуанфацин и MAO-инхибитори /с изключение на MAO-B -инхибитори/, може да доведе допълнително до спад на сърдечната честота.

Препоръчва се проследяване на жизненоважните функции.

Дихидропиридин. Прилагането на дихидропиридин и карведилол трябва да се проследява с особено внимание, тъй като има съобщения за спиране на сърдечната дейност и тежка хипотония.

Нитрати. Засилено хипотензивно действие.

Сърдечни глюкозиди. При едновременно прилагане на карведилол и дигоксин на хипертоници, се наблюдава увеличение с 16% на дигоксиновото ниво в Steady – state и с 13 % за нивото на дигитоксина. Препоръчва се наблюдение на плазмените концентрации на дигоксина в началото на терапията, след приключването ѝ и при адаптиране на дозата на карведилола.

Други антихипертензивни средства. Карведилолът може да подсили въздействието на други, едновременно прилагани антихипертензивни средства (напр. алфа1-рецепторни антагонисти), както и на лекарствени средства с антихипертензивни странични действия, като напр. барбитурати, феногназин, трициклически антидепресанти, вазодилатори и алкохол.

Циклоспорин. При едновременно приемане на карведилол, се повишават плазмените нива на циклоспорин. Препоръчва се внимателно проследяване концентрациите на циклоспорин



Антидиабетни средства, включително инсулин. Може да бъде подсилен ефекта на хипогликемичния ефект на инсулина и оралните антидиабетни средства. Симптомите на хипогликемия могат да бъдат маскирани. При диабетици е наложително редовното наблюдение на нивото на кръвната захар.

Клонидин. Ако се приключва комбинирано лечение с карведилол и клонидин, карведилолът трябва да бъде спрял няколко дена преди постепенната редукция на дозата клонидин.

Инхалационни анестетици. При анестезия трябва да се внимава за потенциални негативни интропни и хипотензивни взаимодействия между карведилола и анестетика.

Нестероидни противовъзпалителни средства, естрогени и кортикостероиди. Антихипертензивното действие на карведилол се намалява поради задръжка на вода и натрий.

Лекарствени средства, които индуцират или потискат ензимната система цитохром P450. Пациенти, приемащи лекарствени препарати, които индуцират ензимната система цитохром P450 (напр. рифампицин и барбитурати), или ги потискат (напр. циметидин, кетоназол, флуоксетин, халоперидол, верапамил, еритромицин) трябва да бъдат под строго наблюдение, ако същевременно приемат и карведилол, тъй като серумните концентрации на карведилола се намаляват от ензимните индуктори и се увеличават от ензимните инхибитори.

Симпатомиметици с алфа-миметично и бета-миметично действие. Риск от хипертония и тежка брадикардия.

Ерготамин. Засилва вазоконстрикцията.

Мускулни релаксанти. Задълбочава на нервно-мускулния блок.

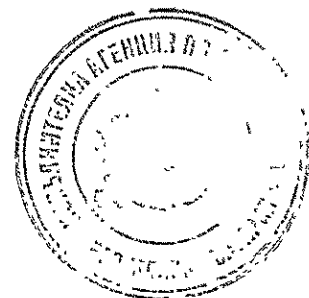
4.6 Бременност и кърмене

Не се препоръчва използването на карведилол по време на бременност и кърмене. Карведилол не проявява тератогенни ефекти при репродуктивни проучвания върху животни, но няма достатъчно клинични данни за безопасността му при бременни жени (виж точка 5.3).

Бета-блокери намаляват плацентната перфузия вследствие на което може да настъпи интраутеринна смърт на плода, или да се предизвика преждевременно раждане. Освен това на плода, както и на новороденото може да се окажат вредни въздействия (хипогликемия, брадикардия, дихателна депресия и хипотермия). За новороденото съществува в постнаталния период повишен риск по отношение на кардиологични и пулмонални усложнения. Карведилол се предписва на бременни жени, само ако потенциалната полза за майката надвишава потенциалния риск за плода/новороденото. Лечението трябва да се прекрати 2-3 дена преди очакваната дата на раждане.

Ако това не е възможно, то новороденото се наблюдава през първите 2-3 дена след раждането му. Карведилолът е липофилен. От изследвания на кърмещи животни става ясно, че карведилолът и неговите метаболити се пренасят в майчиното мляко, от което се заключава, че майките, приемащи медикамента карведилол не бива да кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



При установен добър терапевтичен баланс, карведилол не повлиява способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти, вниманието може да е намалено, особено при началото на терапията или промяна в нея.

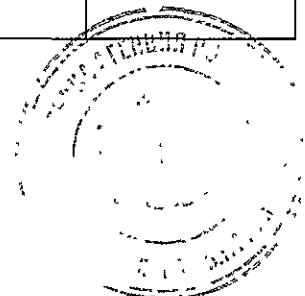
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции се наблюдават предимно в началото на лечението.

