

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Разрешение №	20060435
Датум на издаване	03.12.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Карведигамма 12,5 mg филмирани таблетки
Carvedigamma 12,5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа:
Активно вещество: 12,5 mg карведилол (*Carvedilol*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: Лактоза
47,5 mg лактоза/ таблетка

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Карведигамма 12,5 mg филмирани таблетки са бели, овални, с видима делителна черта от двете страни на таблетката и вдълбана маркировка "12,5" от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Есенциална хипертония

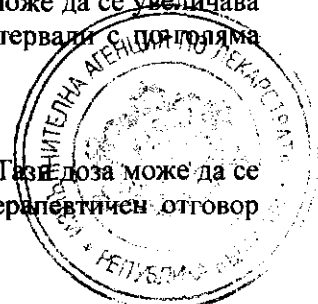
Карведилолът може да се използва за лечение на хипертония самостоятелно, или в комбинация с други антихипертензивни лекарствени продукти и по-специално с тиазидни диуретици. Препоръчва се еднократно дневно дозиране, като препоръчителната максимална еднократна доза е 25 mg, а препоръчителната максимална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

Възрастни:

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

Пациенти в старческа възраст:

Препоръчителната начална доза при хипертония е 12,5 mg веднъж дневно. Тази доза може да се окаже достатъчна и за понатъшното лечение. При незадоволителен терапевтичен отговор



дозата може да се увеличава постепенно на интервали с продължителност от две седмици или на интервали с по-голяма продължителност.

Хронична, стабилна ангина пекторис

Възрастни:

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

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

Пациенти в старческа възраст:

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

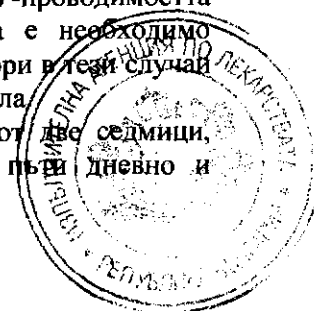
Сърдечна недостатъчност

Лечение на средно тежка до тежка сърдечна недостатъчност в допълнение към конвенционалната базисна терапия с диуретици, АСЕ-инхибитори, дигиталисови продукти и/или вазодилататори. Пациентът трябва да е клинично стабилен (без изменения в клас по NYHA, без хоспитализация по причина на сърдечна недостатъчност) и базисната терапия трябва да е започнала най-малко 4 седмици преди началото на това лечение. Освен това пациентът трябва да е с намалена левокамерна фракция на изтласкване, сърдечната честота трябва да възлиза на >50 удара в минута, а систоличното кръвно налягане да е >85 mm Hg (вж. т. 4.3. "Противопоказания"). Началната доза е 3,125 mg два пъти дневно в продължение на две седмици. В случай, че се понася добре от пациента, дозата на карведилол може да се повишава през двуседмични интервали или интервали с по-голяма продължителност на два пъти дневно по 6,25 mg, след това на два пъти дневно по 12,5 mg и след това два пъти дневно по 25 mg. Препоръчва се дозата да бъде повишавана до най-високите нива, толерирани от пациента.

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

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

В начало на терапията или в резултат от повишаване на дозировката, може да се появи преходно влошаване симптомите на сърдечна недостатъчност, особено при пациенти с тежка форма на сърдечна недостатъчност и/или високодозирана диуретична терапия. Това обикновено не изисква прекъсване на лечението, но дозата не трябва да се повишава. В началото на лечението или при повишаване на дозата, пациентът трябва да бъде наблюдаван от интернист или кардиолог. Преди всяко повишение на дозата трябва да се извършва преглед, с оглед откриване на потенциални симптоми на влошаване на сърдечната недостатъчност, или симптоми на прекомерна вазодилатация (напр. проверка на: бъбречната функция, телесното тегло, кръвното налягане, сърдечната честота и сърдечния ритъм). Влошаване по отношение на сърдечната недостатъчност или задръжката на течности се лекуват чрез повишаване на дозата диуретик; дозата на карведилола не трябва да се повишава, докато не се стабилизира клиничното състояние на пациента. При брадикардия или забавяне на AV-проводимостта трябва първо да се проследи плазменото ниво на дигоксина. Понякога е необходимо намаляване дозата на карведилола, или временно прекъсване на лечението. Дори в тези случаи е възможно да бъде успешно продължено адаптирането на дозата на карведилола. В случай, че терапията с карведилол е прекъсната за интервал по-дълъг от две седмици, провеждането ѝ трябва да бъде възстановено с доза от 3,125 mg два пъти дневно и



повишаването на дозата да се извършва постепенно, в съответствие с гореописаните препоръки.

