

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Карвилекс 6,25 mg таблетки
Carvilex 6,25 mg tablets

Карвилекс 12,5 mg таблетки
Carvilex 12,5 mg tablets

Карвилекс 25 mg таблетки
Carvilex 25 mg tablets

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
№ 20060029/30/31
№ 27501-3 / 04-11-2014

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в една таблетка:

Всяка таблетка Карвилекс 6,25 mg съдържа карведилол (carvedilol) 6,25 mg.

Всяка таблетка Карвилекс 12,5 mg съдържа карведилол (carvedilol) 12,5 mg.

Всяка таблетка Карвилекс 25 mg съдържа карведилол (carvedilol) 25 mg.

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Карвилекс 6,25 mg – Бели или жълтеникаво бели, кръгли, плоски таблетки с делителна черта от едната страна с диаметър 8 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози

Карвилекс 12,5 mg - Бели или жълтеникаво бели, кръгли, плоски таблетки с делителна черта от едната страна с диаметър 7 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози

Карвилекс 25 mg - Бели или жълтеникаво бели, кръгли, плоски таблетки с делителна черта от едната страна с диаметър 9 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Лечение на стабилна лека, умерена и тежка хронична сърдечна недостатъчност като допълнение към стандартната терапия (диуретици, дигоксин и ACE инхибитори) при пациенти с еуволемия;
- Хипертония;
- Профилактично лечение на стабилна стенокардия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Карвилекс е наличен в 3 концентрации: таблетки от 6,25 mg, 12,5 mg и 25 mg.



Сърдечна недостатъчност

Карведилол се прилага за лечение на лека, умерена и тежка сърдечна недостатъчност в допълнение към конвенционалната основна терапия с диуретици, ACE инхибитори, дигиталис и/или вазодилататори. Пациентът трябва да бъде клинично стабилизирани (без промени в класа по NYHA и без да е хоспитализиран поради сърдечна недостатъчност), като основната терапия трябва да бъде провеждана в продължение на поне четири седмици преди започване на лечение с карведилол. В допълнение, пациентът трябва да има намалена левокамерна фракция на изтласкване, сърдечната честота трябва да бъде > 50 удара/минута и систоличното кръвно налягане да е > 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 постепенно през интервал от две или повече седмици, първо до 6,25 mg два пъти дневно, после 12,5 mg два пъти дневно, последвано от 25 mg два пъти дневно. Препоръчва се дозата да се повишава до достигане на максимално поносимата доза за пациента.

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 при 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 след повишаване 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, като дозата на карведилол не трябва да се повишава до стабилизиране 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 понижи дозата на карведилол или временно да се спре терапията. Дори и в тези случаи, внимателното титриране на дозата на карведилол може успешно да продължи.

Ако терапията с карведилол е била спряна за повече от две седмици, възстановяването на терапията трябва да започне отново с доза 3,125 mg два 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 с бъбречна недостатъчност.

Средно тежко нарушение на чернодробната функция

Може да се наложи коригиране на дозата.

Деца и юноши (< 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).



Хипертония

Карведилол може да бъде използван за лечение на хипертония самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни продукти, 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 се продължава 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, дозата може да бъде повишавана през интервали от две или повече седмици.

Стабилна 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 препоръчителната 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.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество вода. Не е задължително таблетките да се приемат с храна. Въпреки това, 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, изброени в точка 6.1;
- Нестабилна/декомпенсирана сърдечна недостатъчност;
- Клинично изявена чернодробна дисфункция;
- AV блок II-ра или III-та степен (освен при поставен постоянен пейс-мейкър);
- Тежка брадикардия (< 50 удара/минута);
- Синдром на болния синусов възел (включително синус-атриален блок);
- Тежка хипотония (систолично артериално налягане под 85 mmHg);
- Кардиогенен шок;
- Анамнеза за бронхоспазм или астма.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хронична застойна сърдечна недостатъчност

При повишаване на дозата чрез титриране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност може да се влоши сърдечната недостатъчност или да се задържат течности. При появата на такива симптоми трябва да се повиши дозата на диуретиците, а дозата на карведилол не трябва



да се повишава до възстановяване на клиничната стабилност. Понякога може да е необходимо дозата на карведилол да се понижи или в редки случаи лечението временно да се прекрати. Такива епизоди не изключват последващо успешно титриране на дозата карведилол.