Нежелани ефекти при пациенти със сърдечна недостатъчност, наблюдавани при клинични проучвания:

Нежелани реакции при пациенти със сърдечна недостатъчност, наблюдавани при клинични проучвания, които не са наблюдавани при пациенти, приемали плацебо, са описани в таблицата:

	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$, <1/10)	Нечести ($\geq 1/1000$, <1/100)	Редки ($\geq 1/10\ 000$, <1/1000)	Много редки (<1/10 000)
Нарушения на кръвта и лимфната система		Лека тромбоцитопения		Анемия	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия* Хиперволемия Задържане на течности			Анорексия/ Отслабване.	
Нарушения на нервната система		Замаяност		Синкоп	
Нарушения на очите	Нарушено виждане				
Нарушения на сърдечно-съдовата система	Брадикардия			Пълен атриовентрикуларен блок Влошаване на сърдечната недостатъчност	
Съдови нарушения	Ортостатична хипотония				
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Диария Повръщане		Запек		



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Мускулна атрофия	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Влошаване на бъбречната функция	Смущения в уринирането (незадържане на урина, особено при жени).
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Генитален едем				
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Едем, включително и периферен едем.				

*Хипергликемия (при пациенти със захарен диабет, виж точка 4.4).

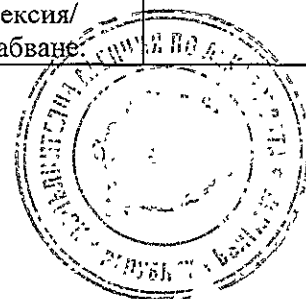
Остра бъбречна недостатъчност и нарушение на бъбречната функция при пациенти с генерализирана атеросклероза са рядко наблюдавани нежелани реакции. Честотата на нежеланите реакции не е дозозависима, с изключение на случаите на: световъртеж, зрителни нарушения, брадикардия и влошаване на сърдечната недостатъчност.

Рядко се наблюдава подтискане на сърдечният контрактилитет по време на адатирание на дозата.

Сведения от клинични проучвания на нежеланите лекарствени реакции при пациенти с хипертония и стенокардия.

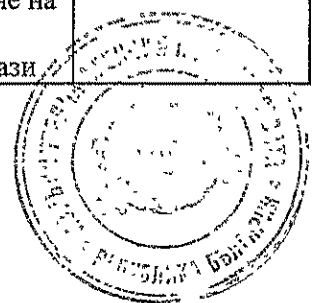
Профилът на страничните действия при пациенти с хипертония и ангина пекторис много наподобява на този при пациенти със сърдечна недостатъчност, но странични действия при тези пациенти се появяват много по-рядко.

	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100, <1/10)	Нечести (≥1/1000, <1/100)	Редки (≥1/10 000, <1/1000)	Много редки (<1/10 000)
Нарушения на кръвта и лимфната система				Лека тромбоцитопения Левкопения, анемия.	
Нарушения на метаболизма и храненето		Хиперхолестеролемия		Периферен едем, Анорексия/ Отслабване.	



Психични нарушения				Нарушение на съня Депресия	
Нарушение на нервната система	Световъртеж* Главоболие*			Парестезия Синкоп*	
Нарушения на очите	Намалена лакримация				Зрителни нарушения Възпаление на очите
Сърдечни нарушения	Брадикардия*				
Съдови нарушения	Ортостатична хипотония			Периферна циркулаторна недостатъчност	
Респираторни, гръдни и медиастинални и нарушения				Запушен нос	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене Коремна болка Диария		Запек Повръщане	Сухота в устата
Нарушение на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болки в крайниците			Мускулна атрофия	
Нарушение на бъбреците и пикочните пътища				Влошаване на бъбречната функция	Нарушения в уринирането (незадържане на урина, особено при жени).
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата					Импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Уморяемост*				
Изследвания				Повишаване на серумните трансаминази	

*Тези реакции се появяват в началото на терапията



Много рядко като нежелани лекарствени реакции се явяват стенокардия, AV-блок, както и влошаване на симптомите при пациенти с интермитентно клаудацио или синдрома на Рейно.

Заболявания на дихателните пътища, гръдната област и медиастинума. При пациенти с предиспозиция често се наблюдава астматична диспнеа.

Заболявания на кожата и на подкожната тъкан.

Много рядко е съобщавано за различни кожни реакции, (напр. алергична ексантема, уртикария, пруритус и лихен-планус подобни реакции). Може да се появят псориаатични кожни лезии или наличните такива може да се обострят.

