

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Карведигамма 3,125 mg филмирани таблетки
Carvedigamma 3,125 mg Filmtabletten

Карведигамма 6,25 mg филмирани таблетки
Carvedigamma 6,25 mg Filmtabletten

Карведигамма 12,5 mg филмирани таблетки
Carvedigamma 12,5 mg Filmtabletten

Карведигамма 25 mg филмирани таблетки
Carvedigamma 25 mg Filmtabletten

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	200 60433
Разрешение №	9116 / 24.03.2010
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа съответно:

Активно вещество: 3.125 mg, 6.25 mg, 12.5 mg и 25 mg карведилол (*Carvedilol*).

Помощни вещества: За пълния списък на помощните вещества – виж т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Външен вид на таблетката:

Карведигамма 3,125 mg филмирани таблетки: бели, овални, с гладка повърхност от двете страни.

Карведигамма 6,25 mg филмирани таблетки: бели, овални, с вдълбана маркировка "6,25" от едната страна и гладка повърхност от другата страна.

Карведигамма 12,5 mg филмирани таблетки: бели, овални, с видима делителна черта от двете страни на таблетката и вдълбана маркировка "12,5" от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две еднакви половини.

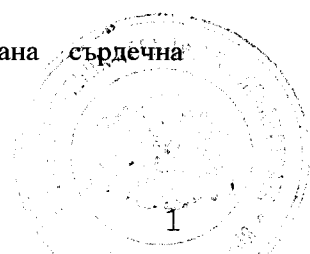
Карведигамма 25 mg филмирани таблетки: бели, овални с видима делителна черта от двете страни на таблетката и вдълбана маркировка "25" от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Есенциална хипертония
- Хронична стабилна ангина пекторис
- Съпровождащо лечение при средно тежка до тежка стабилизирана сърдечна недостатъчност

4.2. Дозировка и начин на приложение



Есенциална хипертония

Карведилолът може да се използва за лечение на хипертония самостоятелно, или в комбинация с други антихипертензивни лекарствени продукти и по-специално с тиазидни диуретици. Препоръчва се еднократно дневно дозиране, като препоръчителната максимална еднократна доза е 25 mg, а препоръчителната максимална дневна доза е 50 mg.

Възрастни: Препоръчителната начална доза е 12,5 mg веднъж дневно в продължение на два дни. След това лечението продължава с доза от 25 mg дневно. При необходимост дозата може да се увеличава постепенно на интервали с продължителност от две седмици или на интервали с по-голяма продължителност.

Пациенти в напреднала възраст: Препоръчителната начална доза при хипертония е 12,5 mg веднъж дневно. Тази доза може да се окаже достатъчна и за понататъшното лечение. При незадоволителен терапевтичен отговор дозата може да се увеличава постепенно на интервали с продължителност от две седмици или на интервали с по-голяма продължителност.

Хронична, стабилна ангина пекторис

Възрастни: Препоръчителната начална доза е 12,5 mg два пъти дневно в продължение на два дни. След това лечението продължава с доза от 25 mg два пъти дневно. При необходимост дозата може да се увеличава постепенно на интервали с продължителност от две седмици или на интервали с по-голяма продължителност.

Препоръчителната максимална дневна доза е 100 mg, разделена в две единични дози (прием два пъти дневно).

Пациенти в напреднала възраст: Препоръчителната начална доза е 12,5 mg два пъти дневно в продължение на два дни. След това лечението продължава с доза от 25 mg два пъти дневно, което е препоръчителната максимална дневна доза.

Сърдечна недостатъчност

Лечение на средно тежка до тежка сърдечна недостатъчност в допълнение към конвенционалната базисна терапия с диуретици, ACE-инхибитори, дигиталисови продукти и/или вазодилататори. Пациентът трябва да е клинично стабилен (без изменения в клас по NYHA, без хоспитализация по причина на сърдечна недостатъчност) и базисната терапия трябва да е започнала най-малко 4 седмици преди началото на това лечение. Освен това пациентът трябва да е с намалена левокамерна фракция на изтласкване, сърдечната честота трябва да възлиза на >50 удара в минута, а систоличното кръвно налягане да е >85 mm Hg (вж. т. 4.3.).