Бъбречна недостатъчност

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

Средно тежко нарушение на чернодробната функция

Може да е необходимо адаптиране на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на карведилол при деца под 18 години не са установени.

Пациенти в старческа възраст

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

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

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

- Нестабилна/ декомпенсирана сърдечна недостатъчност изискваща интравенозно инотропно поддържане;
- Клинично изразена чернодробната дисфункция;
- Анамнеза на бронхоспазм или бронхиална астма;
- AV-блок от II или III степен (освен ако не е поставен постоянен пейсмейкър);
- Тежка брадикардия (<50 удара/ минута);
- Кардиогенен шок;
- Синдром на болния синусовия възел (включително синусатриален блок);
- Тежка хипотония (систолично кръвно налягане под 85 mm Hg);
- 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 и 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 възстановяване 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 с карведилол. Карведилол трябва да се прилага внимателно в комбинация с дигиталисови гликозиди, тъй като двете лекарства могат да забавят AV-проводимостта (вж. точка 4.5)

Бъбречна функция при застойна сърдечна недостатъчност: При пациенти със сърдечна недостатъчност и с понижено кръвно налягане (систолично <100 mm Hg), ИБС и



генерализирана атеросклероза и/или есенциална бъбречна недостатъчност, под влияние на терапията с карведилол се наблюдава обратимо влошаване на бъбречната функция.

Левокамерна дисфункция след остър миокарден инфаркт: Преди започване на лечението с карведилол пациентът трябва да бъде клинично стабилен и да е приел АСЕ-инхибитор поне през последните 48-часа, а дозата на АСЕ-инхибитора да е била стабилна поне през последните 24-часа.

Хронична обструктивна белодробна болест: При пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) с бронхоспастична компонента, които не подлежат на орална или инхалаторна медикация, не трябва да се прилага карведилол, освен ако се прецени, че ползата надвишава потенциалните рискове от употребата му.

При пациенти със склонност към бронхоспастични реакции може да се прояви респираторен дистрес като резултат от възможно засилване на съпротивлението на дихателните пътища. Ако при тези пациенти се прилага карведилол, те трябва да бъдат наблюдавани внимателно в началото на терапията, както и по време на адаптиране на дозировката. Дозата карведилол трябва да се намали, ако по време на лечението пациентът демонстрира признаци на бронхообструкция.

Диабет: Трябва да се внимава, когато се прилага карведилол при пациенти със захарен диабет, тъй като ранните признаци и симптоми на остра хипогликемия може да бъдат маскирани и смекчени. При пациенти, които страдат едновременно от диабет и сърдечна недостатъчност, прилагането на карведилол може временно да се свърже с влошаване на стойностите на кръвната захар.

Периферно съдово заболяване: Карведилол трябва да се прилага внимателно при пациенти с периферно съдово заболяване, тъй като бета-блокери могат да отключат или да влошат симптоми на артериална недостатъчност.

Феномен на Рейно: Карведилол трябва да се използва внимателно при пациенти, страдащи от периферни циркулаторни нарушения (например, феномен на Рейно), тъй като може да се наблюдава обостряне на симптомите.

Тиреотоксикоза: Карведилол може да маскира симптомите и признаците на тиреотоксикоза.

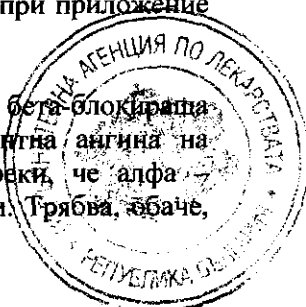
Анестезия и големи операции: Трябва да се внимава при пациенти, подложени на общи хирургични интервенции, поради синергичните, отрицателни инотропни ефекти на карведилол и анестетичите.

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

Едновременна употреба с калциеви антагонисти: При едновременно прилагане на карведилол и калциеви антагонисти, като верапамил и дилтиазем, или с други антиаритмични лекарствени продукти, особено амиодарон, трябва да се следят кръвното налягане и ЕКГ на пациента.

