

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дилатренд 12,5 mg таблетки  
Dilatrend 12.5 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Дилатренд от 12,5 mg съдържа 12,5 mg карведилол (*carvedilol*).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат, захароза. Всяка таблетка съдържа 59,1 mg лактоза монохидрат и 12,5 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Дилатренд 12,5 mg таблетки са кръгли, светлокафяви, с делителна черта и от двете страни, с надпис ВМ от едната страна и НЗ от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

##### **Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)**

Дилатренд е показан за лечение на всички пациенти със стабилна и симптоматична лека, умерена и тежка хронична сърдечна недостатъчност с исхемична или не-исхемична етиология, в комбинация със стандартна терапия (включително АСЕ инхибитори и диуретици с или без дигиталис)

##### **Хипертония**

Дилатренд е показан за лечение на есенциална хипертония. Той може да се използва самостоятелно или в комбинация с други анти-хипертензивни средства (напр. блокери на калциевите канали, диуретици).

##### **Стенокардия**

Дилатренд е показан за лечение на стабилна стенокардия.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Перорална употреба.

##### **Продължителност на лечението**

Лечението с карведилол е дългосрочно лечение. Както при всички  $\beta$ -блокери, лечението не трябва рязко да се спира, а по-скоро постепенно да се намалява на седмични интервали. Това е особено важно при пациенти със съпътстващо заболяване коронарна болест на сърцето.

##### **Хронична сърдечна недостатъчност**

Лечението с Дилатренд трябва да се започва само под наблюдението на лекар в болница след задълбочена оценка на състоянието на пациента.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

98000 48

Разрешение №

30067

10-07-2015

Одобрение №

/



Преди всяко последващо повишение на дозата клиничното състояние на пациента трябва да се оценява в деня на повишаването от специалист с опит в лечението на сърдечна недостатъчност за да се потвърди, че клиничното състояние остава стабилно. Дозата на карведилол не трябва да се увеличава при пациенти с влошаваща се сърдечна недостатъчност след последното посещение или с признаци на декомпенсирана или нестабилна хронична сърдечна недостатъчност.

Дозата трябва да се титрира според индивидуалните нужди.

При пациентите, които получават диуретици и/или дигоксин, и/или АСЕ-инхибитори дозировката на другите лекарствени продукти трябва да се стабилизира преди започване на лечение с Дилатренд.

### ***Възрастни***

Препоръчителната доза за започване на терапията е 3,125 mg два пъти дневно в продължение на две седмици. Ако тази доза се понася, дозата трябва след това да се увеличи през интервали от по-малки от две седмици до 6,25 mg два пъти дневно, последвано от 12,5 mg два пъти дневно след това 25 mg два пъти дневно. Дозировката трябва да се увеличи до най-високото ниво, поносимо за пациента.

Препоръчителната максимална дневна доза е 25 mg два пъти дневно за всички пациенти с лека ХСН и за пациенти с лека до умерена ХСН с тегло под 85 kg. При пациенти с лека до умерена ХСН с тегло над 85 kg препоръчителната максимална доза е 50 mg два пъти дневно.

Преди всяко увеличение на дозата, пациентът трябва да бъде прегледан от лекаря за симптоми на вазодилатация или влошаване на сърдечната недостатъчност. Преходното влошаване на сърдечната недостатъчност или задържането на течности трябва да бъде лекувано с повишени дози на диуретиците. В някои случаи, може да е необходимо да се намали дозата на карведилол и в редки случаи, временно да се преустанови лечението с карведилол.

Ако лечението с карведилол се преустанови за повече от една седмица, лечението следва да се поднови на по-ниско дозово ниво (два пъти дневно) и постепенно да се повишава според горните препоръки за дозиране. Ако лечението с Дилатренд се преустанови за повече от две седмици, лечението следва да се възобнови с 3,125 mg два пъти дневно и да се повишава според горните препоръки за дозиране.

Симптомите на вазодилатация могат да бъдат овладяни първоначално чрез намаляване на дозата на диуретиците. Ако симптомите продължат, дозировката на АСЕ инхибитора (ако се приема) може да бъде намалена, след което, ако е необходимо да се намали и дозировката на карведилол. При такива обстоятелства, докато симптомите на влошаване на сърдечна недостатъчност или вазодилатация не бъдат овладени, дозировката на карведилол не трябва да се увеличава.

### ***Пациенти в старческа възраст***

Както при възрастните.

### ***Деца***

Безопасността и ефикасността при деца (под 18 години) не са установени.

### **Хипертония**

Препоръчва се приложение веднъж дневно.



### **Възрастни**

Препоръчителната доза за започване на терапията е 12,5 mg веднъж дневно за първите два дни. След това препоръчителната доза е 25 mg веднъж дневно. Ако е необходимо, дозата може да се повиши до максималната препоръчителна дневна доза от 50 mg веднъж или два пъти дневно.

Повишаването на дозата трябва да се извършва през интервали от най-малко две седмици.

### **Пациенти в старческа възраст**

Препоръчва се начална доза от 12,5 mg дневно. Тя е осигурила задоволителен контрол в някои случаи. Ако отговорът е неадекватен, дозата може да се повиши до максималната препоръчителна дневна доза от 50 mg веднъж дневно или в разделени приеми.

### **Деца**

Безопасността и ефикасността при деца (под 18 години) не са установени.

