

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кориол 6,25 mg таблетки
Кориол 12,5 mg таблетки
Кориол 25 mg таблетки

Coryol 6.25 mg tablets
Coryol 12.5 mg tablets
Coryol 25 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20020608/05/10
Разрешение №	15-11-2023
BG/MA/MP -	63972-4
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 6,25 mg, 12,5mg или 25 mg карведилол (*carvedilol*).

Помощни вещества с известно действие:

	6,25 mg таблетки	12,5 mg таблетки	25 mg таблетки
лактоза	68,64 mg	137,28mg	80,75mg
захароза	5 mg	10 mg	60 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките от 6,25 mg са: овални, леко двойноизпъкнали, бели, с делителна черта от едната страна и с отпечатано "S2" от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две еднакви половини.

Таблетките от 12,5 mg са: овални, леко двойноизпъкнали, бели, с делителна черта от едната страна и с отпечатано "S3" от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две еднакви половини.

Таблетките от 25 mg са: кръгли, леко двойноизпъкнали, бели, с делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на есенциална хипертония: Кориол може да се използва самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни продукти.
- Лечение на стабилна стенокардия.
- Лечение на хронична сърдечна недостатъчност.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката трябва да се определи индивидуално. Лечението трябва да започне с малки дози, които се увеличават постепенно на всеки 7 до 14 дни за постигане на оптимален клиничен ефект. След първата доза, както и при всяко увеличение на дозата, се препоръчва 1 час след приемането на лекарствения продукт да се измери кръвното налягане на пациента, за да се изключи възможна хипотония.



Ако лечението е било преустановено за повече от две седмици, то трябва да бъде възобновено с най-ниската доза.

Есенциална хипертония

Първоначалната доза Кориол е 12,5 mg, приемана сутрин, след закуска или 6,25 mg два пъти дневно (сутрин и вечер). След 7 до 14 дни от започване на лечението, възможно е дори и след 2 дни, дозата може да бъде увеличена до 25 mg сутрин или по 12,5 mg два пъти дневно. След 14 дни дозата може отново да бъде увеличена на 2 пъти по 25 mg дневно.

Максималната доза Кориол за лечение на хипертония е 25 mg два пъти дневно.

Стабилна стенокардия

Първоначалната доза Кориол е 12,5 mg, приемана два пъти дневно, след хранене. След 7 до 14 дни от лечението, или дори след 2 дни от лечението, дозата може да бъде увеличена на 2 пъти по 25 mg на ден. Максималната дневна доза за лечение на хронична ангина пекторис е 25 mg Кориол, два пъти дневно.

Хронична сърдечна недостатъчност

Кориол се препоръчва като допълнително средство към основното лечение с лекарствени продукти, като диуретици, АСЕ инхибитори и/или дигиталисови продукти. Може да се прилага като заместващо лечение, когато пациентите не понасят АСЕ инхибитори. Кориол може да се прилага само след като дозите на съответния диуретик, АСЕ инхибитор или дигиталисов продукт (ако са предписани такива продукти) са съответно стабилизирани.

Схемата на дозиране е индивидуална. Пациентите трябва да се под непрекъснато медицинско наблюдение за поносимостта към лекарствения продукт в първите 2 до 3 часа след прием на началната доза и след прием на всяка нова по-висока доза. Появата на брадикардия (честота на пулса под 55 удара в минута) е сигнал за намаляване на дозата Кориол. При появата на признаци на хипотония най-напред се намалява дозата на диуретика или АСЕ инхибитора, ако тези мерки са недостатъчни, тогава се намалява и дозата на Кориол.

В началото на лечение с Кориол или след увеличаване на дозата може да се наблюдава преходно влошаване на симптомите на сърдечна недостатъчност. В такъв случай трябва да се увеличи дозата на диуретика. Понякога се налага да се намали временно дозата на Кориол или дори да се спре. Когато пациентът се стабилизира клинично лечението с Кориол и/или увеличаването на дозите може да се започне отново. Ако лечението с карведилол се преустанови за повече от една седмица, лечението следва да се възобнови с по-ниско дозово ниво два пъти дневно и постепенно да се повишава според горните препоръки за дозиране. Ако симптомите на сърдечната недостатъчност се влошат към по-тежка форма (NYHA клас IV), трябва да се направи ревизия на цялостното лечение.

Началната доза е 3,125 mg два пъти дневно. При добра поносимост на тази доза, тя постепенно (в интервал през две седмици) може да се повишава до достигане на оптималната доза.

Следващите дози трябва да са 6,25 mg два пъти дневно, след това 12,5 mg два пъти дневно и накрая 25 mg два пъти дневно. Пациентът трябва да приема най-високите дози, които може да понесе добре. Най-високата препоръчвана доза е 25 mg два пъти дневно за всички пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) и за пациенти с лека до умерена ЗСН с тегло под 85 kg. При пациенти, тежащи повече от 85 kg, дозата постепенно и внимателно се титрира до 50 mg два пъти дневно.