Неселективните бета-блокери, особено могат да предизвикат манифестиране на латентен диабет, а вече манифестиран диабет може да се влоши и контролът върху кръвната захар да бъде повлиян. По време на лечение с карведилол са възможни, но не често, леки нарушения в стойностите на глюкозата.

4.9 Предозиране

Симптоми. При предозиране може да се предизвикат: тежка хипотония, брадикардия, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и спиране на сърдечната дейност. Допълнително могат да се появят затруднения в дишането, бронхоспазми, повръщане, загуба на съзнание и гърчове.

Лечение. Освен класическите мерки, трябва да се предприеме проследяване и при необходимост корекция на жизнените параметри в звена за интензивни медицински грижи. Могат да се проведат следните поддържащи мерки:

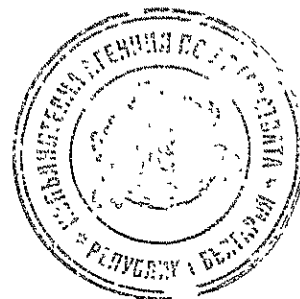
- *Атропин:* 0,5 - 2 mg интравенозно (за овладяване на тежка брадикардия).
- *Глюкагон:* инициално 1 - 10 mg интравенозно, след това, ако е необходимо, бавна инфузия от 2 – 5 mg/на час (за поддържане функциите на сърцето и кръвообръщението).
- *Симпатомиметици* - в зависимост от тяхното действие и теглото на пациента: добутамин, изопреналин или адреналин.
- Ако при свръхдозирание надделява периферната вазодилатация е необходимо да се назначи норадреналин или етилефрин. Необходимо е непрекъснато да се мониторира кръвообръщението на пациента.

Ако брадикардията не се контролира от лекарствената терапия, на пациента трябва да се постави пейсмейкър. За третиране на бронхоспазъм, на пациента трябва да се дадат бета-симпатомиметици (аерозол или интравенозно, ако ефекта на аерозола е недостатъчен) или интравенозно теофилин. Ако пациентът има спазми, трябва да се приложи диазепам бавно интравенозно.

Важно! В случай на тежко предозиране, когато пациентът е в шок, поддържащото лечение трябва да бъде продължено достатъчно дълго, понеже в този случай елиминирането и преразпределението на карведилол е по-бавно от нормалното. Продължителността на антидотната терапия зависи от тежестта на предозирането. Поддържащите мерки трябва да продължат до стабилизиране статуса на пациента.

Карведилол се свързва с плазмените протеини във висока степен. Поради това не може да бъде елиминиран чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета и алфа блокиращи средства
АТС код: C07AG02

Карведилол е вазодилатор, неселективен бета блокер с антиоксидантни свойства. Вазодилатацията е медирана главно от селективна алфа 1-рецепторна блокада. Вазодилатацията, предизвикана от карведилол намалява периферната резистентност и бета блокадата контролира ренин-ангиотензиновата система. Рениновата активност в плазмата е намалена и натрупването на течности е рядкост.

Карведилол няма вътрешна симпатомиметична активност (ISA). Подобно на пропранолол притежава мембрано-стабилизиращи свойства.

Карведилол е рацемат от два стереоизомера. При експериментални модели върху животни, двата енантиомера проявяват блокерни ефекти върху алфа-адренергичните рецептори. Неселективната блокада на адренергичните бета₁ и бета₂ рецептори се дължи главно на S (-) енантиомера.

Карведилол е мощен антиоксидант и абсорбер на свободните кислородни радикали.

Антиоксидантните ефекти на карведилол и неговите метаболити са доказани при експерименти с животни *in vitro* и *in vivo*, както и при човешки клетъчни култури *in vitro*.

Клинични проучвания показват, че вазодилатацията и бета-блокадата, предизвикани от карведилол имат следните ефекти върху пациентите: Кръвното налягане при пациенти с хипертония намалява, но периферната резистентност не се повишава, за разлика от други лекарства с подобен бета-блокиращ ефект. Сърдечната честота намалява слабо. Бъбречната циркулация и функция не се променят и остават нормални, както и периферната циркулация, тъй че студентите крайници, които са чест ефект при бета блокерите, тук се наблюдават рядко.

При продължително лечение на пациенти със стенокардия, карведилол намалява миокардната исхемия и намалява болката. Изследвания върху хемодинамиката показват, че карведилол намалява и пре- и пост натоварването на сърдечните камери. Карведилол подобрява хемодинамиката и левокамерната фракция на изтласкване при пациенти с левокамерна дисфункция или застойна сърдечна недостатъчност. Карведилол намалява смъртността и необходимостта от болнично лечение за сърдечно съдови събития при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Карведилол не оказва неблагоприятен ефект върху профила на серумните липиди или електролитите. Съотношението HDL (липопротеини с висока плътност) към LDL (липопротеини с ниска плътност) се запазва нормално.