### **Стенокардия**

#### **Възрастни**

Препоръчителната доза за започване на терапията е 12,5 mg два пъти дневно за първите два дни. След това препоръчителната доза е 25 mg два пъти дневно.

#### **Пациенти в старческа възраст**

Препоръчителната максимална дневна доза е 50 mg в разделени приеми.

#### **Деца**

Безопасността и ефикасността при деца (под 18 години) не са установени.

### **Пациенти със съпътстващо чернодробно заболяване**

Дилатренд е противопоказан при пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точки 4.3. Противопоказания и 5.2. Фармакокинетични свойства).

Едно фармакокинетично проучване при пациенти с цироза е показало, че експозицията (AUC) на карведилол е увеличена с 6,8 пункта при пациенти с чернодробно увреждане, в сравнение със здрави индивиди.

### **Пациенти със съпътстваща нарушена бъбречна функция**

При пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност, няма основание за промени в дозировката на Дилатренд. (вж точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Не се предвижда коригиране на дозата, докато систолното артериално налягане е над 100 mm Hg (вж. също и точки 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 5.2. Фармакокинетични свойства).

### **Пациенти с диабет**

Бета-блокери могат да увеличат инсулиновата резистентност и да маскират симптомите на хипогликемия. Въпреки това, много проучвания са установили, че вазодилатиращи бета-бловери като карведилол са свързани с по-благоприятни ефекти върху глюкозния и липиден профил.

Установено е, че карведилол проявява умерени инсулин-сенсibiliзиращи свойства и може да облекчи някои прояви на метаболитен синдром.

### **Начин на приложение**

Таблетките трябва да се приемат с достатъчно течност.



### 4.3. Противопоказания

Карведилол не трябва да се употребява от пациенти с:

- Свръхчувствителност към карведилол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Нестабилна/декомпенсирана сърдечна недостатъчност.
- Клинично изразена чернодробна дисфункция.

Както при другите бета-блокери карведилол не трябва да се прилага при пациенти с:

- Сърдечен атриовентрикуларен (AV) блок II и III степен (освен ако не е поставен постоянен пейсмейкър)
- Тежка брадикардия (< 50 удара/мин)
- Синдром на болния синусов възел (включително сино-атриален блок)
- Тежка хипотония (систолично артериално налягане < 85 mmHg)
- Кардиогенен шок
- История на бронхоспазъм или астма

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

#### *Хронична застойна сърдечна недостатъчност*

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност по време на повишаване на дозата на Дилатренд може да възникне влошаваща се сърдечна недостатъчност или задръжка на течности. Ако се появят такива симптоми, дозата на диуретиците трябва да се повиши, а дозата на Дилатренд не трябва да се увеличава до възстановяване на клиничната стабилност. Понякога може да се наложи да се намали дозата на Дилатренд или, в редки случаи, лечението временно да се преустанови. Такива епизоди не изключват последващо успешно титриране на Дилатренд. Дилатренд трябва да се прилага внимателно в комбинация с дигиталисови гликозиди, тъй като и двата лекарствени продукта могат да забавят AV- проводимостта (вж. точка 4.5.).

#### *Бъбречна функция при застойна сърдечна недостатъчност*

Наблюдавано е обратимо влошаване на бъбречната функция при лечение с Дилатренд при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с ниско артериално налягане (систолично АН < 100 mmHg), исхемична болест на сърцето и дифузно съдово заболяване и/или съпътстваща бъбречна недостатъчност. При пациенти с ХСН с тези рискови фактори бъбречната функция трябва да се мониторира по време на повишаването на дозата на Дилатренд и при влошаване на бъбречната недостатъчност трябва дозата да се намали или приемът на лекарствения продукт да се преустанови.

#### *Брадикардия*

Карведилол може да предизвика брадикардия. Ако честотата на пулсът на пациента се понижи под 55 удара в минута, дозировката на Дилатренд трябва да бъде намалена.

#### *Вариантна ангина на Принцметал*

Лекарствените продукти, притежаващи неселективна бета-блокираща активност, може да предизвикат болка в гърдите при пациенти с вариантна ангина на Принцметал. Няма клиничен опит с Дилатренд при тези пациенти, въпреки че алфа-блокиращата активност на Дилатренд може да предотврати такива симптоми. Дилатренд трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с подозрение за вариантна ангина на Принцметал.

#### *Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)*



Карведилол трябва да се използва внимателно при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест с бронхоспастична компонента, които не получават перорално или инхалаторно лечение и само ако потенциалната полза надхвърля евентуалния риск.

При пациенти със склонност към бронхоспастични реакции може да се появи респираторен дистрес като резултат от възможно засилване на съпротивлението на дихателните пътища. Пациентите трябва да се наблюдават стриктно при започването и постепенното повишаване на дозата на карведилол, като дозата на карведилол трябва да се намали при появата на данни за бронхоспазъм по време на лечението.

#### *Диабет*

При пациенти със захарен диабет Дилатренд трябва да се прилага внимателно, тъй като той може да бъде свързан с влошаване на контрола на глюкозата в кръвта или могат да бъдат маскирани или отслабени ранните признаци и симптоми на остра хипогликемия (вж. раздели 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие и 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### *Периферно съдово заболяване и феномен на Рейно*

Дилатренд трябва да се прилага внимателно при пациенти с периферно съдово заболяване (напр. феномен на Рейно), тъй като бета-блокери могат да отключат или да влошат симптоми на артериална недостатъчност

#### *Тиреотоксикоза*

Дилатренд, както и другите средства с бета-блокиращи свойства, може да маскира симптомите на тиреотоксикоза.