Карведилол трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с дигиталисови гликозиди, тъй като и двете лекарствени вещества забавят AV проводимостта.

Бъбречна функция при застойна сърдечна недостатъчност

Обратимо влошаване на бъбречната функция е наблюдавано по време на терапия с карведилол при пациенти със сърдечна недостатъчност с ниско кръвно налягане (систолично АН < 100 mmHg), исхемична болест на сърцето и дифузно съдово заболяване и/или съпътстваща бъбречна недостатъчност.

Левокамерна дисфункция след остър миокарден инфаркт

Преди започване на лечението с карведилол пациентът трябва да бъде клинично стабилен и да е приемал ACE инхибитор поне 48 часа преди това, а дозата на ACE инхибитора трябва да е стабилна в продължение на най-малко 24 часа.

Хроничната обструктивна белодробна болест

При пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) с бронхоспастичен компонент, които не са получавали перорално или инхалаторно лечение карведилол трябва да се използва с повишено внимание и то само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск.

При пациенти със склонност към бронхоспазм, може да възникне респираторен дистрес вследствие на възможно увеличаване на резистентността на дихателните пътища. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани в началото на терапията и при повишаване на дозата на карведилол и дозата на карведилол трябва да се понижи, ако по време на лечението има доказателства за бронхоспазм.



Диабет

Трябва да се внимава при приложение на карведилол на пациенти със захарен диабет, тъй като ранните признаци и симптоми на остра хипогликемия могат да бъдат маскирани или отслабени. При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и диабет, употребата на карведилол може да влоши контрола на кръвната захар.

Периферна съдова болест

Карведилол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с периферна съдова болест, тъй като β - блокерите могат да отключат или да влошат симптомите на артериална недостатъчност.

Феномен на Рейно

Карведилол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, страдащи от периферни циркулаторни нарушения (напр. феномен на Рейно), тъй като симптомите могат да се обострят.

Тиреотоксикоза

Карведилол може да замаскира симптомите на тиреотоксикоза.

Анестезия и големи операции

При пациенти подлежащи на общи хирургични интервенции се изисква повишено внимание, поради синергични негативни инотропни ефекти на карведилол и анестетиците.

Брадикардия

Карведилол може да предизвика брадикардия. При намаляване на сърдечната честота под 55 удара/мин, дозата на карведилол трябва да се понижи.

Свърхчувствителност



Необходимо е внимание при приложение на карведилол на пациенти с анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност и при такива, подложени на десензибилизиращо лечение, тъй като бета-блокери могат да повишат както чувствителността към алергените, така и тежестта на анафилактичните реакции.

Псориазис

Пациенти с анамнеза за псориазис, свързан с лечение с бета-блокери, трябва да приемат карведилол само след преценка на съотношението полза/риск.

Едновременно приложение с калциеви антагонисти

Когато карведилол се използва едновременно с калциеви антагонисти, от вида на верапамил и дилтиазем или с други антиаритмици е необходимо внимателно мониториране на ЕКГ и артериалното налягане.

Феохромоцитом

При пациенти с феохромоцитом трябва да се започне с лечение с алфа-блокери преди приложението на бета-блокери. Въпреки, че карведилол притежава и алфа- и бета-блокиращо фармакологично действие, няма достатъчно опит в лечението на това заболяване и съответно той трябва да се прилага с особено внимание при пациенти, при които се подозира наличието на това заболяване.

Стенокардия, вариант Prinzmetal

Средства с неселективно бета-блокиращо действие могат да провокират гръдна болка при пациенти със стенокардия, вариант Принцметал. Няма клиничен опит от приложението на карведилол при такива пациенти. Въпреки че карведилол има алфа-блокиращо действие и може да предотврати появата на такива симптоми, той трябва да се използва внимателно при пациенти, при които се подозира наличието на стенокардия, вариант Prinzmetal.