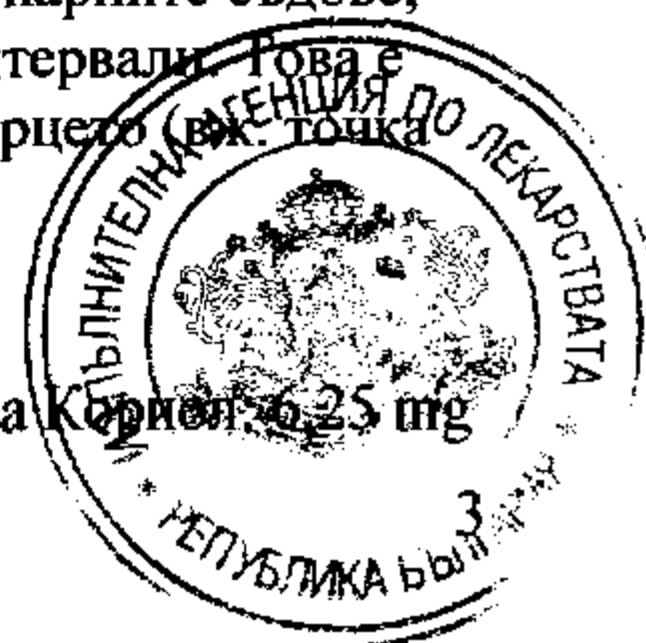
Преди всяко увеличение на дозата, пациентът трябва да бъде прегледан от лекаря за симптоми на влошаване на сърдечната недостатъчност или вазодилатация.

Специални инструкции за дозиране

Както при другите бета-блокери и особено при пациенти със засягане на коронарните съдове, преустановяването на карведилол трябва да става постепенно на седмични интервали. Това е особено важно в случай на пациенти със съпътстваща коронарна болест на сърцето (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст се препоръчва да се започне с по-ниска доза Кориол 6,25 mg



на ден за лечение на хипертония и 2 пъти по 6,25 mg на ден за лечение на ангина пекторис. Въпреки това, ако при тази доза терапевтичният отговор е неадекватен, дозата може постепенно да се повиши на двуседмични интервали или по-рядко до максималната препоръчителна дневна доза от 50 mg веднъж дневно или на разделени приеми.

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност препоръчваните дози са: 2 пъти по 3,125 mg на ден за лечение на хипертония и ангина пекторис.

Пропускане на доза

Пропуснатата доза трябва да бъде взета възможно най-скоро. Все пак, ако приближава времето за приемане на следващата доза, пациентът не трябва да се опитва да навакса пропуснатата, а да вземе следващата доза в определеното време.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат с течност. Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да приемат Кориол с храна, за да се забави степента на абсорбция и да се намали рискът от ортостатични ефекти.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Нестабилна/декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

Сърдечен атриовентрикуларен (AV) блок II и III степен (освен ако не е поставен постоянен пейс-мейкър).

Тежка брадикардия (< 50 bpm).

Синдром на болния синусов възел (включително сино-атриален блок).

Кардиогенен шок.

Тежка хипотония (систолично артериално налягане < 85 mmHg).

Анамнеза, включваща бронхоспазм или астма.

Клинично проявена чернодробна недостатъчност.

Метаболитна ацидоза.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

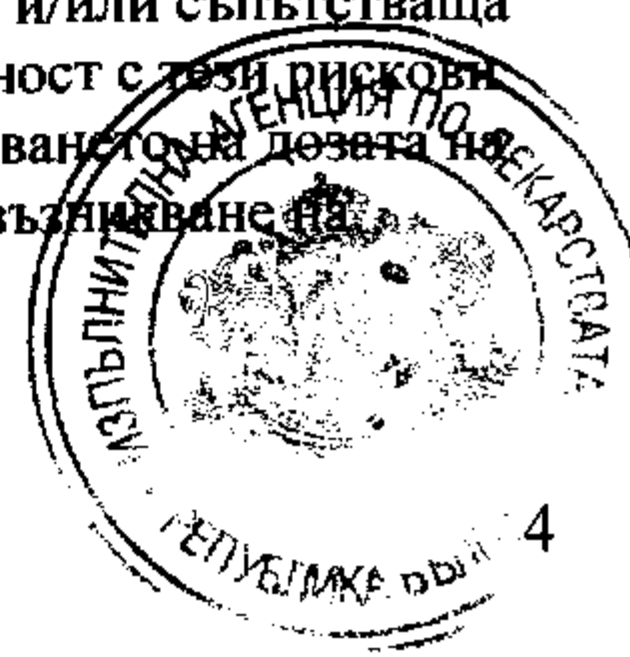
Хронична застойна сърдечна недостатъчност

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност по време на повишаване на дозата на карведилол може да възникне влошаваща се сърдечна недостатъчност или задръжка на течности. Ако се появят такива симптоми, дозата на диуретика трябва да се повиши, а дозата на карведилол не трябва да се увеличава до възстановяване на клиничната стабилност. Понякога може да се наложи да се намали дозата на карведилол или лечението временно да се преустанови. Такива епизоди не изключват последващо успешно титриране на карведилол. Карведилол трябва да се прилага внимателно в комбинация с дигиталисови гликозиди тъй като двете лекарства могат да забавят AV провеждането (вж. точка 4.5).

Бъбречна функция при хронична сърдечна недостатъчност

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

Левакамерна дисфункция след остър миокарден инфаркт



Преди започване на лечение с карведилол пациентът трябва да е клинично стабилен и трябва да е получавал ACE инхибитор поне от 48 часа като дозата на ACE инхибитора трябва да е стабилна поне през последните 24 часа.

Хронична обструктивна белодробна болест

Карведилол трябва да се прилага с внимание при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) с бронхоспазъм, които не получават перорално или инхалаторно лекарства, и само ако ползата от лечението превишава потенциалния риск. При пациенти с тенденция на бронхоспастични реакции може да се появи респираторен дистрес като резултат от възможно засилване на съпротивлението на дихателните пътища. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани в началото на лечението и при последващо повишаване на дозата на карведилол и дозата на карведилол трябва да се намали ако възникне бронхоспазъм по време на лечението.