#### *Феохромоцитом*

При пациенти с феохромоцитом преди приложението на каквото и да е бета-блокиращо средство трябва да се започне лечение с алфа-блокери. Въпреки че карведилол притежава както алфа-, така и бета-блокираща фармакологична активност, няма опит с неговото приложение при това състояние. Поради това трябва да се внимава при приложение на Дилатренд при пациенти с подозрение за феохромоцитом.

#### *Свръхчувствителност*

Трябва да се внимава при прилагането на Дилатренд при пациенти с анамнеза за сериозни реакции на свръхчувствителност и при болни, подложени на десенсибилизиращо лечение, тъй като бета-блокери може да увеличат както чувствителността към алергени, така и тежестта на реакциите на свръхчувствителност.

#### *Тежки кожни нежелани реакции (SCAR)*

По време на лечението с карведилол се съобщава за много редки случаи на тежки кожни нежелани реакции като токсична епидермална некролиза (TEN) и синдром на Стивънс-Джонсън (SJS) (вж. точка 4.8. Нежелани лекарствени реакции част Постмаркетингови данни). Приемането на Дилатренд трябва окончателно да се преустанови при пациенти, при които се наблюдават тежки кожни нежелани реакции, които е възможно да се дължат на карведилол.

#### *Псориазис*



При пациенти с анамнеза за псориазис, свързан с лечение с бета-блокери, Дилатренд трябва да се прилага само след преценка на съотношението риск-полза.

#### *Взаимодействия с други лекарствени продукти*

Налице са редица значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия с други лекарствени продукти (напр. дигоксин, циклоспорин, рифампицин, анестетици, антиаритмични лекарства), вж. точка 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие,

#### *Контактни лещи*

Лица, които носят контактни лещи, трябва да бъдат уведомени за възможността от намалено сълзоотделяне (лакримация).

#### *Синдром на отнемане*

Лечението с карведилол не трябва да се преустановява рязко особено при пациенти, страдащи от исхемична болест на сърцето. Прекратяването на лечението с карведилол трябва да става постепенно (в продължение на период от две седмици).

#### *Лактоза*

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат, поради което не трябва да бъде приеман от пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

#### *Захароза*

Този лекарствен продукт съдържа захароза, поради което не трябва да бъде приеман от пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукраза-изомалтазна недостатъчност.

Следните предупреждения са включени във вторичната опаковка и листовката:

#### **Опаковка**

Не прилагайте този лекарствен продукт, ако сте имали хрипове, дължащи се на астма или друго белодробно заболяване.

#### **Листовка**

Не използвайте Дилатренд, ако някога сте имали хрипове, дължащи се на астма или друго белодробно заболяване. Ако имате някакви колебания, преди да използвате Дилатренд, се посъветвайте с Вашия лекар или фармацевт.

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

#### **Фармакокинетични взаимодействия**

*Влияние на Дилатренд на фармакокинетиката на другите лекарствени продукти*

Карведилол е субстрат и инхибитор на Р-гликопротеина. Поради това бионаличността на лекарствата, пренасяни от Р-гликопротеина, може да е увеличена при едновременно приложение.



карведилол. Освен това бионаличността на карведилол може да се модифицира от индуктори или инхибитори на Р-гликопротеина.

Инхибиторите, както и индукторите на CYP2D6 и CYP2C9, може да променят системния и/или предсистемния метаболизъм на карведилол стереоселективно, което води до повишени или намалени плазмени концентрации на R и S-карведилол (вж. точка 5.2). Примери за взаимодействия, наблюдавани при пациенти или при здрави лица, са дадени по-долу.

#### *Дигоксин*

В някои проучвания при здрави индивиди и при пациенти със сърдечна недостатъчност е доказана повишена експозиция на дигоксин до 20%. Значително по-голям ефект е наблюдаван при пациенти от мъжки пол в сравнение с пациенти от женски пол. Поради това се препоръчва мониториране на нивата на дигоксин при започване, адаптиране или преустановяване на карведилол (вж. раздел Общи от точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.)

Карведилол не влияе върху приложението интравенозно дигоксин.

#### *Циклоспорин*

Две проучвания при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация, приемащи перорално циклоспорин, са показали увеличение на плазмената концентрация на циклоспорин след приеми на карведилол. Данните показват, че карведилол увеличава действието на перорално приемания циклоспорин с около 10 до 20%, поради което се налага намаляване на дозата на циклоспорин с 10-20% за да се поддържат терапевтичните концентрации на циклоспорин.

Механизмът на взаимодействието не е известен, но причината може да бъде инхибирането на чревния Р гликопротеин от карведилол. Поради вариабилността на нивата на циклоспорин при отделните пациенти се препоръчва след започване на терапия с карведилол концентрации на циклоспорин да се наблюдават внимателно и ако е необходимо дозата на циклоспорин да се коригира индивидуално. В случай на интравенозно приложение на циклоспорин не се очаква взаимодействия с карведилол.

#### *Влияние на други лекарства върху фармакокинетиката на Дилатренд*

Инхибиторите, както и индукторите на CYP2D6 и CYP2C9 могат да променят системния и/или предсистемния метаболизъм на карведилол стереоселективно, което увеличава или намалява плазмените концентрации на R и S-карведилол (вж. раздел Метаболизъм на точка 5.2. Фармакокинетични свойства). Някои примери, наблюдавани при пациенти или при здрави индивиди са изброени по-долу, но списъкът не е изчерпателен.

