

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Талитон 6,25 mg таблетки
Талитон 12,5 mg таблетки
Талитон 25 mg таблетки
Карведилол

Talliton 6.25 mg tablets
Talliton 12.5 mg tablets
Talliton 25 mg tablets
Carvedilol

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20040249/50/51
Разрешение №	09-07-2024
ВГ/М4/МР -	65860-2
Дробление №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: Всяка таблетка съдържа 6,25 mg, 12,5 mg или 25 mg карведилол.

Помощни вещества с известен ефект

Таблетките от всички концентрации съдържат лактоза, захароза (виж т. 4.4.). Таблетките от 12.5 mg съдържат Сънсет жълто (Е 110).

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Описание на таблетките

Таблетките от 6,25 mg са бледо-жълти, продълговати, с делителна ивица от едната страна и са маркирани със стилизирано Е 341 от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Таблетките от 12,5 mg са бледо-оранжеви, тук-там с петънца, кръгли, плоски, със скосени ръбове, с линия за разчупване от едната страна и са маркирани със стилизирано Е 342 от другата страна.

Линията за разчупване само улеснява разчупването за по-лесно гълтане, но не разделя таблетката на две равни дози.

Таблетките от 25 mg са бели, кръгли, плоски, със скосени ръбове, с линия за разчупване от едната страна и са маркирани със стилизирано Е 343 от другата страна.

Линията за разчупване само улеснява разчупването за по-лесно гълтане, но не разделя таблетката на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония

Главно за лечение на есенциална хипертония, самостоятелно или в комбинация

Хронична сърдечна недостатъчност (стадий по NYHA II-IV)



За лечение на стабилна лека, умерена и тежка хронична сърдечна недостатъчност (II-IV функционален клас по NYHA, като допълнение към стандартното лечение (АКЕ инхибитори, диуретици и дигоксин).

Хронична стабилна стенокардия

За поддържащо лечение на хронична стабилна стенокардия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Продължителност на лечението

Лечението с карведилол е продължително. Както при всички бета-блокери, лечението не трябва да се преустановява внезапно, а постепенно намалявайки дозата на едноседмични интервали. Това е особено важно при пациенти със съпътстващо заболяване исхемична болест на сърцето.

Дозировка

Есенциална хипертония

Възрастни

Препоръчваната начална доза е 12,5 mg веднъж дневно през първите два дни. Ако тя се понася добре, може да бъде увеличена. Препоръчваната поддържаща доза е 25 mg еднократно дневно. Тя е подходяща при повечето пациенти. При липса на задоволителен ефект, най-рано след 14-дневно лечение, дозата може да бъде увеличена до максимум 50 mg давани еднократно дневно или на два приема по 25 mg дневно. Дозата трябва да се повишава през интервали от най-малко две седмици.

Старческа възраст

Препоръчваната начална дневна доза е 12,5 mg. При някои пациенти с тази доза като поддържащо лечение може да бъде постигнат адекватен контрол на кръвното налягане. В случай, че контролът е неадекватен дозата може да бъде увеличавана на двуседмични интервали до максимум 50 mg еднократно дневно или разделени на два приема.

Деца

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

Хронична стабилна стенокардия

Възрастни

Препоръчваната начална доза е 12,5 mg два пъти дневно през първите два дни. Препоръчваната поддържаща доза е 25 mg два пъти дневно. При липса на задоволителен ефект, най-рано след 14-дневно лечение, дозата може да бъде увеличена до максимум 50 mg два пъти дневно.

Старческа възраст

Препоръчваната максимална дневна доза е 50 mg разделена на два приема.

Деца

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

Хронична сърдечна недостатъчност (стадий по NYHA II-IV)

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

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 последно посещение или с признаци на декомпенсирана или нестабилна хронична сърдечна недостатъчност.



Адекватната доза винаги се определя индивидуално за всеки пациент под непосредствено медицинско наблюдение. Дозите на дигоксина, диуретиците и АКЕ инхибиторите трябва да бъдат уточнени преди започване на лечението с Талитон.

Възрастни

Препоръчаната начална доза е 3,125 mg два пъти дневно през първите 2 седмици. Дозата от 3,125 mg може да се приготви чрез разполовяване на таблетката от 6,25 mg.

Ако дозата се понася добре и ако е необходимо, тя може да бъде увеличавана на интервали не по-малки от 2 седмици до 6,25 mg два пъти дневно, след това до 12,5 mg два пъти дневно и до 25 mg два пъти дневно. Дозата трябва да бъде увеличавана до най-високото ниво, понасяно от пациента.

Максималната препоръчвана доза е 25 mg два пъти дневно при всички пациенти, страдащи от тежка хронична сърдечна недостатъчност и при пациенти с лека до умерена хронична сърдечна недостатъчност с телесна маса до 85 kg. При пациенти с лека до умерена хронична сърдечна недостатъчност и с телесна маса над 85 kg препоръчвана максимална доза е 50 mg два пъти дневно.

Преди всякакво увеличение на дозата, трябва да се прецени за наличие на признаци за влошаване на сърдечната недостатъчност или признаци на вазодилатация (хипотония, замаяност).

При появата на преходно нарушаване на симптомите на сърдечната недостатъчност или задръжката на течности, се препоръчва да се увеличи дозата на диуретиците. Понякога може да бъде необходимо да се намали дозата на Талитон и в редки случаи, временно лечението да се преустанови.

Ако лечението с карведилол е преустановено за повече от една седмица, то трябва да бъде започнато отново с по-ниска доза два пъти дневно, която да се титрира до адекватна доза съобразно горната схема на увеличаване на дозата. В случай, че лечението трябва да бъде спряно за период по-дълъг от 2 седмици, то трябва да бъде започнато отново с най-ниската препоръчвана доза, а именно 3,125 mg карведилол два пъти дневно, след което индивидуалната доза трябва да бъде преценена съобразно горната схема.

Присъщите симптоми на вазодилатация (хипотония, топли крайници) отначало трябва да бъдат лекувани с намаляване на дозата на диуретиците. Ако симптомите персистират и ако пациентът приема и АКЕ инхибитори, дозата на АКЕ инхибитора също трябва да бъде намалена. Ако след това е необходимо, може да се намали дозата на Талитон.

В горните случаи дозата на Талитон не трябва да се увеличава, докато признаците на влошена сърдечна недостатъчност или вазодилатация не се подобрят.