Началната доза е 3,125 mg два пъти дневно в продължение на две седмици. В случай, че се понася добре от пациента, дозата на карведилол може да се повишава през двуседмични интервали или интервали с по-голяма продължителност на два пъти дневно по 6,25 mg, след това на два пъти дневно по 12,5 mg и след това два пъти дневно по 25 mg. Препоръчва се дозата да бъде повишавана до най-високите нива, толерирани от пациента.

Препоръчителната максимална доза за пациенти с телесно тегло под 85 kg е 25 mg, приемана два пъти дневно, а при пациенти с телесна тегло над 85 kg е 50 mg, приемана два пъти дневно при условие, че не е на лице тежка форма на сърдечна недостатъчност.

Повишаване на дозата над два пъти дневно по 50 mg трябва да се извършва внимателно под строг лекарски контрол.

В начало на терапията или в резултат от повишаване на дозировката, може да се появи преходно влошаване симптомите на сърдечна недостатъчност, особено при пациенти с тежка форма на сърдечна недостатъчност и/или високодозирана диуретична терапия. Това обикновено не изисква прекъсване на лечението, но дозата не трябва да се повишава. В началото на лечението или при повишаване на дозата, пациентът трябва да бъде наблюдаван от интернист или кардиолог. Преди всяко повишение на дозата трябва да се извършва преглед, с оглед откриване на потенциални симптоми на влошаване на сърдечната недостатъчност, или симптоми на прекомерна вазодилатация (напр. проверка на: бъбречната функция, телесното тегло, кръвното налягане, сърдечната честота и сърдечния ритъм). Влошаване по отношение на сърдечната недостатъчност или задръжката на течности се лекуват чрез повишаване на дозата диуретик; дозата на карведилола не трябва да се повишава, докато не се стабилизира клиничното състояние на пациента. При брадикардия или забавяне на AV-проводимостта трябва първо да се проследи плазменото ниво на дигоксина. Понякога е необходимо

намаляване дозата на карведилола, или временно прекъсване на лечението. Дори в тези случаи е възможно да бъде успешно продължено адаптирането на дозата на карведилола.

В случай, че терапията с карведилол е прекъсната за интервал по-дълъг от две седмици, провеждането ѝ трябва да бъде възстановено с доза от 3,125 mg два пъти дневно и повишаването на дозата да се извършва постепенно, в съответствие с гореописаните препоръки.

Бъбречна недостатъчност

Въпреки че въз основа на фармакокинетичните параметри не съществуват данни, които да налагат адаптиране дозата на карведилол при пациенти с бъбречна недостатъчност, дозировката трябва да се определя индивидуално при всеки пациент.

Средно тежко нарушение на чернодробната функция

Може да е необходимо адаптиране на дозата.

Деца и младежи (<18 години)

Данните относно ефикасността и безопасността на карведилола са недостатъчни.

Пациенти в старческа възраст

По-възрастните пациенти могат да проявят повишена чувствителност към карведилол и трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Както при другите бета-блокери и особено при пациенти с коронарна болест на сърцето, прекратяването на приема на карведилол трябва да се осъществява с постепенно намаляване на дозата (вж. т. 4.4.).

Начин на приложение

Приемът на таблетките може да се извършва независимо от храненията. Въпреки това на пациентите със сърдечна недостатъчност се препоръчва да приемат таблетките с храна, за да може карведилолът да се резорбира по-бавно и да се намали риска от настъпване на ортостатична хипотония.