#### *Амиодарон*

В ин-витро проучване с човешки чернодробни микrozоми е установено, че амиодарон и дезетиламиодарон инхибират окислението на R и S-карведилол. Минималната концентрация на R и S-карведилол значително се увеличава 2.2-кратно при пациенти със сърдечна недостатъчност, получаващи карведилол и едновременно амиодарон в сравнение с пациенти, подложени на монотерапия с карведилол. Ефектът на S-карведилол се приписва на дезетиламиодарон, метаболит на амиодарона, който е силен инхибитор на CYP2C9. Препоръчва се наблюдение за проява на бета-блокада при пациенти, лекувани с комбинация карведилол и амиодарон.

#### *Рифампицин*

В проучване на 12 здрави доброволци приложението на рифампицин е намалило плазмените нива на карведилол с около 60% и е наблюдавано намаление на ефекта на карведилол върху



систоличното кръвно налягане. Механизмът на взаимодействието не е известен, но може да се дължи на индуцирането на чревния Р гликопротеин от рифампицин. Необходимо е да има строго наблюдение на  $\beta$ -блокадата при пациенти, приемащи едновременно карведилол и рифампицин.

#### *Флуоксетин и пароксетин*

В едно рандомизирано, кръстосано проучване при 10 пациенти със сърдечна недостатъчност едновременното приложение на флуоксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, е довело до стереоселективно инхибиране на метаболизма на карведилол със 77%-увеличение на средната AUC на R(+) енантиомера и статистически незначимо увеличение с 35% на S (-)AUC на енантиомера, в сравнение с плацебо групата. Въпреки това, не са отбелязани разлики в нежеланите реакции, кръвното налягане или сърдечната честота между групите на лечение.

Ефектът на еднократната доза пароксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, върху фармакокинетиката на карведилол е бил изследван при 12 здрави доброволци след еднократен перорален прием. Независимо от голямото увеличение на влиянието на R и S- карведилол в тези здрави индивиди не са наблюдавани клинични ефекти.

#### **Фармакодинамични взаимодействия**

##### *Инсулин или перорални хипогликемични средства*

Лекарствените продукти с бета-блокиращи свойства може да засилят глюкозопонижаващия ефект на инсулин и на пероралните хипогликемични средства. Признаците на хипогликемия може да бъдат маскирани или смекчени (особено тахикардия). Поради това при пациентите, приемащи инсулин или перорални хипогликемични средства, се препоръчва редовно проследяване на глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

##### *Катехоламин-изчерпващи агенти*

Пациенти, които приемат едновременно продукти с бета-блокираща активност и лекарствени продукти с изчерпващо катехоламините действие (например резерпин и инхибитори на моноаминооксидазата), трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на хипотония или тежка брадикардия.

*Дигоксин:* Комбинираната употреба на бета-блокери и дигоксин може да доведе до адитивно удължаване на времето на атриовентрикуларна (AV) проводимост.

##### *Не-дихидропиридинови блокери на калциевите канали, амиодарон или други антиаритмични средства*

В комбинация с карведилол може да се увеличи рискът от смущения в AV проводимост. Наблюдавани са изолирани случаи на нарушение на проводимостта (рядко с нарушение на хемодинамиката), когато карведилол се прилага едновременно с дилтиазем. Както и при други продукти с бета-блокиращи свойства, ако карведилол трябва да се прилага перорално с не-дихидропиридиновите блокери на калциевите канали от вида на верапамил или дилтиазем, амиодарон или други антиаритмични продукти, се препоръчва да се контролира ЕКГ и кръвното налягане.

##### *Клонидин*

Едновременното приложение на клонидин с лекарствени продукти с бета-блокиращи свойства може да потенцира ефектите на понижаване на артериалното налягане и сърдечната честота. Когато едновременното лечение с лекарствени продукти с бета-блокиращи свойства и клонидин трябва да



се преустанови, първо трябва да се спре бета-блокиращия лекарствен продукт. След това, няколко дена по-късно терапията с клонидин може да се преустанови чрез постепенното намаляване на дозата.

#### *Антихипертензивни средства*

Както и при другите лекарствени продукти с бета-блокираща активност, Дилатренд може да потенцира ефекта на други едновременно приемани лекарствени продукти с антихипертензивно действие (например алфа<sub>1</sub>-рецепторни антагонисти) или хипотензията е част от профила на нежеланите им ефекти.

#### *Анестезиращи средства*

Препоръчва се внимателно проследяване на жизнените показатели по време на анестезия поради синергичните, негативни, инотропни и хипотензивни ефекти на карведилол и анестетиците.

#### *НСПВС*

Едновременната употреба на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и бета-адренергични блокери може да доведе до повишение и влошен контрол на артериалното налягане.

#### *Бронходилататори бета-агонисти*

Некардиоселективните бета-блокери антагонизират бронходилатиращия ефект на бронходилататорите бета-агонисти. Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите.

### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

#### ***Бременност***

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3. Предклинични данни за безопасност). При хората потенциалният риск е неизвестен.