Старческа възраст

Дозите са подобни на тези при възрастни.

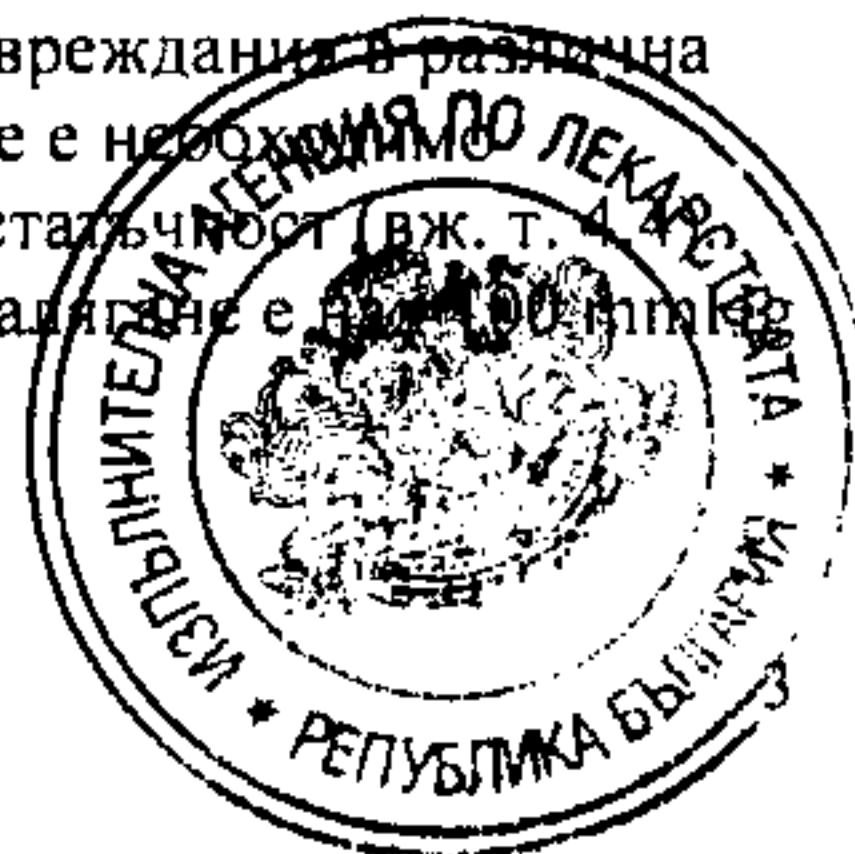
Деца

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

Специални популации

Бъбречно увреждане

На базата на фармакокинетични проучвания при пациенти с бъбречни увреждания в различна степен, включително тежка бъбречна недостатъчност е установено, че не е необходимо намаляване на дозата на карведилол при умерена и тежка бъбречна недостатъчност (вж. т. 4.4). Не се предвижда коригиране на дозата, докато систолното артериално налягане е ≥ 100 mmHg (вж. също точки 4.4 и 5.2).



Чернодробно увреждане

Карведилол е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (виж т. 4.3 и 5.2). В случай на умерена чернодробна недостатъчност може да е необходимо намаляване на дозата.

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 с диабет

Бета-блокери могат да увеличат инсулиновата резистентност и да маскират симптомите на хипогликемия. Въпреки това, много проучвания са установили, че вазодилатиращи бета-блокери 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.

Педиатрична популация

Талитон не се препоръчва за приложение при деца под 18 години, поради недостатъчно данни за безопасност и ефективност.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност без да се дъвчат. При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност таблетките трябва да се приемат по време на хранене.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарственото или помощните вещества, посочени в т. 6.1,
- Клинично проявена (тежка) чернодробна дисфункция,
- AV блок втора и трета степен (освен при пациенти с пейсмейкър),
- Тежка брадикардия (сърдечна честота $<50/\text{min}$),
- Синдром на болния синусов възел (включително синоатриален блок),
- Тежка хипотония (систолично кръвно налягане $<85 \text{ mmHg}$),
- Кардиогенен шок,
- Анамнестични данни за бронхоспазм или астма,
- Нестабилна, декомпенсирана сърдечна недостатъчност (изискваща интравенозно лечение с лекарства, с положителен инотропен ефект и/или диуретици),
- Лечение с интравенозно прилагани калциеви антагонисти от типа на верапамил или дилтиазем.

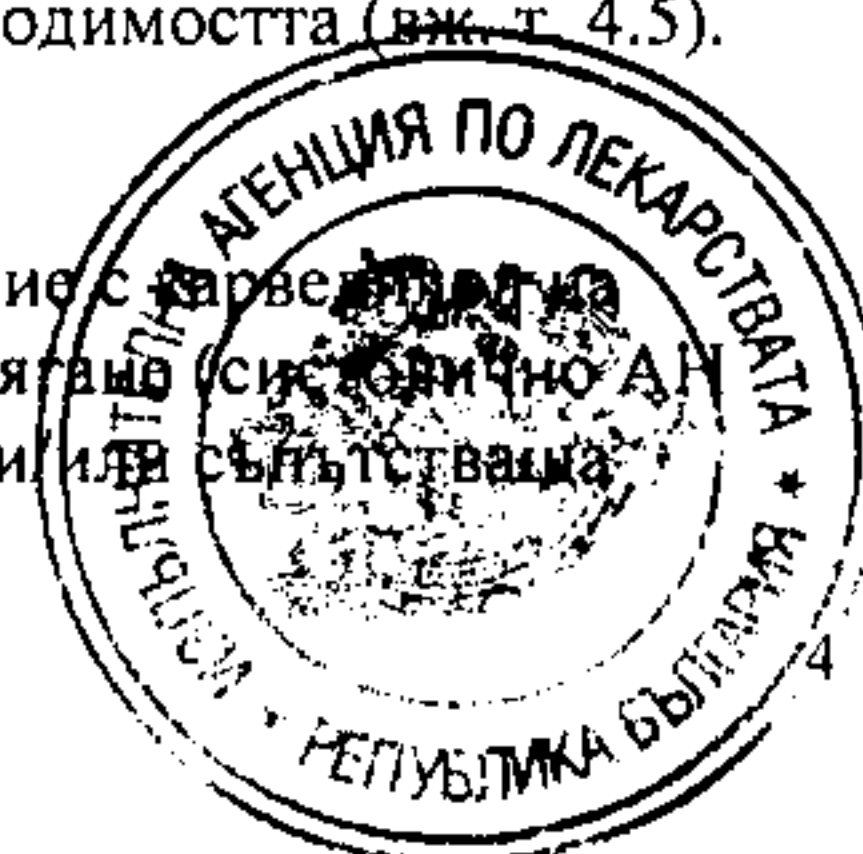
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хронична застойна сърдечна недостатъчност