Диабет

Изисква се повишено внимание при предписването на карведилол на пациенти със захарен диабет тъй като може да доведе до влошаване на контрола на кръвната захар или може да маскира или отслаби ранните признаци на остра хипогликемия. Алтернатива на бета-блокери обикновено се предпочита при пациенти, зависими от инсулин. Поради това се налага редовно проследяване на кръвната захар при диабетици при започване на лечение или при повишаване на дозата на карведилол, а хипогликемичната терапия трябва да се коригира съответно (вж. точка 4.5).

Периферно съдово заболяване и феномен на Raynaud

Карведилол трябва да се прилага с внимание при пациенти с периферно съдово заболяване (напр. феномен на Raynaud), тъй като бета-блокери могат да отключат или да влошат симптомите на артериална недостатъчност. Тъй като обаче карведилол има също и алфа-блокиращи свойства, този ефект в голяма степен е балансиран.

Тиреотоксикоза

Карведилол може да маскира симптомите на тиреотоксикоза.

Брадикардия

Карведилол може да индуцира брадикардия. Ако сърдечната честота на пациента се понижи под 55 удара в минута, дозата на карведилол трябва да се намали.

Свръхчувствителност

Трябва да се внимава при прилагане на карведилол при пациенти с анамнеза за сериозни реакции на свръхчувствителност и при пациенти, 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 (SCARs)

Много редки случаи на тежки кожни нежелани реакции като токсична епидермална некролиза (TEN) и синдрома на Stevens-Johnson (SJS) са съобщени по време на лечението с карведилол (вж. точка 4.8). Приемането на карведилол 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, карведилол трябва да се прилага само след преценка на съотношението –полза/риск.

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).

Феохромоцитом

При пациенти с феохромоцитом преди приложението на бета-блокери трябва да се започне лечение с алфа-блокери. Въпреки че карведилол притежава и алфа и бета фармакологични свойства, няма опит с приложението на карведилол при това състояние. Поради това трябва да се внимава при приложение на карведилол на пациенти с подозрение за феохромоцитом.

Вариантна ангина на Prinzmetal

Лекарства, притежаващи неселективна бета-блокираща активност, може да предизвикат болка в гърдите при пациенти с вариантна ангина на Prinzmetal. Няма клиничен опит с карведилол при тези пациенти, въпреки че алфа-блокиращата активност на карведилол може да предотврати такива симптоми. Трябва обаче да се внимава при прилагането на карведилол на пациенти с подозрение за вариантна ангина на Принцметал.

Контактни лещи

Лица, които носят контактни лещи, трябва да бъдат уведомени за възможността за намалено сълзоотделяне.

Лактоза

Лекарственият продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство..

Захароза

Този лекарствен продукт съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на фруктозна недостатъчност, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Влияние на карведилол на фармакокинетиката на другите лекарствени продукти

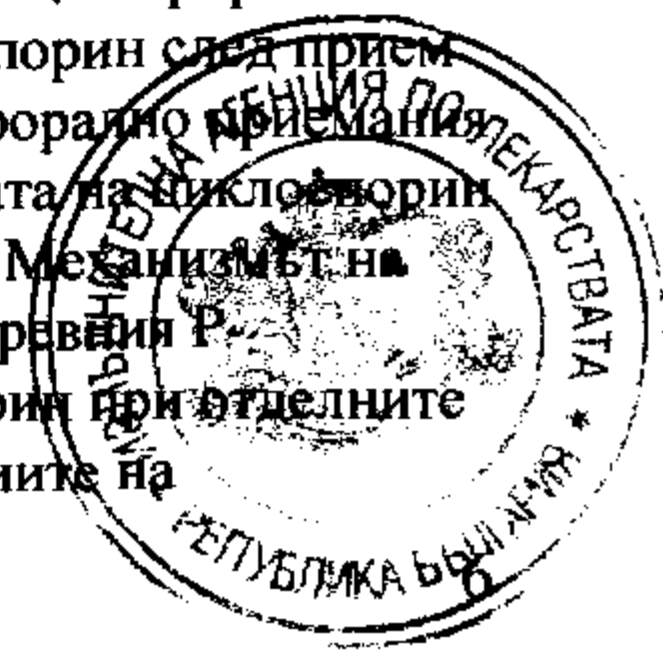
Карведилол е субстрат, както и инхибитор на Р-глюкопротеин. Поради това, бионаличността на лекарствата, транспортирани от Р-глюкопротеин може да бъде повишена при едновременен прием с карведилол. В допълнение, бионаличността на карведилол може да се промени с индуктори или инхибитори на Р-глюкопротеин.

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. точка 4.4). Карведилол не влияе върху интравенозно приложения дигоксин.

Циклоспорин и такролимус

Две проучвания при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация, приемащи перорално циклоспорин са показали увеличение на плазмената концентрация на циклоспорин след прием 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 взаимодействие не е известен, но причината може да бъде инхибирането на чревния Р-глюкопротеин от карведилол. Поради вариабилността на нивата на циклоспорин при отделните пациенти се препоръчва след започване на терапия с карведилол концентрациите 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 взаимодействие с карведилол.

Има също индикации, че CYP3A4 участва в метаболизма на карведилол. Тъй като такролимус е субстрат на Р-гликопротеин и CYP3A4, неговата фармакокинетика може също да бъде повлияна от карведилол чрез тези механизми на взаимодействие.