Бета блокерите намаляват плацентарната перфузия, което може да доведе до интраутеринна смърт на плода, раждане на незрял плод и преждевременно раждане. Освен това, може да възникнат нежелани ефекти (особено хипогликемия и брадикардия) при плода и новороденото. Може да съществува повишен риск от сърдечни и белодробни усложнения при новороденото в постнаталния период. При проучванията върху животни не е доказано, че карведилол има тератогенни ефекти.

Няма достатъчно клинични данни за употребата на карведилол при бременни жени.

Карведилол не трябва да се прилага по време на бременност освен ако очакваната полза не надхвърля потенциалния риск.

#### ***Кърмене***

Проучванията при животни са показали, че карведилол или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не е известно дали карведилол се екскретира в кърмата при човека. Въпреки това, повечето бета-блокери, по-специално на липофилните съединения, преминават в кърмата, макар и в различна степен. Поради това след приемане на карведилол не се препоръчва да се кърми.

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

Не са провеждани проучвания за ефектите на карведилол върху способността на пациентите за шофиране и работа с машини.



Поради индивидуално вариращите реакции (например замайване, умора) способността за шофиране, работа с машини или работа без стабилна опора може да бъде нарушена. Като при други лекарствени продукти, които предизвикват промени в артериалното налягане, пациентите, приемащи Дилатренд, трябва да бъдат предупредени да не шофират или да не работят с машини, ако имат замайване или свързани симптоми. Това се отнася особено при започването на лечението, след увеличение на дозата, при промяна на лекарствените продукти и при комбинация с алкохол.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции (ADR) са изброени съгласно системно-органните класове на MedDRA и категориите за честота CIOMS на нежеланите лекарствени реакции :

Много чести  $\geq 1/10$

Чести  $\geq 1/100$  и  $< 1/10$

Нечести  $\geq 1/1,000$  и  $< 1/100$

Редки  $\geq 1/10,000$  и  $< 1/1,000$

Много редки  $< 1/10,000$

Таблица 1 по-долу обобщава нежеланите реакции, за които е било съобщено по отношение на употребата на карведилол във важните клинични изследвания със следните показания: хронична сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция след остър инфаркт на миокарда, хипертония и дългосрочно лечение на коронарна болест на сърцето

**Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции от клинични изследвания**

Системно-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Чести
	Тромбоцитопения	Редки
	Левкопения	Много редки
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност	Много чести
	Брадикардия	Чести
	Хиперволемия	Чести
	Плетора	Чести
	Атриовентрикуларен блок	Нечести
	Ангина пекторис	Нечести
Нарушения на очите	Увреждане на зрението	Чести
	Намалено сълъзене (сухота в очите)	Чести
	Дразнене на очите	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Чести
	Диария	Чести
	Повръщане	Чести
	Диспепсия	Чести
	Коремна болка	Чести
	Запек	Нечести
	Сухота в устата	Редки
Общи нарушения и Състояние на мястото на приложение на препарата	Астения (умора)	Много чести
	Оток	Чести
	Болка	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Увеличени аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и гама-глутамилтрансфераза (GGT)	Много редки



Системно-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (алергични реакции)	Много редки
Инфекции и паразитози	Пневмония	Чести
	Бронхит	Чести
	Инфекция на горните дихателни пътища	Чести
	Инфекция на пикочните пътища	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишаване на телесното тегло	Чести
	Хиперхолестеролемия	Чести
	Нарушен контрол на кръвната захар (хипергликемия, хипогликемия) при пациенти с установен диабет	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в крайниците	Чести
Нарушения на нервната система	Световъртеж	Много чести
	Главоболие	Много чести
	Синкоп, пресинкоп	Чести
	Парестезия	Нечести
Психични нарушения	Депресия, потиснато настроение	Чести
	Нарушения на съня	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност и аномалии на бъбречната функция при пациенти с дифузно съдово заболяване и / или съпътстваща бъбречна недостатъчност	Чести
	Нарушения на уринирането	Редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Ерекtilна дисфункция	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Затруднено дишане	Чести
	Белодробен оток	Чести
	Астма при предразположени пациенти	Чести
	Нзална конгестия	Редки
Кожни и подкожни нарушения	Кожни реакции (напр. алергични екзантема, дерматит, уртикария, сърбеж, псориазични и лихен планус като кожни лезии)	Нечести
Съдови нарушения	Хипотония	Много чести
	Ортостатична хипотония	Чести
	Нарушения на периферното кръвообращение (студени крайници, периферна съдова болест, обостряне на интермитентното накуцване и феномен на Рейно)	Чести
	Хипертония	Чести

*Описание на избрани нежелани реакции*

Честотата на нежеланите реакции не зависи от дозата, с изключение на световъртежа, нарушаването на зрение и брадикардията. Световъртежът, синкопът, главоболието и астенията обикновено са леки и е по-вероятно да се проявят в началото на лечението.



При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност по време на повишаване на дозата на карведилол може да възникне влошаване на сърдечната недостатъчност и задръжка на течности (вж. точка 4.4).

Сърдечната недостатъчност е много често съобщавана нежелана реакция при пациенти с левокамерна дисфункция след остър инфаркт на миокарда и в групата пациенти, лекувани с плацебо (14,5%), и в групата пациенти, лекувани с карведилол (15,4%).

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

#### **Пост маркетингови нежелани лекарствени реакции**

Следните нежелани реакции са били идентифицирани по време на пост-маркетинговата употреба на карведилол. Тъй като тези събития са докладвани при популация с неопределена големина не винаги е възможно да се направи надеждна оценка на тяхната честота и / или да се установи причинно-следствена връзка с въздействието на лекарствения продукт.