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност по време на повишаване на дозата на карведилол може да възникне влошаване на сърдечната недостатъчност или задръжка на течности. Ако се появят такива симптоми дозата на диуретиците трябва да се повиши, а дозата на карведилол не трябва да се увеличава до постигане на клиничната стабилност. Понякога може да се наложи да се намали дозата на карведилол или в редки случаи, лечението временно да се преустанови. Такива епизоди не изключват последващо успешно титриране на карведилол. Карведилол трябва да се прилага с повишено внимание в комбинация с дигиталисови гликозиди, защото и двете лекарства намаляват AV проводимостта (виж т. 4.5).

Бъбречна функция при застойна сърдечна недостатъчност

Наблюдавано е обратимо влошаване на бъбречната функция при лечение с карведилол у пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с ниско артериално налягане (систолично AV $<100 \text{ mmHg}$), исхемична болест 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 карведилол и при влошаване на бъбречната недостатъчност трябва дозата да се намали или приемът на лекарствения продукт да се преустанови.

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Карведилол трябва да се използва внимателно при пациенти с ХОББ 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 увеличаване 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 бронхоспазм по време на лечението.

Диабет

Трябва да се внимава когато се прилага карведилол при пациенти със захарен диабет, тъй като той може да бъде свързан с влошаване на контрола на глюкозата в кръвта или ранните признаци и симптоми на остра хипогликемия може да бъдат маскирани или намалени (вж. точки 4.5 и 4.8).

Периферно съдово заболяване и феномен на Рейно

Карведилол трябва внимателно да се прилага при пациенти с периферно съдово заболяване (например феномен на Рейно), тъй като бета-блокери могат да отключат или да утежнят симптомите на артериална недостатъчност.

Тиреотоксикоза

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

Анестезия и хирургични интервенции

Трябва да се внимава при пациенти, на които предстои хирургична намеса поради синергичните отрицателни инотропни ефекти на карведилол и анестетиците.

Брадикардия

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

Свръхчувствителност

Трябва да се внимава при прилагането на карведилол при пациенти с анамнеза за сериозни реакции на свръхчувствителност и при такива, подложени на десензибилизиращо лечение, тъй като бета-блокери могат да увеличат както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактичните реакции.

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. т. 4.8 Постмаркетингови данни). Приемът на карведилол трябва окончателно да се преустанови от пациенти, при които се наблюдават тежки кожни нежелани реакции, които е възможно да се дължат на карведилол.

Псориазис

Пациенти с анамнеза за псориазис свързана с лечение с бета-блокери, карведилол може да се прилага само след преценка на съотношението риск-полза.

Едновременна употреба с калциеви антагонисти



Необходимо е внимателно да се проследява ЕКГ и кръвното налягане при пациенти, получаващи едновременно лечение с калциеви антагонисти от типа на верапамил или дилтиазем, или други антиаритмични лекарства.

Феохромоцитом

При пациенти с феохромоцитом преди приложението на каквито и да е бета-блокери трябва да се започне лечение с алфа блокер. Въпреки че карведилол има както алфа-, така и бета-блокираща активност, няма опит с неговото приложение при това състояние. Затова трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, с подозрение за феохромоцитом.

Вариантна ангина на Принцметал

Лекарствени продукти с неселективна бета-блокираща активност могат да предизвикат болка в гърдите при пациенти с вариантна ангина на Принцметал. Няма клиничен опит с карведилол при тези пациенти, макар че алфа блокиращата активност на карведилол може да предотврати такива симптоми. Необходимо е обаче повишено внимание при приложението на карведилол при подозрение за вариантна ангина на Принцметал.

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. т. 4.5).

Контактни лещи

Носещи контактни лещи трябва да имат предвид възможността за намалена лакримация.

Синдром на отнемане

Лечението с карведилол на трябва да се спира внезапно, особено при пациенти, страдащи от исхемична болест на сърцето. Спирането на карведилол трябва да става постепенно (за период от 2 седмици).

Клонидин

В случай на преустановяване на едновременно лечение с клонидин, най-напред карведилол трябва да бъде постепенно спрял, няколко дни преди спиране на клонидин (вж. т. 4.5).

Лактоза

Всяка таблетка съдържа 47,5 mg лактоза (под формата на 50 mg лактозен монохидрат). Пациентите с редките наследствени състояния на галактозна непоносимост, тотална лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат това лекарство.

Захароза

Всяка таблетка съдържа 12,5 mg захароза. Пациентите с редките наследствени състояния на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Сънсет жълто (E110)

Талитон 12,5 mg таблетки съдържа Сънсет жълто (E110), който може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Влияние на карведилол върху фармакокинетиката на другите лекарствени продукти

Карведилол е субстрат, а също и инхибитор на Р-гликопротеин. Затова бионаличността на лекарства, транспортирани от Р-гликопротеин може да бъде увеличена при едновременното



приложение на карведилол. Също така, бионаличността на карведилол може да бъде променяна от индукторите или инхибиторите на Р-гликопротеин.

Инхибиторите както и индукторите на CYP2D6 и CYP2C9 могат да променят системния и/или предсистемния метаболизъм на карведилол стереоселективно, което води до повишени или намалени плазмени концентрации на R и S карведилол (вж. т. 5.2). По-долу са дадени някои примери, наблюдавани при пациенти или здрави лица, но списъкът не е изчерпателен.

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. Препоръчва се внимателно следене на нивото на дигоксин при започване, титриране или прекъсване на лечението с карведилол (вж. т.4.4). Карведилол не влияе върху приложението интравенозно дигоксин.

Циклоспорин и такролимус: Две проучвания при бъбречно и сърдечно трансплантирани пациенти, получаващи циклоспорин перорално са показали, увеличение на плазмената концентрация на циклоспорин след започване на лечение с карведилол. Данните показват, че карведилол увеличава действието на перорално приетия 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 широката интериндивидуална вариабилност на нивата на циклоспорин, дозата на циклоспорин трябва да бъде внимателно следена след започване на лечението с карведилол и дозата на циклоспорин трябва да бъде подходящо прецизирана.