Контактни лещи

Пациентите, носещи контактни лещи трябва да бъдат предупреждавани за възможна редукция на слъзната секреция.

Синдром на отнемането

Лечението с карведилол не трябва да се прекратява рязко, особено при пациенти с исхемична болест на сърцето. Терапията с карведилол трябва да се прекратява постепенно (в рамките на 1-2 седмици).

Лактоза

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

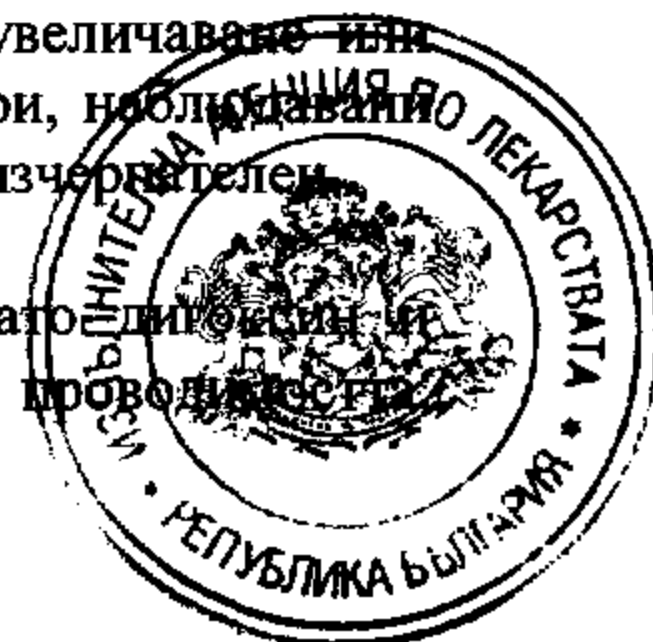
4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Карведилол е субстрат и инхибитор на Р-гликопротеина, поради което бионаличността на лекарства, транспортирани от Р-гликопротеин може да бъде увеличена при едновременно приложение на карведилол. В допълнение, бионаличността на карведилол може да бъде модифицирана от индуктори или инхибитори на Р-гликопротеин.

Инхибитори, както и индуктори на CYP2D6 и CYP2C9 да променят стереоселективно системния и/или предсистемен метаболизъм на карведилол, което води до увеличаване или намаляване на плазмените концентрации на R и S-карведилол. Някои примери, наблюдавани при пациенти или при здрави индивиди са изброени по-долу, но списъкът не е изчерпателен.

Дигоксин: Концентрациите на дигоксин се увеличават с около 15%, когато дигоксин и карведилол се прилага едновременно. И дигоксин и карведилол забавят AV проводимостта.



Препоръчва се засилено мониториране на концентрациите на дигоксин при започване, адаптиране или преустановяване на лечението с карведилол. (виж точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Рифампицин: В проучване при 12 здрави доброволци, прилагането на рифампицин намалява плазмените концентрации на карведилол с около 70%, най-вероятно чрез индукция на Р-гликопротеина, което води до намаляване на чревната абсорбция на карведилол.

Циклоспорин: В две проучвания при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация на перорално лечение е наблюдавано увеличение на плазмените концентрации на циклоспорин след започване на лечението с карведилол. При около 30% от пациенти, дозата на циклоспорин трябва да се понижи, за да се поддържа концентрацията на циклоспорин в рамките на терапевтичния обхват, докато при останалата част не е необходима корекция. Като цяло, дозата на циклоспорин се понижава с около 20% при тези пациенти. Поради широката интериндивидуална вариабилност при необходимост от коригиране на дозата, се препоръчва концентрациите на циклоспорин да се проследяват внимателно след започване на терапия с карведилол и дозата на циклоспорин да се коригира в зависимост от случая.

Амиодарон: При пациенти със сърдечна недостатъчност, амиодарон намалява клирънса на S-карведилол вероятно чрез инхибиране на CYP2C9. Средната плазмена концентрация на R-карведилол не се променя. Следователно, съществува потенциален риск от повишена β -блокада вследствие на повишаване на плазмената концентрация на S-карведилол.