4.3. Противопоказания

- Сърдечна недостатъчност клас IV по NYHA-класификацията за сърдечна недостатъчност, тъй като е необходимо интравенозно инотропно лечение; ХОББ с бронхиална обструкция (вж. т. 4.4.);
- Клинично значими смущения на чернодробната функция;
- Бронхиална астма;
- AV-блок от II или III степен;
- Тежка брадикардия (<50 удара за минута);
- Кардиогенен шок;
- Синдром на синусовия възел (включително синуатриален блок);
- Тежка хипотония (систолично кръвно налягане под 85 mm Hg);
- Свръхчувствителност към карведилол или към някое от помощните вещества;
- Метаболитна ацидоза;
- Ангина на Принцметал;
- Нелекуван феохромоцитом;
- Тежки периферни смущения в артериалния кръвоток;
- Едновременно интравенозно лечение с верапамил или дилтиазем (вж. т. 4.5.).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Указания, които трябва да се съблюдават особено при пациенти със сърдечна недостатъчност

Карведилолът по принцип трябва да се прилага като допълнение към диуретиците, ACE-инхибиторите, дигиталисовите продукти и/или вазодилаторите. Терапията трябва да започне едва тогава, когато на пациента е назначена конвенционална базисна терапия от преди повече

от четири седмици. Пациентите с декомпенсация трябва отново да бъдат стабилизирани. Пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, солеви дефицит и хиповолемия, пациенти в напреднала възраст, както и пациенти с ниско базисно кръвно налягане трябва да бъдат наблюдавани в продължение на около 2 часа след приема на първата доза или при повишаване на дозировката, тъй като при тях може да се появи хипотония. Хипотония, която е в резултат на прекомерна вазодилатация, се овладява първоначално чрез намаляване дозата на диуретика. В случай, че симптомът не отзвучава, може да се намали дозата на предписания АСЕ-инхибитор. При необходимост, като последваща стъпка може да се предприеме намаляване дозата на карведилола или временно да се преустанови приема му. Дозата на карведилола не трябва да се повишава, докато не се установи контрол над симптомите свързани с влошаването на сърдечната недостатъчност или с вазодилатацията.

При пациенти със сърдечна недостатъчност и с понижено кръвно налягане (систолично <100 mm Hg), ИБС и генерализирана атеросклероза и/или есенциална бъбречна недостатъчност, под влияние на терапията с карведилол се наблюдава обратимо влошаване на бъбречната функция. При пациенти със сърдечна недостатъчност и с тези рискови фактори трябва да се наблюдава бъбречната функция по време на адаптиране дозировката на карведилол. При значително влошаване на бъбречната функция трябва да се намали дозата на карведилола или да се преустанови терапията.

При едновременно приложение на карведилол и дигиталисови продукти трябва да се има предвид, че както дигиталисовите препарати, така и карведилолът удължават времето необходимо за атриовентрикуларно провеждане (вж. т. 4.5.).

Други предупредителни указания относно карведилол и общо за бета-блокери

При пациенти с ХОББ, които не подлежат на орална или инхалаторна медикация, не трябва да се прилага карведилол, освен ако се прецени, че ползата надвишава потенциалните рискове от употребата му. Ако при тези пациенти се прилага карведилол, те трябва да бъдат наблюдавани внимателно в началото на терапията, както и по време на адаптиране на дозировката. Дозата карведилол трябва да се намали, ако по време на лечението пациентът демонстрира признаци на бронхообструкция.

Карведилол може да маскира симптоми и признаци на остра хипогликемия. При пациенти, които страдат едновременно от диабет и сърдечна недостатъчност, прилагането на карведилол може временно да се свърже с влошаване на стойностите на кръвната захар. Затова диабетиците, които употребяват карведилол, трябва да бъдат стриктно наблюдавани, посредством редовен контрол на кръвната захар, а при необходимост да се адаптира антидиабетната медикация (вж. т. 4.5.).

Карведилол може да маскира симптомите и признаците на хипертиреоза.

Карведилол може да причини брадикардия. Ако пулсовата честота се понижи под 55 удара в минута и настъпят симптоми, свързани с брадикардия, дозата на карведилола трябва незабавно да бъде намалена.