В случай на интравенозно приложение на циклоспорин не се очаква взаимодействие с карведилол.

Освен това има доказателства, предполагащи участие на CYP3A4 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 и субстрати върху фармакокинетиката на карведилол

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. т. 5.2, Биотрансформация). Някои примери, наблюдавани при пациенти или при здрави индивиди са изброени по-долу, но списъкът не е изчерпателен.

Амиодарон: В *in vitro* проучване с човешки чернодробни микrozоми е установено, че амиодарон и дезетиламиодарон инхибират окисление на R- и S- карведилол. Минималната концентрацията 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 амиодарон, 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 систолното артериално налягане. Механизмът на взаимодействието не е известен, но може да се дължи на индуцирането на чревния Р-гликопротеин от страна на рифампицин. Необходимо е строго наблюдение на бета-блокадата при пациенти, приемащи едновременно карведилол и рифампицин.

Флуоксетин и пароксетин: В едно рандомизирано, кръстосано проучване при 10 пациенти със сърдечна недостатъчност едновременно приложение на флуоксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, е довело до стереоселективно инхибиране на метаболизма на карведилол с



увеличение на средната AUC на R(+) енантиомера със 77% и статистически незначимо увеличение с 35% на S (-) AUC на енантиомера, в сравнение с плацебо групата. Разлика обаче в нежеланите събития, кръвното налягане или сърдечната честота между отделните терапевтични групи не се наблюдава.

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

Едновременната консумация на алкохол може да повлияе антихипертензивното действие на карведилол и да причини различни нежелани реакции. Доказано е, че приемът на алкохол има остри хипотензивни ефекти, които вероятно засилват понижението на кръвното налягане, причинено от карведилол. Тъй като карведилол е слабо разтворим във вода, но лесно разтворим в етанол, наличието на алкохол може да повлияе на скоростта и/или степента на чревната абсорбция на карведилол чрез повишаване на неговата разтворимост. Освен това е доказано, че карведилол се метаболизира частично от CYP2E1, ензим, за който е известно, че се индуцира и инхибира от алкохол.

Сок от грейпфрут

Приемът на единична доза от 300 ml сок от грейпфрут води до 1,2-кратно увеличение на AUC на карведилол в сравнение с вода. Докато клиничното значение не е ясно, пациентите трябва да избягват едновременния прием на сок от грейпфрут поне докато се установи стабилна връзка доза-отговор.

Фармакодинамични взаимодействия

Инсулин или перорални хипогликемици: Лекарства с бета блокираща активност могат да увеличат глюкозопонижаващия ефект на инсулина и пероралните хипогликемици. Признаците на хипогликемията могат да бъдат маскирани или отслабени (особено тахикардията). Следователно при пациенти приемащи инсулин или перорални хипогликемици се препоръчва редовно следене на нивото на кръвната захар (вж. т. 4.4).

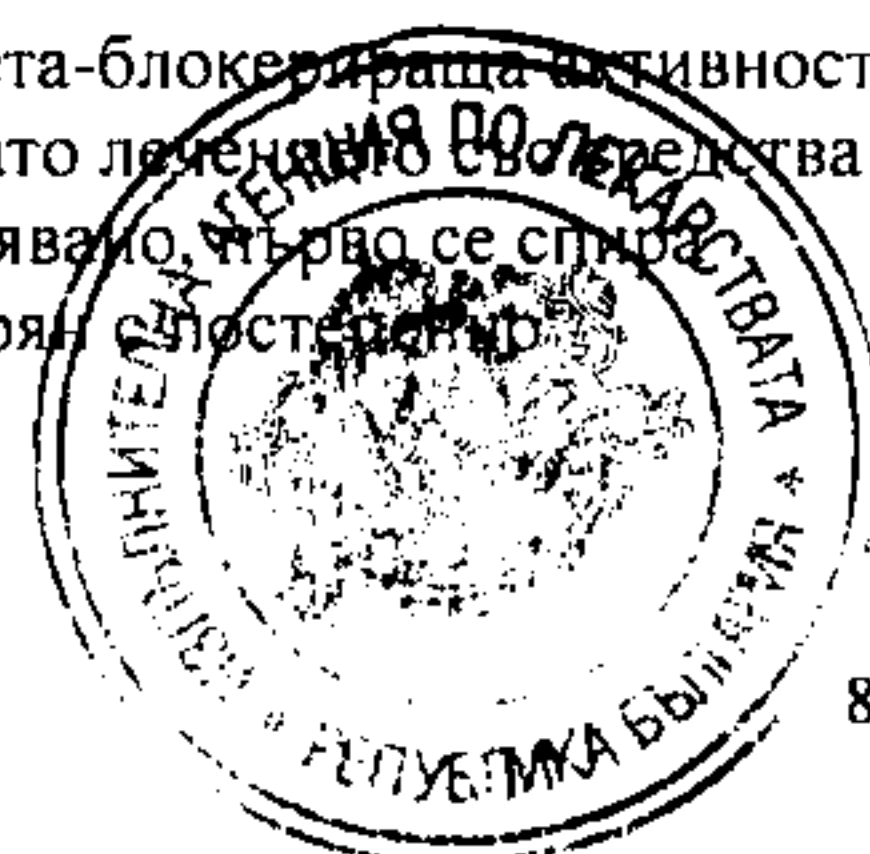
Катехоламин-изчерпващи лекарства: Пациенти, които приемат едновременно лекарства с бета-блокираща активност и лекарство с изчерпващо катехоламините действие (например резерпин и инхибитори на моноаминооксидазата), трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на хипотония и/или тежка брадикардия.

Дигоксин: Едновременното приложение на бета-блокери и дигоксин може да доведе до адитивно удължаване на ътриовентрикуларната (AV) проводимост.

Недихидропиридинови блокери на калциевите канали, амиодарон или други антиаритмици: В комбинация с карведилол може да увеличат риска от нарушения на AV проводимостта (вж. т. 4.4).

Изолирани случаи на нарушения на проводимостта (рядко с хемодинамични нарушения) са били наблюдавани при едновременно приемане на карведилол и дилтиазем. Както и при другите бета-блокери, когато карведилол се прилага с перорални недихидропиридинови блокери на калциевите канали от типа на верапамил или дилтиазем, амиодарон или други антиаритмици, препоръчва се проследяване на ЕКГ и кръвното налягане.