Влияние на други лекарства върху фармакокинетиката на карведилол

Инхибиторите и индукторите на CYP2D6 и CYP2C9 могат да променят системния и/или пресистемния метаболизъм на карведилол стереоселективно, водещи до повишени или намалени плазмени концентрации на R и S-карведилол. Някои примери наблюдавани при пациенти или при здрави обекти са изброени по-долу, но списъкът не е изчерпателен.

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 взаимодействие не е известен, но може да се дължи на индуцирането на чревния Р гликопротеин от рифампицин. Необходимо е да има строго наблюдение на β -блокадата при пациенти, приемащи едновременно карведилол и рифампицин.

Амиодарон

В *in vitro* 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 β блокада при пациенти, лекувани с комбинация карведилол и амиодарон.

Флуоксетин и пароксетин

В рандомизирано, кръстосано проучване при 10 пациенти със сърдечна недостатъчност, едновременният прием на флуоксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, е довело до стереоселективно инхибиране на метаболизма на карведилол с 77% увеличение на средната AUC на R(+) енантомера и статистически незначимо увеличение с 35% на S (-) енантомера, в сравнение с плацебо групата. Въпреки това няма разлика при нежеланите реакции, кръвното налягане или сърдечната честота между третираните групи. 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.

Алкохол

Доказано е, че консумацията на алкохол има остри хипотензивни ефекти, които вероятно увеличават понижаването на кръвното налягане, причинено от карведилол. Тъй като карведилол е разтворим в етанол, наличието на алкохол може да повлияе на скоростта и/или степента на чревната абсорбция на карведилол. Освен това, карведилол се метаболизира частично от CYP2E1 ензим, за който е известно, че се индуцира и инхибира от алкохола.

Сок от грейпфрут

Консумацията на единична доза от 300 ml сок от грейпфрут води до 1,2-кратно увеличаване на AUC на карведилол в сравнение с водата. Въпреки, че клиничната значимост на това наблюдение е неясна, пациентите трябва да избягват едновременното приемане на сок от грейпфрут, поне докато се установи стабилна връзка доза-отговор.



Фармакодинамични взаимодействия

Инсулин или перорални хипогликемици

Агенти със способности на β -блокери могат да повлияят способността на инсулина и пероралните хипогликемици да намаляват кръвната захар. Признаците на хипогликемия могат да бъдат маскирани или отслабени (особено тахикардия). При пациенти, приемащи инсулин или перорални хипогликемици, е необходимо регулярно мониториране на нивото на кръвната глюкоза.

Катехоламин-изчерпващи агенти

Пациенти, които приемат едновременно лекарства с бета-блокираща активност с лекарство, изчерпващо катехоламините (напр. резерпин и инхибитори на моноаминооксидазата), трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на хипотония и/или тежка брадикардия.

Дигоксин

Комбинираната употреба на бета блокери и дигоксин може да има за резултат допълнително удължаване на атриовентрикуларното (AV) проводно време.

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

Комбинираната употреба на не-дихидропиридинови блокери на калциевите канали, амиодарон или други антиаритмични средства с карведилол може да се увеличи риска от смущения в AV-проводимостта. (вж. точка 4.4). 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 и лекарства с бета-блокиращо действие може да засили ефектите на понижаването на кръвното налягане и намаляване на сърдечната честота. Когато едновременното лечение с бета блокери и клонидин трябва да се преустанови, първо трябва да се спре приема на бета-блокera. Лечението с клонидин може да се прекрати след няколко дни като дозата постепенно се намалява.

Други антихипертензивни лекарства

Както и при другите лекарства с бета-блокиращо действие, карведилол може да потенцира действието на другите антихипертензивни лекарства, които се приемат едновременно (напр. α_1 -рецепторни антагонисти) или на такива, които предизвикват хипотония като нежелана реакция.

Анестетици

По време на обща анестезия трябва да се обърне внимание на потенциалните синергични инотропни ефекти на карведилол и анестетиците (виж точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (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 бета-агонистите. Необходим е внимателен мониторинг на пациентите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на карведилол при бременни жени.

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност, ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3.) Потенциалният риск при хора не е известен.

Карведилол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не превишава потенциалния риск.

Бета-блокери намаляват плацентарната перфузия, което може да доведе до вътрематочна смърт на плода и преждевременно раждане. В допълнение, нежелани реакции (особено хипогликемия и брадикардия) могат да се появят при плода и новороденото. Може да има повишен риск от сърдечни и белодробни усложнения при новороденото в постнаталния период. Проучванията при животни не са показали по същество доказателства за тератогенност с карведилол (вж. също точка 5.3).

Кърмене

Проучванията при животни показват, че карведилол и/или неговите метаболити се екскретират в млякото на плъхове. Екскреция на карведилол в човешката кърма не е установена. Въпреки това, повечето бета-блокери, по специално липофилните съединения, преминават в кърмата, макар и в различна степен. Поради това след прием 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 за шофиране и работа с машини при пациентите.

Поради възможност от развитие на индивидуални реакции (напр. замаяване, повишена умора) способността за шофиране, работа с машини и самостоятелна работа, без подкрепа на други може да бъде нарушена. Това се отнася особено при започването или при промяна на дозата и при употреба на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

(а) Обобщение на профила на безопасност

Честотата на нежеланите реакции не зависи от дозата, с изключение на замаяване, зрителни нарушения и брадикардия.

(б) Списък на нежеланите реакции

Рискът от повечето нежелани реакции, свързани с карведилол е сходен за всички терапевтични показания. Изключенията са описани в подраздел (в).