При едновременно прилагане на карведилол и калциеви антагонисти, като верапамил и дилтиазем, или друг антиаритмичен лекарствен продукт, особено амиодарон, трябва да се следят кръвното налягане и ЕКГ на пациента. Трябва да се избягва едновременно интравенозно приложение (вж. т. 4.5.).

Едновременното прилагане на карведилол и циметидин трябва да протече с особено внимание, тъй като действието на карведилол може да бъде засилено (вж. т. 4.5.).

Пациентите, които носят контактни лещи, трябва да бъдат предупредени, че е възможно намаляване на слъзната течност.

При пациенти с тежки реакции на свръхчувствителност в анамнезата, както и при пациенти, подложени на десенсибилизационна терапия се препоръчва особено внимание, тъй като бета-блокери могат да увеличат чувствителността към алергени, както и силата на анафилактичната реакция.

Предписване на бета-блокери при пациенти с псориазис трябва да се извърши с особено внимание, тъй като кожната реакция може да се обостри.

В сравнение с конвенционалните бета-блокери карведилол е вазодилаторен бета-блокер и вероятността употребата му да доведе до влошаване на заболяване на периферните кръвоносни съдове е малка. Към момента няма достатъчен клиничен опит с тази група пациенти. Същото е

валидно и за пациенти страдащи от синдром на *Raynaud*, но все пак е възможно влошаване на симптомите.

Пациенти, за които се знае, че са с нарушен метаболизъм на дебризоквин, трябва да бъдат внимателно наблюдавани при започване на лечението (вж. т. 5.2.).

Тъй като се разполага само с ограничени клинични данни, карведилол не трябва да се прилага при пациенти с лабилна или вторична хипертония, ортостаза, остро възпалително заболяване на сърцето, релативна хемодинамична обструкция на сърдечните клапи или на изходния тракт на камерите, при пациенти в последен стадий на периферно артериално заболяване, едновременна медикация с алфа1-рецепторни антагонисти или алфа2-рецепторни агонисти.

По причина на отрицателното дромotropно действие, карведилол трябва да бъде назначаван с особено внимание при пациенти с AV-блок от I степен.

По време на анестезия бета-блокери намаляват опасността от аритмии, но могат да повишат риска от настъпване на хипотония. Затова се препоръчва да се обръща внимание при използване на определени анестетици. В по-нови изследвания се посочва ползата от бета-блокери за намаляване на периоперативната сърдечна заболеваемост и намаляване възможността от поява на кардиоваскуларни усложнения.

Както и при другите бета-блокери, лечението с карведилол не бива да бъде преустановявано внезапно. Това важи с особена сила за пациенти с ИБС. Терапията с карведилол трябва да бъде спряна постепенно в продължение на две седмици, напр. чрез намаляване на дневната доза наполовина на всеки три дни. В същото време при необходимост трябва да бъде въведена заместителна терапия, която ще предотврати влошаване на ангина пекторис.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с рядко срещаните наследствени проблеми на галактозна непоносимост, дефицит на лап-лактаза или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

Антиаритмични лекарствени средства

При пациенти, които приемат карведилол и дилтиазем (орално), верапамил и/или амиодарон, се наблюдават единични случаи на смущения във възбудната (аферентната) проводимост, рядко придружени от нарушения в хемодинамиката. Както при други бета-блокери, когато едновременно се прилагат и калциеви антагонисти от типа на верапамил и 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 лекарствени продукти от клас I 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 употребяващи амиодарон. При едновременна интравенозна терапия с антиаритмични лекарствени продукти от клас Ia или Ic има риск от спиране на сърдечната дейност.

Едновременно лечение с резерпин, гуанетидин, метилдопа, гуанфацин и MAO-инхибитори (с изключение на MAO-B -инхибитори), може да доведе допълнително до намаляване на сърдечната честота. Препоръчва се проследяване на жизненоважните функции.

Дихидропиридинови

Прилагането на дихидропиридинови 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 гликозиди

При едновременно прилагане на карведилол и дигоксин на хипертоници, се наблюдава увеличение с 16 % на *steady-state* дигоксиновото ниво и с 13 % за нивото на дигитоксина. Препоръчва се наблюдение на плазмените концентрации на дигоксина в началото на терапията, по време на преустановяването ѝ и при адаптиране на дозата на карведилола.