Клонидин: Едновременното приложение на клонидин с лекарства с бета-блокираща активност може да потенцира антихипертензивните и брадикардни ефекти. Когато лечението с лекарства с бета-блокираща активност и клонидин трябва да бъде преустановявано, първо се спира бета-блокерт. В следващите няколко дни клонидин може да бъде спрял, последвано от намаляване на дозата.



Антихипертензивни средства: Както и при другите лекарства с бета-блокираща активност, карведилол може да потенцира ефекта на други едновременно прилагани лекарствени продукти с антихипертензивен ефект (например алфа₁-рецепторни антагонисти) или да се получи с нежелана реакция хипотония.

Анестезиращи средства: Препоръчва се внимателно проследяване на жизнените показатели по време на анестезия поради синергичния негативен инотропен ефект и хипотензивните ефекти на карведилол и анестетиците (вж. т. 4.4).

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

Няма адекватна информация за използването на карведилол при бременни.

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. т. 5.3). Потенциалния риск при хората не е известен.

Бета-блокерите намаляват плацентарния кръвоток, което може да причини интраутеринна фетална смърт, аборт или преждевременно раждане. Може също да се проявят нежелани ефекти (особено хипогликемия и брадикардия) при фетуса и новороденото. Съществува увеличен риск от сърдечни и белодробни усложнения у новороденото след раждането. Няма неоспорими данни за тератогенни ефекти на карведилол от проучванията с животни (вж. също т. 5.3).

Карведилол не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако очакваните ползи надхвърлят възможните рискове.

Кърмене

Проучванията при животни показват, че карведилол и метаболитите му се екскретират в майчиното мляко. Не е известно дали той се екскретира в кърмата. Въпреки това, повечето бета-блокери, по-специално на липофилните съединения, преминават в кърмата, макар и в различна степен. Следователно, не се препоръчва кърменето по време на приложението на карведилол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

Поради индивидуално вариращите реакции (например замаяване, уморяемост) способността за шофиране или работа с машини може да бъде увредена. Както при други лекарствени продукти, които предизвикват промени в кръвното налягане, пациентите, приемащи карведилол, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не работят с машини, ако имат замаяване или свързани с това симптоми. Това се отнася особено в началото на лечението, след увеличаване 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-органни класове на MedDRA и категориите за честота CIOMS на нежеланите лекарствени реакции.



Според тяхната честота нежеланите реакции се определят както следва:

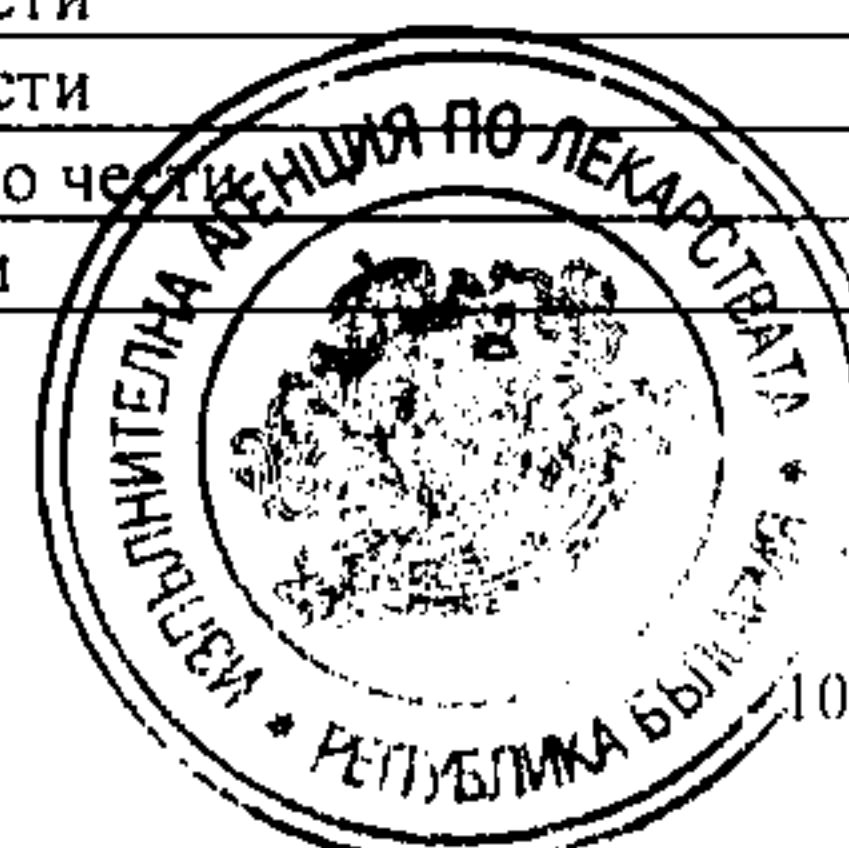
Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести	$\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$
Редки	$\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$
Много редки	$< 1/10\,000$

С неизвестна честота честотата не може да бъде определена от известните данни

В таблица 1 по-долу са обобщени нежеланите реакции, които са съобщени във връзка с употребата на карведилол в пилотни клинични изследвания при следните показания: хронична сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция след остър инфаркт на миокарда, хипертония и дългосрочно лечение на исхемична болест на сърцето:

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции от клинични изследвания

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Пневмония	Чести
	Бронхит	Чести
	Инфекция на горните дихателни пътища	Чести
	Инфекция на пикочните пътища	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Чести
	Тромбоцитопения	Редки
	Левкопения	Много редки
Нарушения на имунната система	Свърхчувствителност (алергични реакции)	Много редки
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
Психични нарушения	Депресия, потиснато настроение	Чести
	Нарушения на съня	Нечести
Нарушения на нервната система	Световъртеж	Много чести
	Главоболие	Много чести
	Синкоп, пресинкоп	Чести
	Парестезия	Нечести
Нарушения на очите	Увреждане на зрението	Чести
	Намалено сълзене (сухота в очите)	Чести
	Дразнене на очите	Чести
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност	Много чести
	Брадикардия	Чести
	Хиперволемия (плетора)	Чести
	Плетора	Чести
	Атриовентрикуларен блок	Нечести
	Ангина пекторис	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
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Чести
	Белодробен оток	Чести
	Астма при предразположени пациенти	Чести
	Назална конгестия, грипоподобни симптоми	Редки
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Чести
	Диария	Чести
	Повръщане	Чести
	Диспепсия	Чести
	Коремна болка	Чести
	Запек	Нечести
	Сухота в устата	Редки
Хепатобилиарни нарушения	Увеличени аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и гама-глутамилтрансфераза (GGT)	Много редки
Кожни и подкожни нарушения	Кожни реакции (напр. алергични екзантема, дерматит, уртикария, сърбеж, псориазични и лихен планус като кожни лезии)	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в крайниците	Чести
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	Еректилна дисфункция	Нечести
Общи нарушения и състояние на мястото на приложение	Астения (умора)	Много чести
	Оток	Чести
	Болка	Чести

Описание на избрани нежелани реакции

Честотата на нежеланите реакции не зависи от дозата, с изключение на световъртежа, нарушеното зрение и брадикардията. Замайване, синкоп, главоболие и астения обикновено са слабо изразени и е по-вероятно да възникнат 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 задъхкаване (вж. т. 4.4).