Нежеланите реакции, които са докладвани (напр. от клинични изпитвания, пост-маркетингови проучвания за безопасност или спонтанно съобщаване) да възникват по време на лечението с карведилол, се класифицират в следните групи по реда на честотата:

- 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 ($< 1/10,000$)

- С неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни)

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честота на нежеланите реакции изброени по отделни органи и системи:



Инфекции и паразитози

- Чести: Бронхит, пневмония, инфекция 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 (алергична реакция)

Нарушения на метаболизма и храненето

- Чести: Увеличаване на теглото, 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
- Чести: Пресинкоп, синкоп
- Нечести: Парестезия

Нарушения на очите

- Чести: Зрителни увреждания, намлено отделяне на сълзи (сухота в очите), дразнене на очите

Сърдечни нарушения

- Много чести: Сърдечна недостатъчност
- Чести: Брадикардия, оток (включително генерализиран, периферен, зависим и генитален оток, оток на краката), хиперволемия, задръжка на течности
- Нечести: Предсърдно-камерен блок, стенокардия

Съдови нарушения

- Много чести: Хипотония
- Чести: Ортостатична хипотония, нарушения на периферното кръвообращение (студени крайници, периферна съдова болест, обостряне на интермитентно накуцване и феномен на Reynaud), хипертония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

- Чести: Диспнея, белодробен оток, астма при предразположени пациенти
- Редки: Запушване на носа, грипоподобни симптоми

Стомашно-чревни нарушения

- Чести: Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка
- Нечести: Запек
- Редки: Сухота в устата

Чернодробни и жлъчни нарушения

- Много редки: повишаване на аланин аминотрансфераза (ALT), аспарат аминотрансфераза (AST) и гамаглутамилтрансфераза (GGT)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- Нечести: кожни реакции (напр. алергична екзантема, дерматит, уртикария, сърбеж,



псориастични и подобни на лихен планус кожни лезии), алопеция

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

- Чести: Болки в крайниците

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

- Чести: Бъбречна недостатъчност и аномалии на бъбречната функция при пациенти с дифузно съдово заболяване и / или съпътстваща бъбречна недостатъчност,
- Редки: нарушения на уринирането
- Много редки: Задръжане на урината при жени

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

- Нечести: Еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението

- Много чести: Астения (умора)
- Общи: Оток, болка

(в) Описание на избрани нежелани реакции

Честотата на нежеланите реакции не зависи от дозата, с изключение на замайване, нарушено зрение и брадикардия. Замайване, синкоп, главоболие и астения обикновено са леки и най-вероятно е да се появят 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 често съобщавана нежелана реакция както при пациентите на плацебо (14,5%), така и за пациентите, лекувани с карведилол (15,4%) с левокамерна дисфункция след остър миокарден инфаркт).

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

Следните нежелани реакции са установени 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

Като клас, бета-блокери на адренергичните рецептори могат да доведат до проява на латентен диабет, манифестния диабет да се влоши, регулацията на глюкозата в кръвта да се потисне.

Психични нарушения

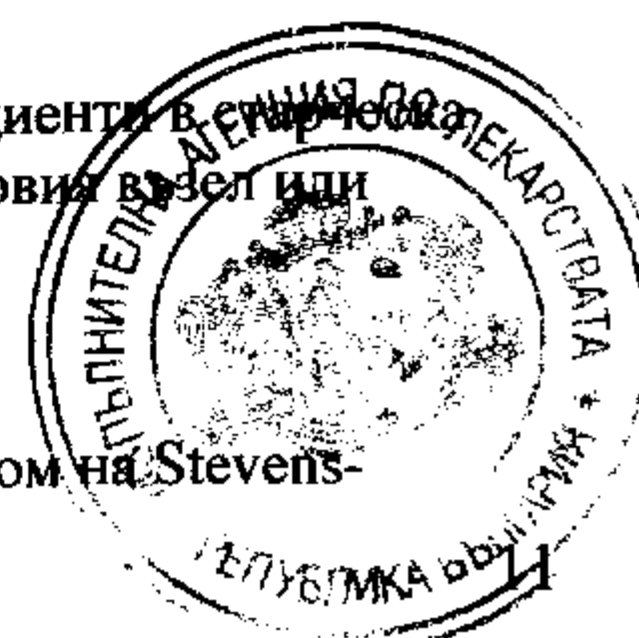
Карведилол може да причини халюцинации.

Сърдечни нарушения

Синусов арест може да настъпи при предразположени пациенти (напр. пациенти в стария възраст или пациенти с предшестваща брадикардия, дисфункция на синусовия възел или атриовентрикуларен блок).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Тежки кожни нежелани реакции (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-



Johnson (вж. точка 4.4).
Хиперхидроза.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Карведилол може да предизвика задръжка на урина при жените, която изчезва при спиране 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.: +359 2 890 3417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

При предозиране може да се очакват тежки сърдечносъдови ефекти като хипотония, брадикардия, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, синусов арест и сърдечен арест. Може да има също и респираторни проблеми, бронхоспазм, повръщане, нарушено съзнание и генерализирани гърчове.

Лечение

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 предозиране с бета-блокери (напр. атропин, трансвенозно стимулиране, глюкагон, фосфодиестеразен инхибитор като аминон или милринон, бета (β)-симпатикомиметици). Стомашна промивка или предизвикано повръщане може да са полезни през първите няколко часа след поглъщането. В случаите на предозиране със симптоми на шок, поддържащото лечение трябва да се продължи за достатъчно дълъг период от време, т.е. докато се стабилизира състоянието на пациента, тъй като може да се очаква удължаване на елиминационния полуживот и преразпределение на карведилол.