Флуоксетин: В рандомизирано, кръстосано проучване при 10 пациенти със сърдечна недостатъчност, едновременното приложение на флуоксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, води до стереоселективното инхибиране на метаболизма на карведилол със 77% увеличение на средната AUC на R (+) енантиомера. Въпреки това между терапевтичните групи не се наблюдава разлика по отношение на нежеланите събития, артериалното налягане или сърдечната честота.

Фармакодинамични взаимодействия

Инсулин или перорални хипогликемични средства: Средствата с β -блокиращи свойства могат да усилят хипогликемичния ефект на инсулин и на пероралните хипогликемични средства. Признаците на хипогликемия могат да бъдат маскирани или отслабени (особено тахикардия). Поради това при пациенти, приемащи инсулин или перорални хипогликемични средства се препоръчва редовно наблюдение на глюкозата в кръвта.

Средства, които изчерпват катехоламина: Пациентите, които приемат едновременно β -блокери и лекарство, което може да изчерпи катехоламините (напр. резерпин и инхибитори на моноаминоксидазата), трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на хипотония и/или тежка брадикардия.

Дигоксин: Комбинираното използване на бета-блокери и дигоксин може да доведе до допълнително удължаване на времето на атриовентрикуларната (AV) проводимост.

Верапамил, дилтиазем, амиодарон или други антиаритмични средства: в комбинация с карведилол могат да увеличат риска от AV проводни нарушения (виж точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Клонидин: Едновременното приложение на клонидин с β -блокери може да засили хипотензивните и понижаващите сърдечната честота ефекти. Когато трябва да се прекрати едновременното лечение с β -блокери и клонидин, първо трябва да се преустанови β -блокера. Терапията с клонидин може да се преустанови няколко дни по-късно чрез постепенно понижаване на дозата.

Калциеви антагонисти (виж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Изолирани случаи на проводни нарушения (рядко компрометирани хемодинамични) са наблюдавани, когато карведилол се прилага едновременно с дилтиазем. Както и при други



блокери, ако карведилол трябва да се прилага перорално с калциеви антагонисти, от вида на верапамил или дилтиазем, се препоръчва мониториране на ЕКГ и артериалното налягане.

Антихипертензивни средства: Както и другите β -блокери, така и карведилол може да потенцира ефекта на други едновременно приемани антихипертензивни средства (напр. α_1 -рецепторни антагонисти), или при които хипотонията е част от профила на техните нежелани лекарствени реакции.

Анестетици: По време на анестезия се препоръчва внимателно проследяване на жизнените показатели поради синергичните негативни инотропни и хипотензивни ефекти на карведилол и анестетиците.

НСПВС: Едновременното приложение на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и бета-адрено блокери може да доведе до повишаване на артериалното налягане и по-слаб контрол върху него.

Бета-агонисти с бронходилатиращо действие: Не-кардиоселективните бета-блокери антагонизират бронходилатиращите ефекти на бета-агонистите с бронходилатиращо действие. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

Клиничният опит с карведилол при бременни жени е недостатъчен.

Проучванията върху животни са недостатъчни по отношение на влиянието върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането и постнаталното развитие (виж точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Карведилол не трябва да се използва по време на бременност, освен в случаите, когато очакваната полза надвишава потенциалния риск.

Бета-блокерите намаляват перфузията на плацентата, което може да доведе до интраутеринна смърт на плода, незрелост на плода и преждевременно раждане. Освен това при плода и новороденото могат да се наблюдават нежелани лекарствени реакции (особено хипогликемия и брадикардия). Възможно е при новородените в постнаталния период да се повиши рискът от сърдечни и белодробни усложнения.

От проучванията върху животни няма съществени доказателства за тератогенност при употребата на карведилол (виж също точка 5.3).

Кърмене

Проучванията върху животни показват, че карведилол или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не е известно дали карведилол се екскретира в кърмата при хора. Поради това, по време на лечение с карведилол не се препоръчва кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на карведилол върху способността на пациентите да шофират и работят с машини.