##### *Нарушения на метаболизма и храненето*

Поради бета-блокиращите свойства също така е възможно латентният захарен диабет да стане явен, явният диабет да се влоши и контра-регулацията на кръвната глюкоза да бъде потисната.

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

- Алопеция
- Тежки кожни нежелани реакции (токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън (виж точка 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки)).

##### *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

Докладвани са изолирани случаи на уринарна инконтиненция при жени, която отзвучава след преустановяване на лечението.

##### 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.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9. Предозиране**

##### ***Симптоми и признаци на предозиране***

В случай на предозиране може да се очаква тежка хипотония, брадикардия, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и сърдечен арест. Може да има също и респираторни проблеми, бронхоспазъм, повръщане, нарушено съзнание и генерализирани гърчове.



### **Лечение при предозирание**

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за горепосочените признаци и симптоми и лекувани според преценката на лекуващия лекар и в съответствие със стандартната практика при пациенти с анамнеза за предозирание с бета-блокери (напр. атропин, трансвенозно стимулиране, глюкагон, фосфодиестеразен инхибитор като амринон или милринон, бета( $\beta$ )-симпатикомиметици).

### **Важна забележка**

В случай на тежка интоксикация с шок, поддържащото лечение трябва да се продължи достатъчно дълъг период от време, като трябва да се очакват удължаване на елиминационния полуживот и преразпределение на карведилол от по-дълбоките отделения. Продължителността на поддържащата/антидотова терапия зависи от тежестта на предозиранието. Поради това поддържащото лечение трябва да продължи, докато състоянието на пациента се стабилизира.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Алфа- и бета-блокери, АТС код: C07AG02.

#### **Механизъм на действие**

Карведилол е адренергичен рецепторен бета-блокери с множествено действие, който блокира  $\beta_1$  и  $\beta_2$  адренергичните рецептори.

Установено е, че Карведилол има органно-защитен ефект. Карведилол е мощен антиоксидант и акцептор на реактивни кислородни радикали.

Карведилол е рацемат, както R (+), така и S (-) енантиомерите имат еднакви  $\alpha$ -адрено рецепторни и антиоксидантни свойства.

Карведилол има антипролиферативен ефект върху човешките гладкомускулни съдови клетки.

Клинични проучвания показват намаляване на оксидативния стрес по време на продължително лечение на пациенти с карведилол, чрез измерване на различни маркери.

Бета-блокиращите адренергични рецепторни свойства на карведилол са неселективни за  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -адренорецепторите и се свързват с S(-) енантиомера.

Карведилол не проявява вътрешна симпатико-миметична активност и като пропранолол има мембранно стабилизиращи свойства. Карведилол потиска ренин-ангиотензин-алдостерон системата чрез бета-блокада, което намалява освобождаването на ренин, като по този начин рядко се задържат течности.

Карведилол намалява периферното съдово съпротивление чрез селективна блокада на  $\beta_1$ -адреноцепторите. Карведилол повлиява повишаването на кръвното налягане, предизвикано от фенилефрина,  $\alpha_1$ -адренорецепторен агонист, но не и повишаването, предизвикано от ангиотензин II.

Карведилол няма неблагоприятен ефект върху липидния профил. Установено е нормално съотношение между липопротеини с висока плътност и липопротеини с ниска плътност (HDL / LDL).

Клиничните проучвания са показали следните резултати за карведилол:

- Карведилол понижават кръвното налягане при пациенти с хипертония чрез комбинация от  $\beta_1$ -блокада и алфа<sub>1</sub> медирана вазодилатация. Някои ограничения на традиционните бета-блокери не касаят вазодилаторните бета-блокери, като карведилол. Понижаването на



кръвното налягане не е свързано с едновременно повишаване на общото периферно съпротивление, което се наблюдава при класическите бета-блокери.

Сърдечната честота се намалява слабо. При пациенти с хипертония се мониторира бъбречният кръвоток и бъбречната функция. Карведилол поддържа ударния обем на сърцето и намалява общото периферно съпротивление. Снабдяването на отделните органи и съдове с кръв, включително бъбреците, скелетните мускули, предмишниците, краката, кожата, мозъка или сънната артерия не се нарушава от употребата на карведилол. Намалена е честотата на случаите на студени крайници и на начална умора по време на физическа активност. Дългосрочният ефект на карведилол върху хипертонията е установен в няколко двойно-слепи контролирани проучвания.

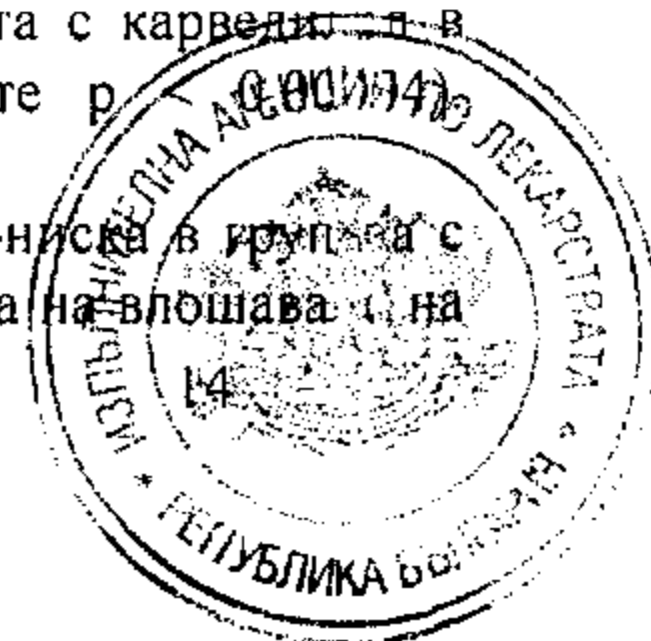
- Няколко отворени проучвания са показали, че карведилол е ефективен лекарствен продукт при пациентите с бъбречна хипертония. Ефективността на карведилол е доказана и при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност или такива на хемодиализа или след бъбречна трансплантация.