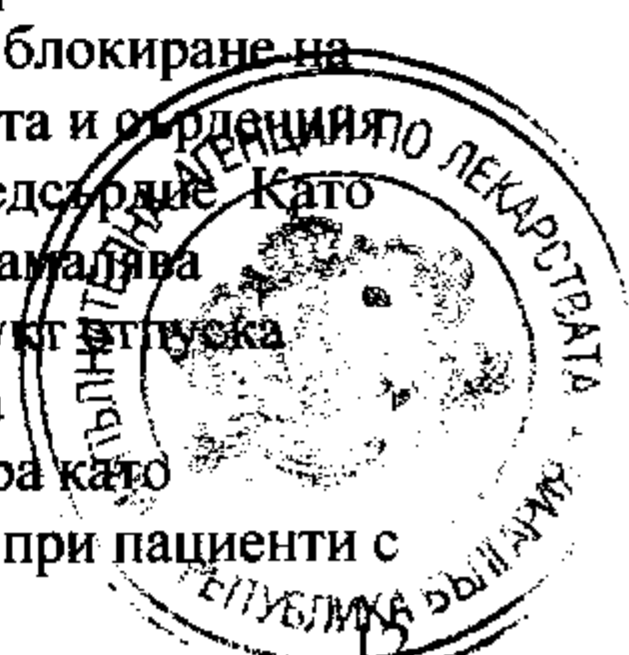
5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: алфа и бета-блокери, АТС код: C07AG02

Механизъм на действие

Кориол действа по два начина. Активната съставка - карведилол, е рацемична смес; енантиомерите имат различен ефект и се метаболизират различно. S(-) енантиомерът оказва блокиращо действие на алфа- и бета-адренорецепторите, докато R(+) енантиомерът има блокиращ ефект само върху алфа-адренорецепторите. Чрез кардионеселективно блокиране на бета-адренорецепторите, той намалява артериалното налягане, сърдечната честота и сърдечния дебит. Карведилол понижава налягането в белодробната артерия и в дясното предсърдие. Като блокира алфа₁-адренорецепторите, той причинява периферна вазодилатация и намалява съпротивлението на съдовете. Благодарение на тези ефекти лекарственият продукт отпуска сърдечния мускул и предотвратява ангина пекторис. При пациенти със сърдечна недостатъчност карведилол увеличава фракцията на изтласкване на лявата камера като подходящо облекчава симптомите на болестта. Подобно действие се наблюдава при пациенти с



левокамерна дисфункция. Карведилол няма вътрешна симпатикомиметична активност. Някои от ограниченията на традиционните β -блокери не касаят вазодилатационните β -блокери, като карведилол.

Фармакодинамични ефекти

Ефектът върху кръвното налягане и сърдечната честота се проявява 1 до 2 часа след приемането на лекарствения продукт.

При хипертоници с нормална бъбречна функция карведилол намалява съдовото съпротивление в бъбреците, като не причинява съществени промени в гломерулната филтрация, изтичането на бъбречния кръвоток и екскретирането на електролитите.

Карведилол има органопротективни ефекти, които вероятно са резултат поне отчасти от допълнителни свойства извън неговото действие на блокада на адренергични рецептори. Той има мощни антиоксидантни свойства, свързани с двата енантиомера, улавя реактивни кислородни радикали и има антипролиферативни ефекти върху гладките мускулни клетки на човешките кръвоносни съдове.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничните изпитвания показват, че балансът между вазодилатация и бета-блокада, предоставен от карведилол, води до следните ефекти:

Хипертония

При пациенти с хипертония понижаването на кръвното налягане не е свързано с едновременно повишаване на общото периферно съпротивление, както се наблюдава при класическите бета-блокери. Сърдечната честота се намалява слабо. Ударният обем остава непроменен. Бъбречният кръвоток и бъбречната функция остават нормални. Карведилол поддържа ударния обем и намалява общото периферно съпротивление, без да компрометира снабдяването на различни органи и съдове с кръв, включително бъбреците, скелетните мускули, предмишниците, краката, кожата, мозъка или сънната артерия. Намалена е честотата на случаите на студени крайници и на начална умора по време на физическа активност.

Пациенти с хипертония и бъбречно увреждане

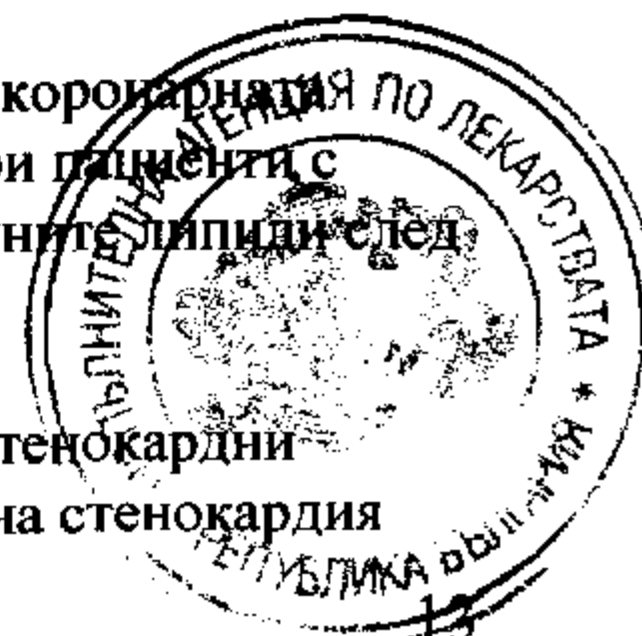
Някои отворени проучвания са показали, че карведилол е ефективен лекарствен продукт при пациентите с бъбречна хипертония. Ефективността на карведилол е доказана и при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност или такива на хемодиализа или след бъбречна трансплантация. Карведилол води до постепенно намаляване на кръвното налягане както в дните на хемодиализа, така и в дните без хемодиализа и понижаващия ефект на кръвното налягане е сравним с този, наблюдаван при пациенти с нормална бъбречна функция.