Поради индивидуално променливи реакции (напр. замаяване, умора), способността за шофиране и работата с инструменти и машини могат да бъдат нарушени. Това е валидно особено в началото на лечението, след повишаване на дозата, при замяна на продукта, както и при комбинация с алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

(a) Резюме на профила на безопасност



Честотата на нежеланите лекарствени реакции не е дозозависима, с изключение на замаяността, нарушеното зрение и брадикардията.

(б) Табличен списък на нежеланите реакции

Рискът от повечето нежелани реакции, свързани с карведилол е подобен при всички показания. Изключенията са описани в подточка (с).

Честотата е по категории, както следва:

Много чести ($\geq 1/10$),

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$),

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$),

Много редки ($\leq 1/10\ 000$),

Инфекции и инфестации

Чести: бронхит, пневмония, инфекции на горните дихателни пътища, инфекции на пикочните пътища.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: анемия.

Редки: тромбоцитопения.

Много редки: левкопения.

Нарушения на имунната система

Много редки: свръхчувствителност (алергични реакции).

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: покачване на тегло, хиперхолестеролемия, нарушен контрол на кръвната захар (хипергликемия, хипогликемия) при пациенти с предшестващ диабет.

Психични нарушения

Чести: депресия, потиснато настроение.

Нечести: нарушения на съня.

Нарушения на нервната система

Много чести: замаяност, главоболие.

Нечести: пресинкоп, синкоп, парестезии.

Нарушения на очите

Чести: зрителни нарушения, намалена лакримация (сухота в очите), очно дразнене.

Сърдечни нарушения

Много чести: сърдечна недостатъчност.

Чести: брадикардия, едем, хиперволемия, задръжка на течности.

Нечести: атриовентрикуларен блок, стенокардия.

Съдови нарушения

Много чести: хипотензия.

Чести: ортостатична хипотензия, нарушения на периферното кръвообращение (студени крайници, периферно съдово увреждане, обостряне на симптоматиката при пациенти с claudicatio intermittens и феномен на Рейно).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: диспнея, белодробен оток, астма при предразположени пациенти.

Редки: назална конгестия.

Стомашно-чревни нарушения



Чести: гадене, диария, повръщане, диспепсия, болка в областта на корема.

Хепато-билиарни нарушения

Много редки: повишаване на аланинаминотрансферазата (ALAT), аспартатаминотрансферазата (ASAT) и гамаглутамилтрансферазата (GGT).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: кожни реакции (напр. алергичен екзантем, дерматит, уртикария, пруритус, псориаатрични и лихен планус подобни лезии), алопеция.

Много редки: тежки кожни нежелани реакции (напр. еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: болки по крайниците.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: бъбречна недостатъчност и бъбречни функционални нарушения при пациенти с дифузни съдови заболявания и/или съпътстваща бъбречна недостатъчност, микционни смущения.

Много редки: инконтиненция на урината при жени.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: еректилна дисфункция.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: астения (умора).

Чести: болка.

(с) описание на избрани нежелани реакции:

Виене на свят, синкоп, главоболие и астения обикновено са слабо изразени и е по-вероятно да се наблюдават в началото на лечението.

При повишаване на дозата на карведилол при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност могат да се наблюдават влошаване на сърдечната недостатъчност и задържане на течности (виж точка 4.4).

Сърдечната недостатъчност е най-често съобщаваната нежелана реакция при плацебо и при карведилол лекуваните пациенти (14,5% и 15,4% съответно при пациенти с левокамерна дисфункция след остър инфаркт на миокарда).

Обратимо влошаване на бъбречната функция е наблюдавано при лечение с карведилол на пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с ниско артериално налягане, исхемична болест на сърцето и дифузно съдово заболяване и/или съпътстваща бъбречна недостатъчност (виж точка 4.4).

Като клас, бета-адрено рецепторните блокери могат да доведат до манифестни прояви на латентен диабет, влошаване на манифестния диабет и потискане на гликемичния контрол.

Карведилол може да причини инконтиненция на урината при жените, което отзвучава след прекратяване на лекарството.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: 02 8903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9. Предозиране

Признаци и симптоми:

При предозиране могат да се наблюдават: тежка хипотония, брадикардия, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и сърдечен арест. Допълнително могат да се появят затруднения в дишането, бронхоспазъм, повръщане, нарушено съзнание и генерализирани гърчове.