Сърдечна недостатъчност е много често съобщавано нежелано събитие както при пациентите, лекувани с плацебо, така и при тези лекувани с карведилол (съответно 14.5% и 25.4%), при пациенти с левокамерна дисфункция след остър миокарден инфаркт).

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 залболяване и/или съпътстваща бъбречна недостатъчност (вж. т. 4.4).

Постмаркетингови нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са установени през периода след разрешаване употребата на карведилол. Тъй като тези събития са докладвани при популация с неопределен размер, не винаги е възможно да се направи надеждна оценка на тяхната честота и/или да се установи причинно-следствена връзка с действието на лекарствения продукт.

Сърдечни нарушения

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

Нарушения на метаболизма и храненето

Като клас бета-адретнергичните блокери може да предизвикат манифестиране на латентния диабет, влошаване на манифестния диабет и инхибиране на контрарегулацията на кръвната захар.

Психични нарушения

Халюцинации.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Алоpecia

Тежки кожни нежелани реакции (токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън) (вж. т. 4.4).

Хиперхидроза

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Докладвани са изолирани случаи на инконтиненция на урина при жени, която отзвучава при спиране 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 национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

В случай на предозиране може да се очаква тежка хипотония, брадикардия, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, асистолия. Също така, могат да се появят диспнея, бронхоспазм, повръщане, загуба на съзнание и генерализирани гърчове.

Лечение на предозирането:

Необходимо е наблюдение за наличие на горепосочените признаци и симптоми и лечение 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 амринон или милринон, бета-симпатикомиметици).

Важна забележка

В случай на тежко предозиране със симптоми на шок, поддържащото лечение трябва да продължи дълго време, докато се стабилизира състоянието на пациента, тъй като може да се очаква удължаване на елиминационния полуживот и преразпределение на карведилол от дълбоките компартаменти.

Продължителността на поддържащата/антидотна терапия зависи от тежестта на предозирането. Следователно поддържащото лечение трябва да продължи, докато състоянието на пациента се стабилизира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета-блокери, алфа и бета-блокери, АТС код: C07A G02

Механизъм на действие

Карведилол, рацемична смес от два енантиомера (R- и S-карведилол), е блокер с множество действие върху алфа и бета адренергичните рецептори. Блокадата на бетаадренергичните рецептори е свързана със S-енантиомера и е неселективна за бета₁ и бета₂ адренорецепторите, докато и двата енантиомера имат еднакви блокиращи свойства, специфични за алфа₁ адренергичните рецептори. При по-високи концентрации карведилолът също има слаба до умерена активност на блокиране на калциевите канали. Той не притежава вътрешна симпатикомиметична активност и подобно на пропранолол има мембрано-стабилизиращи свойства.

Фармакодинамични ефекти

В допълнение към неговите сърдечно-съдови ефекти в резултат на блокадата на бета-адренергичните рецептори, както е описано по-подробно в следващия раздел, карведилол намалява периферното съдово съпротивление чрез селективната си блокада на алфа₁ адренорецепторите. Освен това неговата блокираща калциевите канали активност може да увеличи притока на кръв в специфични съдови легла, като кожното кръвообращение. Чрез своята бета-блокираща активност карведилолът потиска ренин-ангиотензин-алдостероновата система, като намалява освобождаването на ренин и прави задържането на течности рядко. Той намалява повишаването на кръвното налягане, предизвикано от фенилефрин, алфа₁-адренорецепторен агонист, но не и това, предизвикано от ангиотензин II.

Освен това е доказано, че карведилол има защитни ефекти върху органите, които вероятно са резултат поне отчасти на допълнителни свойства извън блокадното му действие на адренергичните рецептори. Той има мощни антиоксидантни свойства, свързани с двата енантиомера и успешно прихваща реактивните кислородни радикали. Намаляване на оксидативния стрес е показано в клинични проучвания чрез измерване на различни маркери по време на продължително лечение на пациенти с карведилол. Освен това има антипролиферативен ефект върху клетките на гладката мускулатура на съдовете.

Карведилол не повлиява липидния метаболизъм. Съотношението липопротеини с висока плътност/липопротеини с ниска плътност (HDL/LDL) не се променя по време на лечението.

Клиничните проучвания с карведилол водят до следните резултати

Хипертония



Приложението на лекарственото вещество при хипертония води до намаляване на кръвното налягане в резултат на бета-рецепторната блокада и на вазодилатацията, дължаща се на алфа-рецепторната блокада. Някои от ограниченията на традиционните бета-блокери не касаят вазодилаторните бета-блокери, като карведилол. Неговият антихипертензивен ефект не е свързан с повишаване на общото периферно съдово съпротивление, какъвто е случаят с „чистите“ бета-блокери. Под влияние на карведилол сърдечната честота се намалява в известна степен. Бъбречната перфузия и бъбречната функция остават непроменени при хипертензивни пациенти. Карведилол не повлиява ударния обем на сърцето и намалява общото периферно съдово съпротивление. Той не влошава перфузията на отделните органи и кръвотока в артериите, кръвоснабдяващи тези органи, като тези на бъбреците, скелетните мускули, предмишниците, краката, кожата и мозъка, а също и на каротидната артерия. Честотата на възникване на студени крайници и ранна уморемост при физическо натоварване, често проявяващи са при лечение с бета-блокери без вазодилаторен ефект е ниска. Дългосрочният ефект на карведилол върху хипертонията е установен в няколко двойно-слепи контролирани проучвания, извършени с оригиналния продукт. Антихипертензивният ефект е с бързо начало, достига максимум след 2-3 часа и продължава 24 часа. При дългосрочно лечение максималният ефект на лекарството може да се очаква след 3-4 седмици лечение.