Други антихипертензивни лекарствени средства

Карведилолът може да потенцира действието на други, едновременно прилагани антихипертензивни средства (напр. алфа1-рецепторни антагонисти), както и на лекарствени средства с антихипертензивни странични действия, като напр. барбитурати, фенотиазини, трициклични 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 потенциран 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

При преустановяване на комбинирано лечение с карведилол и клонидин, карведилолът трябва да бъде спрян няколко дни преди постепенното намаляване дозата на клонидин.

Инхалационни анестетици

При анестезия трябва да се внимава за потенциални негативни инотропни 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 инхибират ензимната система цитохром P450

Пациенти, приемащи лекарствени продукти, които индуцират ензимната система цитохром P450 (напр. рифампицин и барбитурати), или я инхибират (напр. циметидин, кетоконазол, 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.

Симпатикомиметици с алфа-миметично и бета-миметично действие

Риск от хипертония и тежка брадикардия.

Ерготамин

Засилва вазоконстрикцията.

Невромускулни релаксанти

Задълбочава се нервно-мускулния блок.

4.6. Бременност и кърмене

Не се препоръчва употребата на карведилол по време на бременност и кърмене.

При изследвания върху репродуктивността на животни, карведилол не е показал тератогенно действие, но въпреки това не са налице достатъчно данни за безопасност при бременни жени (вж. т. 5.3.).

Бета-блокери намаляват плацентната перфузия. В следствие на това 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 (особено хипогликемия, брадикардия, дихателна депресия и хипотермия). Съществува повишен риск от сърдечни и белодробни усложнения в неонаталния и постнаталния период. 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 дни преди очакваната дата на раждане. Ако това не е възможно, то новороденото трябва да се наблюдава през първите 2-3 дни след раждането му.

Карведилолът е липофилен. От изследвания на кърмещи животни става ясно, че карведилолът и неговите метаболити се екскретират в майчиното мляко, от което се прави заключение, че майките, приемащи карведилол не бива да кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При някои пациенти се наблюдава намалена концентрация на вниманието особено в началото на терапията и при адаптиране на дозировката. Не е известно лекарственият продукт да повлиява способността за шофиране и работата с машини, ако терапията е добре контролирана.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции се наблюдават най-вече в началото на терапията.

Нежеланите лекарствени реакции възникнали по време на клинични изпитвания при пациенти страдащи от сърдечна недостатъчност са посочени в таблицата по-долу.

При пациенти с генерализирана атеросклероза и/или ограничена бъбречна функция рядко като нежелани лекарствени реакции се появяват остра бъбречна недостатъчност и нарушения в бъбречната функция. Честотата на нежеланите лекарствени реакции не е в зависимост от дозата, с изключение случаите на световъртеж, нарушения в зрението, брадикария и влошаване на сърдечната недостатъчност.

След спиране на лечението може да бъде намален сърдечния контрактилитет, но това се случва рядко.

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

Много рядко като нежелани лекарствени реакции се явяват ангина пекторис, AV-блок, както и влошаване на симптомите при пациенти с *Claudicatio intermittens* или синдрома на *Raynaud*.

Нарушения на дихателните пътища, гръдната област и медиастинума.

При пациенти с предиспозиция често се наблюдава астматична диспнеа.

Нарушения на кожата и на подкожната тъкан.

Много рядко е съобщавано за различни кожни реакции, (напр. алергична екзантема, уртикария, пруритус и реакции подобни на *Lichen planus*). Може да се появят псориаатични кожни лезии или наличните такива може да се обострят.

Бета-блокериите, особено неселективните 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.

Нежелани лекарствени реакции възникнали по време на клинични изпитвания на пациенти страдащи от сърдечна недостатъчност, хипертония и ангина пекторис.