Лечение:

Освен класическите мерки е необходимо да се проследяват жизнените показатели и при нужда да се коригират в интензивно отделение. Могат да се проведат следните поддържащи мерки: За овладяване на силно изявена брадикардия се препоръчва да се използва атропин; за поддържане на камерната функция глюкагон интравенозно или симпатикомиметици (добутамин, изопреналин). Ако е необходимо да се постигне положителен инотропен ефект трябва да се приложат фосфодиестеразни инхибитори (PDE). Ако при предозиране преобладава периферната вазодилатация е необходимо да се назначи норадреналин или норфенефрин. Необходимо е постоянно да се мониторира хемодинамиката на пациента. При резистентна брадикардия трябва да се постави пейсмейкър.

При бронхоспазъм на пациента трябва да се приложат бета-симпатикомиметици (под формата на аерозол или интравенозно) или интравенозно бавно да се инжектира или инфузира теофилин/аминофилин.

При гърчове се препоръчва да се инжектират бавно интравенозно диазепам или клоназепам.

При тежко предозиране със симптоми на шок, поддържащото лечение трябва да бъде продължено достатъчно дълго, до стабилизиране на пациента, тъй като се очаква удължаване на елиминационния полуживот и преразпределяне на карведилол от по-дълбоките компартименти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета- и алфа-рецепторни блокери, АТС Код - С07AG02

Карведилол е вазодилататорен неселективен бета-блокери, който редуцира периферната съдова резистентност чрез селективна алфа₁-рецепторна блокада и потискане на ренин-ангиотензиновата система чрез неселективна бета блокада. Плазмената ренинова активност е намалена и задръжката на течности е рядкост.

Карведилол няма вътрешна симпатикомиметична 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.

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

Кръвното налягане при пациенти с хипертония намалява без да се повишава периферната резистентност, за разлика от други лекарства с подобен бета-блокиращ ефект. Сърдечната честота намалява слабо. Ударният обем остава непроменен. Бъбречният кръвоток и бъбречната



функция не се променят и остават нормални, както и периферната циркулация, така че студените крайници, които са чест ефект при бета-блокери, 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 камерното пред- и следнатоварване. Карведилол подобрява хемодинамиката и левокамерната фракция на изтласкване при пациенти с левокамерна дисфункция или застойна 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 приемане 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 приемане на храна, по-бавно се достига само максималното плазмено ниво. Карведилолът е високо липофилно съединение. Той се свързва в около 98-99% с плазмените протеини. Обемът му на разпределение е около 2 l/kg. First-pass-ефектът след орален прием е в стойности около 60-75%.

Средният елиминационен полуживот на карведилол е от 6 до 10 часа. Плазменният клирънс е около 590 ml/min. Елиминирането е главно чрез жлъчката, а отделянето му от организма е основно чрез фекалиите. Малка част се елиминира под формата на метаболити чрез бъбреците.

Карведилол 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 бета-блокиращ ефект от карведилол, но концентрациите на метаболита в човешкото тяло са 10 пъти по ниски от тези на карведилола. Два от хидроксикарбазоловите метаболита са високо активни антиоксиданти с 30 до 80 пъти по-силно действие от карведилол.

Свойства при пациентите

Фармакокинетиката на карведилол се повлиява от възрастта; плазмените нива на карведилол 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, плазмената пикова концентрация 5 пъти по-висока и обемът на разпределение 3 пъти по-висок, отколкото при здрави пациенти. При някои хипертоници с умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 20-30 ml/min) или с 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 върху бозайници не са показали 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 максималната 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 максималната човешка доза).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Манитол
Повидон
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат
Талк

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

По 10 таблетки в блистер.
По 3 блистера в опаковка.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД
ул. "Атанас Дуков" № 29
1407 София
България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Карвилекс 6,25 mg таблетки: рег. №: 20060029
Карвилекс 12,5 mg таблетки: рег. №: 20060030
Карвилекс 25 mg таблетки: рег. №: 20060031

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

Дата на първо разрешаване: 30.01.2006 г.
Дата на последно подновяване: 07.03.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2014 г.