Пациенти с хипертония и бъбречно увреждане

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 блокерите на калциевите канали (калциеви антагонисти).

Ангина пекторис

При пациенти с исхемична болест на сърцето карведилол показва анти-исхемичен и анти-стенокарден ефект, което може да се демонстрира при дълготрайно лечение. В акутни хемодинамични проучвания карведилол значимо намалява кислородната потребност на миокарда и увеличената симпатикова стимулация. Той намалява камерното преднатоварване (артериалното белодробно налягане, белодробното капилярно налягане), а също и следнатоварването (общото периферно съпротивление).

Хронична сърдечна недостатъчност

При пациенти с исхемична или не-исхемична хронична сърдечна недостатъчност карведилол значително намалява смъртността и честотата на хоспитализациите поради сърдечно-съдови причини, наблюдавано в проучвания, направени с оригиналния продукт. Ефектът на карведилол е дозозависим.

Пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и бъбречно увреждане

Карведилол намалява заболяемостта 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 с левокамерна дисфункция или хронична сърдечна недостатъчност карведилол е показал благоприятни ефекти върху хемодинамиката и подобрението 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) 2289 пациенти с тежка стабилна ХСН от исхемичен или не-исхемичен произход на стандартно лечение, са били рандомизирани за лечение с карведилол (1156 пациенти) или с плацебо (1133 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 сърдечно-съдови 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 $p<0,00004$).

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 влошаване на 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.

Педиатрична популация

Наличните проучвания за безопасност и ефикасност при деца и юноши са ограничени по брой и размер и са фокусирани върху лечението на педиатрична сърдечна недостатъчност, която има различни характеристики и етиология от сърдечната недостатъчност при възрастни. Въпреки че редица предварителни и обсервационни проучвания относно това състояние, включително проучвания за вторична сърдечна недостатъчност вследствие на мускулна дистрофия, съобщават за възможни благоприятни ефекти на карведилол, доказателствата от рандомизирани контролирани проучвания относно ефикасността са противоречиви и неубедителни.

Данните за безопасност от тези проучвания показват, че нежеланите реакции като цяло са сравними между лекуваните с карведилол и контролните групи. Въпреки това, поради малкия брой участници в проучването в сравнение с проучванията при възрастни и общата липса на оптимална схема на дозиране за деца и юноши, наличните данни не са достатъчни, за да се установи педиатричен профил на безопасност на карведилол. Следователно употребата на карведилол при педиатрични пациенти е проблем за безопасността и не се препоръчва, тъй като липсва съществена информация относно ползите и рисковете.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорален прием на таблетка от 25 mg от здрави лица, карведилол, лекарственото вещество се резорбира бързо от стомашно-чревния тракт с връх в плазмената концентрация C_{max} от 21 $\mu\text{g/L}$, които се достигат след приблизително 1,5 часа (t_{max}). Стойностите на C_{max} са линейно свързани с дозата. След перорален прием карведилол преминава през екстензивен „first-pass“ 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 перорална бионаличност от 15% в сравнение с 31% за R-(+)-енантиомер. Максималната плазмена концентрация на R-карведилол е приблизително 2 пъти по-висока от тази на S-карведилол.

In vitro проучванията са показали, че карведилол е субстрат на ефлуксияния транспортен Р-гликопротеин. Ролята на Р-гликопротеин в разпределението на карведилол също е потвърдена *in vivo* при здрави индивиди.



Приемът на храна не дава отражение върху бионаличността и максималната плазмена концентрация, но може да удължи времето за достигане на последната.

Разпределение

Лекарственото вещество е липофилно, а свързването с плазмените протеини е около 95%. Обемът на разпределение варира между 1,5 и 2 l/kg.

Биотрансформация

При човека, карведилол се метаболизира екстензивно в черния дроб чрез оксидиране и конюгиране в няколко метаболита, които се елиминират основно през жлъчката. В проучвания при животни е наблюдавана ентеро-хепатална циркулация. Лекарственото вещество се метаболизира основно в черния дроб, главно чрез глюкурониране. Деметилирането и хидроксилирането на фениловия пръстен води до образуване на три активни метаболита, които притежават бета-блокиращи свойства. Според резултатите от предклиничните проучвания, 4-хидроксифенол метаболитът е приблизително 13 пъти по-мошен бета-блокатор от карведилол. В същото време трите активни метаболита са по-слаби вазодилатори от карведилол. Серумните концентрации на трите активни метаболита са 1/10 от тази на карведилол. Двата хирокси-карбазол метаболита са 30 до 80 пъти по-мощни антиоксиданти от карведилол.

Фармакокинетичните проучвания при хората са показали, че оксидативния метаболизъм на карведилол е стереоселективен. Резултатите от *in vitro* проучване 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 метаболитатори 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.

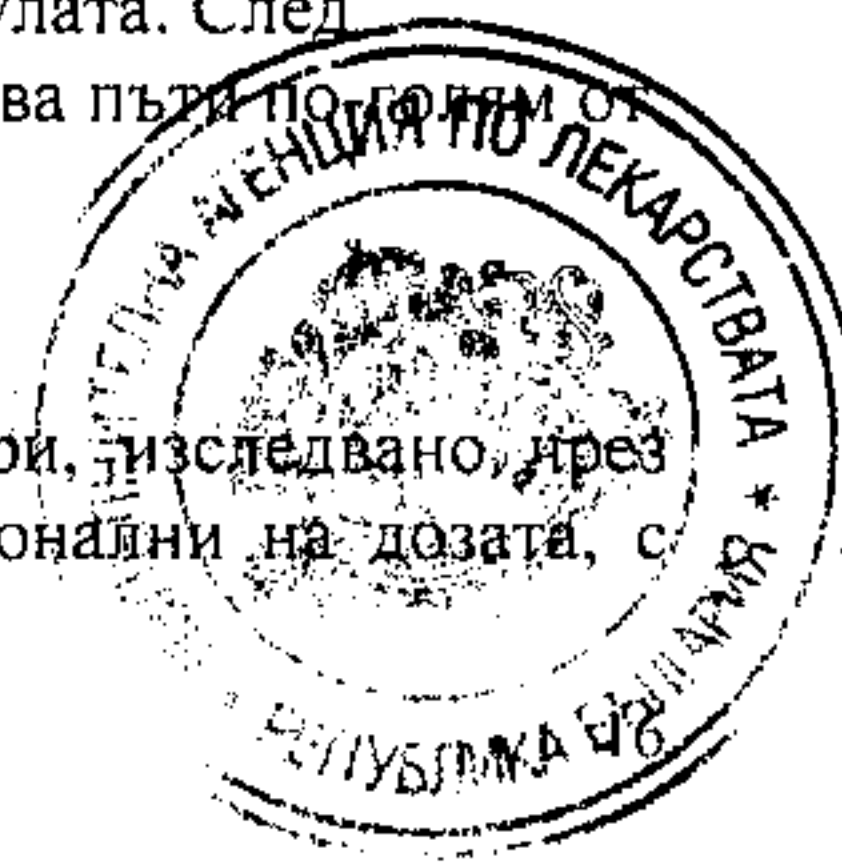
Тази оценка се подкрепя и от наблюденията, че разликите във фармакокинетичните характеристики, дължащи се на полиморфизма на CYP2D6, не са имали значими ефекти върху фармакодинамичния отговор при здрави доброволци и че няма връзка между генотипа или фенотипа на CYP2D6 и дозата на карведилол или честотата на нежеланите лекарствени реакции при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Елиминиране