Стабилна стенокардия

При пациенти със стабилна стенокардия карведилол показва анти-исхемични (подобро общо време за физическо натоварване, време до 1 mm депресия на ST-сегмента и време до стенокардия) и антистенокардни свойства, които се поддържат по време на продължително лечение. Острите хемодинамични проучвания показват, че карведилол значително намалява нуждата от кислород на миокарда и симпатиковата свръхактивност и намалява както преднатоварването на сърцето (налягане в белодробната артерия и налягане на белодробните капилари), така и следнатоварването (общо периферно съпротивление) с последващо подобрене на левокамерната систолна и диастолна функция без съществени промени в сърдечния дебит.

Карведилол няма нежелани ефекти върху метаболитните рискови фактори на коронарната болест на сърцето. Той не нарушава нормалния серумен липиден профил и при пациенти с хипертония и дислипидемия са докладвани благоприятни ефекти върху серумен липиден профил след шест месеца перорална терапия.

В две проучвания, карведилол 25 mg два пъти дневно е сравнен с други антистенокардни лекарствени продукти с призната значимост при пациенти с хронична стабилна стенокардия



при усилие. Избраните дозови режими са широко използвани в клиничната практика. И двете изпитвания са с двойно-сляп дизайн с паралелни групи. Основната цел е била общото време за упражнение (*total exercise time (TET)*).

Доклад номер:	Контрола (доза)	Брой пациенти карведилол/лекарствен продукт за сравнение	Продължителност на лечението
060	верапамил (120 mg t.i.d.)	126/122	12 седмици
061	ISDN s.r. (40 mg два пъти дневно)	93/94	12 седмици

Резултатите от двете изпитвания ясно демонстрират, че за TET при най-ниските нива на лекарствения продукт в кръвта след 12 седмици терапия няма статистически значима разлика между групите на лечение. Въпреки това, съотношенията на риска, получени от модела на пропорционалните рискове на Кокс, разкриват тенденция в полза на карведилол, което показва, че средно карведилол е 114% толкова ефикасен, колкото верапамил (90% CI: 85-152%) и 134% толкова ефикасен, колкото ISDN (90 % CI: 96-185%). Това важи и за времето до стенокардия (TTA) и депресия на ST-сегмента (TST) при най-ниското ниво. Увеличението на TET е около 50 секунди във всички групи; подобренията за TTA и TST са около 30 секунди, което е клинично значимо.

В изпитване 060, измерванията на данните от 48-часовото мониториране с холтер показват намаляване на броя и продължителността на депресиите на ST-сегмента (тиха миокардна исхемия) и в двете групи на лечение. Карведилол също така намалява преждевременните предсърдни и камерни съкращения (PAC, PVC), двойките и сериите.

Хронична сърдечна недостатъчност

Карведилол значително намалява смъртността и хоспитализациите и подобрява симптомите и левокамерната функция при пациенти с исхемична или неисхемична хронична сърдечна недостатъчност. Ефектът на карведилол зависи от дозата.

Пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с бъбречно увреждане

Карведилол намалява заболеваемостта и смъртността при пациенти на диализа с дилатативна кардиомиопатия, както и общата смъртност, сърдечносъдовата смъртност и смъртността от сърдечна недостатъчност или първа хоспитализация при пациенти със сърдечна недостатъчност с леко до умерено хронично бъбречно заболяване, което е независимо от диализа. 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.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на карведилол при деца и юноши не е установена поради ограничения брой и размер на изпитванията. Наличните изпитвания се фокусират върху лечението на педиатрична сърдечна недостатъчност, която се различава от заболяването при възрастни по отношение на характеристиките и етиологията. Поради малкия брой участници в сравнение с проучванията при възрастни и общата липса на оптимална схема на дозиране при деца и юноши, наличните данни не са достатъчни за установяване на педиатричен профил на безопасност на карведилол.

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-(-)-енантиомера се метаболизира по-бързо от R-(+)-енантиомера, като показва абсолютна орална бионаличност от 5% в сравнение с 31% за R-(+)-енантиомера. Максималната плазмена концентрация на R-карведилол е приблизително 2-кратно по-висока от тази на S-карведилол. *In vitro* проучванията са показали, че карведилол е субстрат на ефлуксия транспортен Р-гликопротеин. Ролята на Р-гликопротеина в разпределението на карведилол също е потвърдена *in vivo* при здрави индивиди. Храната не повлиява бионаличността, времето на пребиваване или максималната серумна концентрация, въпреки че времето за достигане на максималната плазмена концентрация се забавя.

Разпределение

Карведилол е силно липофилен, което показва свързване около 95% с плазмените протеини. Обемът на разпределение варира между 1,5 и 2 l/kg.

Биотрансформация

При хора карведилол се метаболизира екстензивно в черния дроб чрез оксидиране и конюгиране до разнообразни метаболити, които се елиминират предимно през жлъчката. Доказан е enteroхепатален кръговрат на изходното вещество при животни. Деметилирането и хидроксилирането на феноловия пръстен води до образуване на три метаболита с бета-блокираща рецепторна активност. Въз основа на предклинични проучвания 4'-хидроксифеноловият 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 *in vitro* изследване посочват, че различни цитохром Р450 изоензими могат да бъдат включени в процеса на окисление и хидроксилиране включително CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, както и CYP1A2.