Феохромоцитом: При пациенти с феохромоцитом преди приложението на каквото и да е бета-блокиращо средство трябва да се започне лечение с алфа-блокери. Въпреки, че карведилол притежава както алфа-, така и бета-блокиращи фармакологични активности, няма опит с неговото приложение при това състояние. Поради това трябва да се внимава при приложение на карведилол при пациенти с феохромоцитом.

Вариантна ангина на Принцметал: Лекарства, притежаващи неселективна бета-блокираща активност, може да предизвикат болка в гърдите при пациенти с вариантна ангина на Принцметал. 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 при пациенти с подозрение за вариантна ангина на Принцметал.

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

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

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.

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

Лабилна и вторична хипертония: Тъй като се разполага само с ограничени клинични данни, карведилол не трябва да се прилага при пациенти с лабилна или вторична хипертония.

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

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

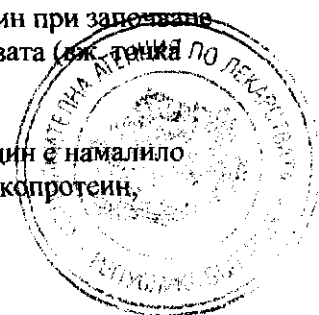
Фармакокинетични взаимодействия

Карведилол е субстрат и инхибитор на Р-гликопротеина. Поради това бионаличността на лекарствата, пренасяни от Р-гликопротеина може да е увеличена при едновременно приложение с карведилол. Освен това бионаличността на карведилол може да се модифицира от индуктори или инхибитори на Р-гликопротеина.

Инхибиторите, както и индукторите на CYP2D6 и CYP2C9, може да променят системния и/или предсистемния метаболизъм на карведилол стереоселективно, което води до повишени или намалени плазмени концентрации на R и S-карведилол. Някои примери, наблюдавани при пациенти или при здрави лица са дадени по-долу, но списъкът не е изчерпателен.

Дигоксин: Концентрациите на дигоксин се повишават с около 15 % и на дигитоксин с около 13 %, което е наблюдавано при пациенти с хипертония, когато дигоксин и карведилол се прилагат едновременно. Както дигоксин, така и карведилол могат да забавят AV-проводимостта. Препоръчва се засилено проследяване на плазмените концентрации на дигоксин при започване на лечение с карведилол, преустановяване на лечението или коригиране на дозата (вж. точка 4.4).

Рифампицин: В едно проучване на 12 здрави лица приложението на рифампицин е намалило плазмените нива на карведилол до 70 %, най-вероятно чрез индукция на Р-гликопротеин, довело до намаление на чревната абсорбция на карведилол.



Циклоспорин: В две проучвания при бъбречно и сърдечно трансплантирани пациенти, приемащи перорално циклоспорин е било наблюдавано увеличение на плазмените концентрации след започване на лечение с карведилол. При около 30 % от пациентите се е наложило намаление на дозата на циклоспорин, за да се поддържат концентрациите на циклоспорин в терапевтичните граници, докато при останалите пациенти не е било необходимо коригиране на дозата. При тези пациенти дозата на циклоспорин е намалена средно с около 20%. Поради широката интериндивидуална вариабилност в необходимото коригиране на дозата се препоръчва концентрациите на циклоспорин да се наблюдават внимателно след започване на терапия с карведилол, като дозата на циклоспорин се коригира съответно.

Амиодарон: При пациенти със сърдечна недостатъчност, амиодарон намлява клирънса на S-карведилол вероятно чрез инхибиране на CYP2C9. Средната плазмена концентрация на R-карведилол не се променя. Следователно съществува потенциален риск от засилена бета-блокада, предизвикана от повишение на плазмената концентрация на S-карведилол.

Флуоксетин: 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 със 77%-но увеличение на средната AUC на R(+) енантиомера. Не се отбелязва обаче разлика в нежеланите събития, артериалното налягане или сърдечната честота между терапевтичните групи.