	Много чести (>1/10)	Чести (>1/100, <1/10)	Нечести (>1/1000, <1/100)	Редки (>1/10000, <1/1000)	Много редки (<1/10000) вкл. единични случаи
Нарушения на кръвта и лимфната система	-	лека тромбоцитопения	-	левкопения	-
Нарушения на метаболизма и храненето	хипергликемия*; периферен оток; хиперволемия; задръжка на течности	хипер- холестеринемия	-	периферен оток	-
Психични нарушения	-	-	-	смущения в съня; депресия	-
Нарушения на нервната система	световъртеж**; главоболие**	-	-	парестезия; синкоп**	-
Нарушения на очите	смущения в зрението; намалена слъзна течност	-	-	-	дразнене на очите
Сърдечни нарушения	отоци по краката; брадикардия**	-	-	пълнен AV-блок; влошаване на	-

				сърдечната недостатъчност	
Съдови нарушения	ортостатична хипотония**	-	-	периферна циркулаторна недостатъчност	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	-	астматична диспнеа (при предиспозиция)	-	запушен нос	-
Стомашно-чревни нарушения	гадене; диария; повръщане	стомашни болки	запек	-	сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	-	-	-	алергична екзантема; уртикария; пруритус; реакции подобни на Lichen planus; псориастични кожни лезии	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	болки в крайниците	-	-	-	-
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	-	-	-	влошаване на бъбречната функция	смущения в уринирането
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	оток на гениталите	-	-	-	импотентност
Общи нарушения	отоци; умора*	-	-	-	-
Изследвания	-	-	-	повишени серумни трансаминази	-

*хипергликемия (при диабетици), (вж. т. 4.4.)

**тези реакции се появяват особено в началото на лечението.

4.9. Предозиране

Симптоми

Предозирането може да предизвика 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 конвенционално лечение, 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: първоначално 1 - 10 mg интравенозно, след това, ако е необходимо, бавна инфузия от 2 - 5 mg/на час (за поддържане функциите на сърцето и кръвообръщението).

Симпатикомиметици - в зависимост от тяхното действие и теллото на пациента: добутамин, изопреналин или адреналин.

Ако периферната вазодилатация е доминиращ симптом при свръхдозирание е необходимо да се назначи норадреналин или етилефрин. Необходимо е непрекъснато да се мониторира кръвообръщението на пациента.

При рефрактерна на терапия брадикардия трябва да се приложи пейсмейкър. При бронхоспазъм пациентът трябва да поеме бета-симпатикомиметици (в аерозолна форма, ако въздействието е недостатъчно – интравенозно), или теофилин – интравенозно. При гърчове може да бъде приложен диазепам под формата на бавна интравенозна инжекция.

Карведилолът се характеризира с висока степен на свързване с протеините. Затова не може да бъде елиминиран посредством диализа.

Важно указание! В случаите на тежко предозиране, когато пациентът е в шок, поддържащото лечение трябва да бъде продължено достатъчно дълго, понеже в този случай елиминирането и преразпределението на карведилола може да са забавени. Продължителността на антидотната

терапия зависи от тежестта на предозирането. Поддържащото лечение трябва да продължи до окончателното стабилизиране на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: алфа1- и бета-блокери
АТС-код: C07AG02

Карведилол е вазодилаторен неселективен бета-блокер, който намалява периферното съдово съпротивление чрез селективна алфа1-рецепторна блокада и потиска ренин-ангиотензиновата-система чрез неселективна бета-блокада. Плазмената ренинова активност е намалена, много рядко настъпва задръжка на течности. Карведилолът не притежава вътрешна симпатикомиметична активност (ISA). Той има мембраностабилизиращи свойства като пропранолола.

Карведилол е рацемат от два стереоизомера. В животински модели и двата енантиомера са показали алфа-адренергичнаблокираща активност. Неселективната бета1- и бета 2-адренорецепторна блокада се дължи предимно на S(-)енантиомера.

Антиоксидантните свойства на карведилол и на неговите метаболити са демонстрирани в експерименти с животни *in vitro* и *in vivo*, както и *in vitro* с редица видове човешки клетки.