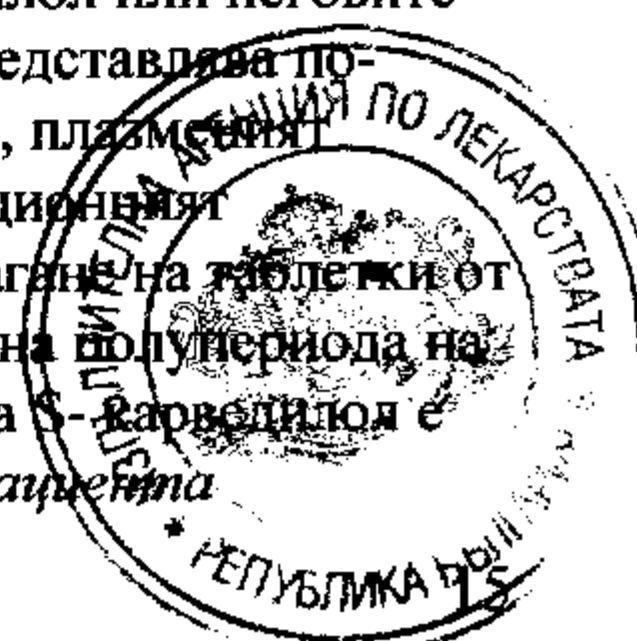
Проучванията при здрави доброволци и при пациенти са показали, че R-енантиомерът се метаболизира предимно от CYP2D6. S-енантиомерът се метаболизира главно от CYP2D6 и CYP2C9.

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 CYP2D6 метаболитизатори 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.

Елиминиране

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 полуживот на карведилол достига около 600 ml/min, а елиминационният полуживот е около 2,5 часа. Времето на полуживот на карведилол при прилагане на таблетки от 50 mg, наблюдавано при същите лица е 6,5 часа и действително съответства на полупериода на абсорбцията от таблетката. След перорално приложение общият клирънс на S-карведилол е приблизително два пъти по-голям от този на R-карведилол. Свойства при пациенти



Специални популации

Фармакокинетиката на карведилол е повлияна от възрастта; плазмените нива на карведилол са с около 50% по-високи при пациенти в старческа възраст отколкото при млади хора.

При проучвания при пациенти с цироза на черния дроб, бионаличността на карведилол е четири пъти по-голяма.

Пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Изследването в педиатрията показва, че коригираният спрямо теглото клирънс е значително по-голям при децата в сравнение с възрастните.

Чернодробно увреждане

В проучване при пациенти с чернодробна цироза бионаличността на карведилол е четири пъти по-голяма, а пиковата плазмена концентрация е пет пъти по-висока и обемът на разпределение е три пъти по-висок, отколкото при здрави индивиди.

Бъбречно увреждане

Тъй като карведилол се екскретира главно чрез изпражненията, значителното натрупване при пациенти с бъбречно увреждане е малко вероятно.

При пациенти с хипертония и бъбречна недостатъчност, областта под плазмената крива на зависимостта от времето, елиминационният 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 умерени.

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

Сърдечна недостатъчност

В проучване при 24 японски пациенти със сърдечна недостатъчност клирънсът на R- и S-карведилол е значително по-нисък от предишните оценки при здрави доброволци. Тези резултати предполагат, че фармакокинетиката на R- и S-карведилол е значително променена от сърдечна недостатъчност при японски пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Нарушаване на плодовитостта

При прилагане на високи дози карведилол на бременни плъхове ($\geq 200 \text{ mg/kg} = \geq 100$ пъти максималната дневна доза при хора), са наблюдавани нежелани ефекти върху бременността и фертилитета (лошо чифтосване, по-малко жълти тела и по-малко зародиши).

Тератогенност

Изследванията при животни не са установили, дали карведилол има някакви тератогенни ефекти.

Ембриотоксичност

Наблюдава се ембриотоксичност (повишена смъртност след имплантиране на ембриона), но няма деформации при плъхове или зайци при дози съответно от 200 mg/kg и 75 mg/kg ($38-100$



пъти максималната дневна доза при хора). Значимостта на тези открития за хората не е установена. В допълнение, проучвания при животни показват, че карведилол преминава през плацентарната бариера и следователно трябва да се имат предвид възможните последици от алфа- и бета-блокадата при човешкия плод и новороденото (вж. също точка 4.6).

В обобщение, ефекти в неклинични проучвания са наблюдавани само при експозиции, считани за значително надвишаващи максималната експозиция при хора, което показва малко значение за клиничната употреба (вж. точка 4.6).

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Лактоза монохидрат
Повидон
Силициев диоксид, колоиден безводен
Кросповидон
Магнезиев стеарат (E527)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (Al фолио, Al фолио): 28 таблетки от 6,25 mg, в картонена кутия.
Блистерна опаковка (Al фолио, Al фолио): 28 таблетки от 12,5 mg, в картонена кутия.
Блистерна опаковка (Al фолио, Al фолио): 28 таблетки от 25 mg, в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20020608 – Кориол 6,25 mg таблетки
Reg. № 20020609 – Кориол 12,5 mg таблетки
Reg. № 20020610 – Кориол 25 mg таблетки



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

Дата на първо разрешаване: 23.07.2002

Дата на последно подновяване: 10.10.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