5.2 Фармакокинетични свойства

Общо описание

Абсолютната бионаличност след орално поемане на карведилол е около 25%.

Максималната плазмена концентрация се достига около 1 час след приема. Съществува линейна зависимост между дозата и плазмената концентрация. При пациенти, които показват бавно хидроксилиране на дебризоквин, плазмените концентрации на карведилол се увеличават 2-3 пъти в сравнение с пациентите с бърз метаболизъм на дебризоквин. Бионаличността не се променя при едновременно поемане на храна, по-бавно се достига само максималното плазмено ниво.

Карведилолът е изключително липофилно съединение. Той се свързва с около 98-99% от плазмените протеини. Обемът на разпределение е около 2 l/kg, като е по-висок при пациенти с цироза на черния дроб. First-pass-ефектът след орален прием е в стойности около 60 до 75% ; изследвания върху животни показват ентерохепатална циркулация на неметаболизираното лекарство.

Елиминационния полуживот на карведилола е от 6 до 10 часа. Плазменният клирънс е със стойност около 590 ml/min. Елиминирането на карведилола се осъществява чрез



жлъчката, а отделянето му от организма - основно чрез фекалиите. Малка част се изхвърля под формата на метаболити чрез бъбреците.

Карведилолът се разгражда в голяма степен до различни метаболити, които се елиминират главно чрез жлъчката. Карведилолът се метаболизира в черния дроб предимно чрез окисление на ароматния пръстен и глюкурониране. Посредством деметилиране и хидроксилиране на феноловия пръстен се получават три активни метаболита с бета-блокерна действие. В сравнение с карведилол тези три активни метаболита имат слабо вазодилатиращо действие. В предклинични изследвания е доказано, че 4'-хидроксифеноловият метаболит има 13 пъти по силен бетаблокиращ ефект от карведилол, но концентрациите на метаболити в човешкото тяло са 10 пъти по ниски от тези на карведилола. Два от хидроксикарбазоловите метаболита са високоактивни антиоксиданти с 30 до 80 пъти по-силно действие от карведилол.

Свойства при пациенти: Фармакокинетиката на карведилол се повлиява от възрастта: плазмените нива на карведилола при пациенти в напреднала възраст са с 50 % по-високи отколкото при млади пациенти. В едно изследване на пациенти с чернодробна цироза, бионаличността на карведилол е била 4 пъти по-висока и плазмената пикова концентрация 5 пъти по-висока, обема на разпределение 3 пъти по-високи отколкото при здрави пациенти. При някои хипертоници с умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 20-30 ml/min) или тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <20 ml/min) е било наблюдавано покачване на плазмената концентрация на карведилол с около 40-55% в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. При това резултатите са били с висока вариабилност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследвания върху плъхове и мишки, в дози от 75 mg/kg и 200 mg/kg (38-100 пъти повече от дневната максимална човешка доза) не са показали карциногенен потенциал на карведилол. In vitro- или in vivo- изследвания не са доказали мутагенен потенциал на карведилол.

При прилагането на високи дози карведилол на бременни плъхове (≥ 200 mg/kg, което е равно на ≥ 100 пъти по-висока от максималната човешка доза), са наблюдавани нежелани ефекти върху бременността и фертилитета. Забавен растеж и развитие на зародиша се наблюдава при дози от ≥ 60 mg/kg (≥ 30 пъти максимална човешка доза). Ембриотоксичност (повишена смъртност след ембрионалната имплантация) се наблюдава, но не се наблюдават деформации при плъхове или зайци при дози от 200 mg/kg и 75 mg/kg съответно (от 38 до 100 пъти максимална човешка доза).

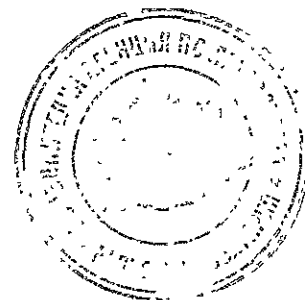
6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Лактоза монохидрат
Повидон К25
Кросповидон
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Alu/Alu блистер.

Карведил 6,25 mg таблетки:

14, 28 и 100 таблетки.

Карведил 12,5 mg таблетки:

28, 50 и 100 таблетки.

Карведил 25 mg таблетки:

28, 50 и 100 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Stada Arzneimittel AG

Stadastraße 2-18, D-61118 Bad Vilbel, Германия

Тел: +49-6101 603-0

Факс: +49-6101 603-259

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Карведил 6,25 mg таблетки: П-10774 / 04.05.2005

Карведил 12,5 mg таблетки: П-10775 / 04.05.2005

Карведил 25 mg таблетки: П-10776 / 04.05.2005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

04.05.2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2010