Карведилол води до постепенно намаляване на кръвното налягане както в дните на хемодиализа, така и в дните без хемодиализа и понижаващият ефект на кръвното налягане е сравним с този, наблюдаван при пациенти с нормална бъбречна функция. Въз основа на получените резултати в сравнителните проучвания при пациенти на хемодиализа е направено заключението, че карведилол е по-ефективен и по-добре поносим от блокери на калциевите канали (калциеви антагонисти).

- Карведилол значително намалява смъртността и хоспитализациите и подобрява симптомите и левокамерната функция при пациенти с исхемична или не-исхемична хронична сърдечна недостатъчност. Ефектът на карведилол е дозозависим.
- Карведилол намалява заболеваемостта и смъртността при пациенти на диализа с дилатативна кардиомиопатия. Мета-анализът на плацебо-контролирани клинични изследвания, включващи голям брой пациенти (> 4000) с лека до умерена хронична бъбречна болест, подкрепя лечението на пациенти с левокамерна дисфункция (със или без симптоматична сърдечна недостатъчност) с карведилол за намаляване честотата на смъртността от всякакъв произход, както и на събитията, свързани със сърдечна недостатъчност.
- При пациенти със стабилна стенокардия Дилатренд показва анти-исхемични и антистенокардни свойства. Острите хемодинамични проучвания показват, че Дилатренд намалява камерното пред- и следнатоварване.
- При пациенти с левокамерна дисфункция или хронична сърдечна недостатъчност карведилол е показал благоприятни ефекти върху хемодинамиката и подобрене на левокамерната фракция на изтласкване, както и върху размерите на лявата камера.
- В едно голямо многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване за смъртността (COPERNICUS) 2 289 пациенти с тежка стабилна ХСН от исхемичен или не-исхемичен произход на стандартно лечение, са били рандомизирани за лечение с карведилол (1 156 пациенти) или с плацебо (1 133 пациенти). Пациентите са имали левокамерна систолна дисфункция със средна фракция на изтласкване по-малко от 20%. Смъртността от всякакъв произход е била намалена с 35% от 19,7% в групата с плацебо до 12,8% в групата с карведилол (Сох пропорционален риск,  $p = 0,00013$ ).

Комбинираните второстепенни крайни точки на смъртност или хоспитализиране поради сърдечна недостатъчност, смъртност или хоспитализиране поради сърдечносъдови причини и смъртност или хоспитализиране поради други причини са били значително по-ниски в групата с карведилол в сравнение с плацебо (31%, 27% и 24% намаление съответно, за всичките р

Честотата на сериозните нежелани събития по време на проучването е била по-ниска в групата с карведилол (39,0% спрямо 45,4%). По време на започване на лечението честотата на влошава



сърдечната недостатъчност е била подобна в групите с карведилол и плацебо. Честотата на сериозно влошаване на сърдечната недостатъчност по време на проучването е била по-ниска в групата с карведилол (14,6% спрямо 21,6%).

И електролитите, и профилът на серумните липиди не се повлияват.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приемане на таблетка от 25 mg от здрави лица, карведилол бързо се абсорбира с връх в плазмената концентрация  $C_{max}$  от 21 mg/l, които се достигат след приблизително 1.5 часа ( $t_{max}$ ). Стойностите на  $C_{max}$  са линейно свързани с дозата. След пероралното приемане, карведилол преминава през екстензивен пресистемен метаболизъм, което дава като резултат абсолютна бионаличност от около 25% при здравите мъже. Карведилол е рацемат и S-(-)- енантиомерът се метаболизира по-бързо от R-(+)- енантиомера, като показва абсолютна орална бионаличност от 15% в сравнение с 31% за R-(+)- енантиомер. Максималната плазмена концентрация на R-карведилол е приблизително 2-кратно по-висока от тази на S-карведилол.

Ин-витро проучванията са показали, че карведилол е субстрат на ефлуксията на транспортен P-гликопротеин. Ролята на P-гликопротеин в разпределението на карведилол също е потвърдена ин-виво при здрави индивиди.

### Разпределение

Карведилол е силно липофилен, което показва свързване на около 95% с плазмените протеини. Обемът на разпределение варира между 1.5 и 2 l/kg.

### Метаболизъм

При хора карведилол се метаболизира екстензивно в черния дроб чрез оксидиране и конюгиране до разнообразни метаболити, които се елиминират предимно през жлъчката. Доказан е ентерохепатален кръговрат на изходното вещество при животни.

Деметилирането и хидроксилирането на феноловия пръстен води до образуване на 3 метаболита с бета-блокираща рецепторна активност. Въз основа на предклинични проучвания 4'-хидроксифеноловия метаболит е приблизително 13 пъти по-мошен от карведилол за бета-блокада. В сравнение с карведилол трите активни метаболита проявяват слаба вазодилатираща активност.