При пациенти с хипертония, понижаването на кръвното налягане не се съпровожда от едновременно увеличаване на периферното съпротивление, както се наблюдава при "чистите" бета-блокери. Сърдечната честота се намалява минимално. Обемът на сърдечните удари остава непроменен. Реналният кръвоток и бъбречната функция, както и периферният кръвоток остават в нормалните стойности: това е причината за липса на обичайното при бета-блокерите чувство за изстиване на крайниците. При хипертоници, карведилолът повишава плазмената концентрация на норепинефрин.

По време на продължително лечение на пациенти с ангина пекторис, карведилол показва антиисхемичен и антиангинозен ефект. Хемодинамични изследвания показват намаляване на камерното пред-и следнатоварване на сърцето. При пациенти с лявокамерна дисфункция или конгестивна сърдечна недостатъчност, карведилол повлиява благоприятно хемодинамичните параметри, както и лявокамерния размер и фракция на изтласкване.

Карведилол не оказва негативно влияние върху серумното ниво на липидите или върху електролитите. Съотношението HDL (*high-density lipoproteine*) и LDL (*low-density lipoproteine*) остава 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 с бавно хидроксилиране на дебризоквин, плазмените концентрации на карведилол се увеличават до 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 силно липофилно съединение. Той се свързва с около 98-99 % от плазмените протеини. Обемът на разпределение е около 2 l/kg. First-pass-ефектът след орален прием е в стойности около 60 - 75 %.

Средното време на елиминационния полуживот на карведилола е от 6 до 10 часа. Плазменият клирънс е със стойност около 590 ml/min. Елиминирането на карведилола се осъществява главно чрез жлъчката, а отделянето му от организма - основно чрез фекалиите. Малка част се елиминира 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-блокерно 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 пациента

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 е установена 4 пъти по-висока бионаличност, 5 пъти по-висока плазмена концентрация и 3 пъти по-високи стойности на обема на разпределение на карведилол 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 40-50 % 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 при бозайници и други животни не са доказали мутагенен потенциал на карведилол.

След прилагане на високи дози карведилол върху бременни плъхове (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 пъти повече от дневната максимална човешка доза) са наблюдавани нежелани въздействия върху бременността и фертилитета. При дози ≥ 60 mg/kg (≥ 30 пъти повече от дневната максимална човешка доза) е наблюдавано забавяне растежа и развитието на плода. Съществува ембриотоксичност (повишена смъртност след имплантация на ембриона), но при дози от 200 mg/kg и 75 mg/kg (съотв. 38-100 пъти повече от дневната максимална човешка доза), приложени върху плъхове и зайци, не са наблюдавани деформации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Кросповидон
Повидон
Колоидален силициев диоксид, безводен
Магнезиев стеарат

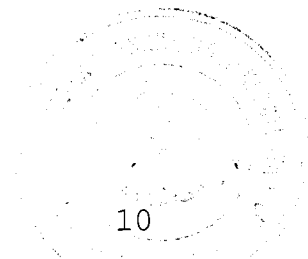
Обвивка на таблетката:

Хидроксипропилметил целулоза
Титанов диоксид (E 171)
Триетил цитрат
Макрогол
Полидекстроза

6.2 Несъвместимости

Не са установени.

6.3 Срок на годност



SPC-Carvedigamma 3,125/6,25/12,5/25 mg Filmtabletten_Variation type 2

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °C!

Да се съхранява в оригиналната опаковка, да се пази от светлина!

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (PVC/Alu)

Големина на опаковките: x 30, x 50 и x 100 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при използване

Няма специални предпазни мерки.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

D-71034 Böblingen

Германия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Карведигамма 3.125 mg филмирани таблетки - 20060433

Карведигамма 6.25 mg филмирани таблетки - 20060434

Карведигамма 12.5 mg филмирани таблетки - 20060435

Карведигамма 25 mg филмирани таблетки - 20060436

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

15 Август 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2009