След единична, перорално приета 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 е около 2,5 часа. Времето на полуживот на карведилол при прием на капсули от 50 mg, наблюдавано при същите лица, е 6,5 часа и съответства на полупериода на абсорбция от капсулата. След перорално приложение общият клирънс на S-карведилол е приблизително два пъти по-голям от този на R-карведилол.

Фармакокинетична/фармакодинамична връзка(и)

Установено е, че свързването на карведилол с адренергичните рецептори, изследвано, през радиорецепторен анализ и неговата енантиомерна кинетика са пропорционални на дозата, с



цялостна гладка линейна зависимост между отговора на лечението, измерен чрез ергометрично повишаване на сърдечната честота и log- трансформирана доза, log-трансформирани концентрации на заетост на S-енантиомер и бета₁-адренергичен рецептор. Подобно на други бета-блокери, има времева разлика между експозицията на лекарството и фармакодинамичното действие, тъй като максималният ефект върху сърдечната честота и кръвното налягане се постига по-късно от максималната плазмена концентрация. Установено е, че метаболитните разлики, причинени от различни генотипове на CYP2D6, водят до значителни фармакокинетични вариации, но нямат ефект върху сърдечната честота, кръвното налягане или нежеланите реакции, вероятно поради компенсацията от активни метаболити и цялостно плоската връзка концентрация-ефект. Като цяло отношението доза-ефект и кинетично-динамичните взаиморъзки на карведилол се определят от сложни взаимодействия между енантоспецифичната кинетика и динамика, свързване с протеини и участие на активни метаболити, както е посочено по-горе в този раздел.

Фармакокинетика при специални популации

Бъбречно увреждане

При дългосрочно лечение с карведилол бъбречната перфузия не е повлияна и гломерулната филтрация също остава непроменена.

Плазмените AUC нива, елиминационният полуживот и максималната плазмена концентрация (C_{max}) не се променят в значителна степен при пациенти с хипертония и бъбречна недостатъчност. При последните елиминирането на карведилол чрез бъбреците е намалено, но фармако-кинетичните му параметри показват само малки промени.

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

Чернодробно увреждане

При тежки чернодробни увреждания бионаличността на карведилол е увеличена в голяма степен (до 80%) поради намаления „first-pass“ ефект. При чернодробна цироза бионаличността му е 4 пъти по-висока, а пиковата му плазмената концентрация е 5 пъти по-висока от тази при пациенти с неувредена чернодробна функция. Следователно приложението на лекарството при тежка чернодробна недостатъчност е противопоказано (вж. точки 4.2 и 4.3).

Сърдечна недостатъчност

В проучване при 24 японски пациенти 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.

Старческа възраст

При пациенти с хипертония фармакокинетиката на карведилол не се променя от възрастта.

Педиатрична популация

Има ограничени фармакокинетични данни при пациенти под 18 години. Педиатрично проучване е показало, че адаптираният спрямо теглото клирънс е значително по-голям при децата в сравнение с възрастните.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност

В проучвания за канцерогенност, проведени при плъхове и мишки, с приложени дози от 10 mg/kg/ден и 200 mg/kg/ден, съответно (38 до 100 пъти максималната препоръчвана доза при човек (MRHD)), карведилол няма карциногенен ефект.

Мутагенност



In vitro и in vivo опити при бозайници и не-бозайници не показват данни за мутагенност на карведилол.

Фертилитет

Приемането на токсични дози карведилол от възрастни женски плъхове (≥ 200 mg/kg, 100 пъти по-високи от MRHD) е причинило увреждане на фертилността (нарушено чифтосване, по-малко жълти тела и по-малко зародиши).

Тератогенност

Изследванията при животни не са показали данни, че карведилол има каквито и да било тератогенни ефекти. Дози >60 mg/kg (>30 пъти MRHD) са причинили закъснения във физическия растеж/развитие на потомството. Наблюдавана е ембриотоксичност (повишаване на смъртните случаи след имплантация) при плъхове и зайци при дози от 200 mg/kg и 75 mg/kg, съответно (38 до 100 пъти MRHD), но малформации при тях не са наблюдавани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Талитон 6,25 mg: Хинолиново жълто (E 104), магнезиев стеарат, повидон, силициев диоксид колоиден безводен, захароза, кросповидон, лактоза монохидрат.

Талитон 12,5 mg: Сънсет жълто (E 110), магнезиев стеарат, повидон, силициев диоксид колоиден безводен, захароза, кросповидон, лактоза монохидрат.

Талитон 25 mg: магнезиев стеарат, повидон, силициев диоксид колоиден безводен, захароза, кросповидон, лактоза монохидрат.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

30 или 60 таблетки в OPA/Al/PVC//алуминиев блистер, поставени в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

Режим на отпускане: По лекарско предписание.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Талитон 6,25 mg таблетки: Рег. №: 20040249
Талитон 12,5 mg таблетки: Рег. №: 20040250
Талитон 25 mg таблетки: Рег. №: 20040251

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

Дата на първа регистрация: 25 май 2004 г.
Дата на последно подновяване: 09.06.2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май, 2024 г.