При хората, концентрациите на трите активни метаболита са около 10 пъти по-ниски от тази на изходното вещество. Два от хидрокси-карбазол метаболитите на карведилол са изключително мощни антиоксиданти, демонстриращи 30 до 80 пъти по-голяма сила от карведилол.

Фармакокинетичните изследвания при хората са показали, че оксидативния метаболизъм на карведилол е стереоселективен. Резултатите от ин-витро изследване посочват, че различни цитохром P450 изоензими могат да бъдат включени в процеса на окисление и хидроксилиране включително CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, както и CYP1A2.

Проучванията при здрави доброволци и при пациенти са показали, че R-енантиомерът се метаболизира предимно от CYP2D6. S-енантиомерът се метаболизира главно от CYP2D6 и CYP2C9.

### Генетичен полиморфизъм

Резултатите от клиничните фармакокинетични изследвания при хора показват, че CYP2D6 играе важна роля в метаболизма на R и S- карведилол. Като следствие на бавните метаболитизатори CYP2D6 се увеличават плазмените концентрации на R и S- карведилол. Значението на CYP2D6 генотип във фармакокинетиката на R и S- карведилол е било потвърдено във фармакокинетичните изследвания на населението, докато други изследвания не потвърждават това наблюдение. Направен е изводът, че генетичният полиморфизъм CYP2D6 може да има ограничено клинично значение.



### Елиминация

След единична перорална доза от 50 mg, карведилол се отделя в жлъчката около 60% и се елиминира с фекалиите под формата на метаболити в рамките на 11 дни. След еднократна перорална доза, само около 16% се отделя в урината под формата на карведилол или неговите метаболити. Екскрецията на непроменения лекарствен продукт в урината представлява по-малко от 2%. След интравенозна инфузия на 12,5 mg при здрави доброволци, плазменият клирънс на карведилол достига около 600 ml/min, а елиминационният полуживот около е 2,5 часа. Времето на полуживот на карведилол при прилагане на капсули от 50 mg, наблюдавано при същите лица е 6,5 часа и действително съответства на полупериода на абсорбцията от капсулата. След перорално приложение общият клирънс на S- карведилол е приблизително два пъти по-голям от този на R- карведилол.

### **Фармакокинетика при специални популации**

#### *Деца*

Изследване в педиатрията е показало, че адаптираният спрямо телното клирънс е значително по-голям при децата в сравнение с възрастните.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Възрастта няма статистически значимо влияние върху фармакокинетиката на карведилол при хипертензивни пациенти.

#### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с хипертония и бъбречна недостатъчност, областта под плазмената крива на зависимостта от времето, елиминационния полуживот и максималната плазмена концентрация не се променят значително. Бъбречната екскреция на непроменения лекарствен продукт намалява при пациентите с бъбречна недостатъчност; обаче промените във фармакокинетичните параметри са малки.

Карведилол не се елиминира по време на диализата, тъй като не преминава през диализната мембрана, вероятно поради високата степен на свързване с плазмените протеини.

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Вж. точка 4.3 Противопоказания и точка 4.2 Употреба при специални популации / Чернодробно увреждане.

#### *Пациенти със сърдечна недостатъчност*

В проучване при 24 пациента от японски произход със сърдечна недостатъчност клирънсът на R- и S-карведилол е бил значимо по-нисък от изчисления преди това при здрави доброволци. Тези резултати показват, че фармакокинетиката на R- и S-карведилол се променя значимо при сърдечна недостатъчност.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

#### **Канцерогенност**

В проучвания за канцерогенност, проведени при плъхове и мишки, с приложени дози до 75 mg/kg/ден и 200 mg/kg/ден, съответно, (38 до 100 пъти максималната препоръчителна доза при хора [MRHD]), карведилол няма карциногенен ефект.

#### **Мутагенност**

Карведилол не е мутагенен при ин-витро или ин-виво тестове с бозайници и тестове с животни.



### **Фертилитет**

Приемането на токсични дози карведилол от възрастни женски плъхове ( $\geq 200$  мг/кг,  $\geq 100$  пъти MRHD) е дало понижение на фертилността (лошо чифтосване, по-малко жълти тела и по-малко зародиши).

### **Тератогенност**

Изследванията при животни не са дали данни, че карведилол има каквито и да било тератогенни ефекти. Дози  $> 60$  мг / кг ( $> 30$  пъти MRHD) са причинили закъснения във физическия растеж/развитието на поколението. Наблюдавана е ембриотоксичност (увеличили са се смъртните случаи след имплантация), но не и малформации при плъхове и зайци, при дози от 200 мг/кг и 75 мг/кг, съответно (38 до 100 пъти MRHD).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

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

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3. Срок на годност**

5 години

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Блистерите трябва да се съхраняват в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и влага.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Блистерни опаковки от алуминий/алуминий, съдържащи 28 таблетки.

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

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства“ АД,  
бул. „Г.М.Димитров“ № 1,  
гр. София 1172, България  
тел.: 02/ 962 54 54  
факс: 02/ 960 37 03  
имейл: info@tchaikapharma.com



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

П-3429

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

Дата на първо разрешаване: 04 февруари 1998 г.  
Дата на последно подновяване: 11 ноември 2008 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юни 2015 г.

Dilatrend е регистрирана търговска марка.