Фармакодинамични взаимодействия

Верапамил, дилтиазем, амиодарон или други антиаритмични лекарства: В комбинация с карведилол може да се увеличи риска от нарушения на AV-проводимостта. (Вж. точка 4.4) Както при други бета-блокери, когато едновременно се прилагат и калциеви антагонисти от типа на верапамил и дилтиазем, с особено внимание трябва да се проследяват кръвното налягане и ЕКГ, тъй като е повишен рискът от нарушения на AV-проводимостта и рискът от спиране на сърдечната дейност (синергичен ефект). При едновременно прилагане на карведилол и на антиаритмични лекарствени продукти от клас I или амиодарон (перорално), пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван. Има съобщения за брадикардия, спиране на сърцето и камерно мъждене, малко след въвеждащо лечение с бета-блокери при пациенти употребяващи амиодарон. При едновременна интравенозна терапия с антиаритмични лекарствени продукти от клас Ia или Ic има риск от спиране на сърдечната дейност.

Катехоламин-изчерпващи агенти: Пациенти, които приемат едновременно продукти с бета-блокиращи свойства и лекарство с изчерпващо катехоламините действие (напр. резерпин, гуанетидин, метилдопа, гуанфацин и инхибитори на моноаминооксидазата (с изключение на MAO-B инхибитори), трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на хипотония и/или тежка брадикардия.

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

Калциеви антагонисти (вж. точка 4.4): Наблюдавани са отделни случаи на нарушения на проводимостта (рядко компрометиране на хемодинамичната функция), когато карведилол и дилтиазем се прилагат едновременно. Както и при другите лекарства с бета-блокираща активност се препоръчва да се проследяват ЕКГ и артериалното налягане, ако карведилол трябва да се прилага перорално с калциеви антагонисти.

Прилагането на дихидропиридинови и карведилол трябва да се проследява с особено внимание, тъй като са докладвани съобщения за спиране на сърдечната дейност и тежка хипотония.

Нитрати: Засилено хипотензивно действие.

Антихипертензивни лекарствени средства: Както и при другите средства с бета-блокираща активност карведилолът може да потенцира ефекта на други, едновременно прилагани



антихипертензивни средства (напр. алфа1-рецепторни антагонисти), както и на лекарствени средства с антихипертензивни странични действия, като напр. барбитурати, фенотиазини, трициклични антидепресанти, вазодилататори и алкохол.

Инсулин или перорални хипогликемични средства: Лекарствените продукти с бета-блокиращи свойства може да засилят глюкозопонижаващия ефект на инсулин и на пероралните хипогликемични средства. Признаците на хипогликемия могат да бъдат маскирани и смекчени (особено тахикардия). Поради това при при диабетици се препоръчва редовното наблюдение на нивото на кръвната захар.

Клонидин: Едновременното приложение на клонидин с лекарства с бета-блокиращи свойства може да потенцира ефектите на понижаване на артериалното налягане и сърдечната честота. Когато комбинирано лечение с карведилол и клонидин трябва да се преустанови, карведилолът трябва да бъде спрял няколко дни преди постепенното намаляване дозата на клонидин.

Анестезиращи средства:

При анестезия трябва да се внимава за потенциални негативни инотропни и хипотензивни взаимодействия между карведилола и анестетика. Препоръчва се внимателно проследяване на жизнените признаци (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства, естрогени и кортикостероиди:

Антихипертензивното действие на карведилол се намалява поради задръжка на вода и натрий.

Симпатикомиметици с алфа-миметично и бета-миметично действие: Риск от хипертония и тежка брадикардия.

Ерготамин: Засилва вазоконстрикцията.

Бронходилатори бета-агонисти: Некардиоселективните бета-блокери антагонизират бронходилатиращия ефект на бронходилаторите бета-агонисти. Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите.

Невромускулни релаксанти: За дълбочава се нервно-мускулния блок.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността, ембрионалното/ феталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж.точка 5.3). Потенциалният риск при хората не е известен.

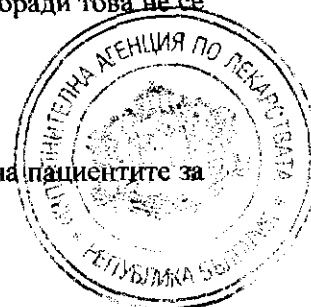
Бета-блокерите намаляват плацентната перфузия. В следствие на това може да настъпи интраутеринна смърт на плода, или да се предизвика преждевременно раждане. Освен това на плода, както и на новороденото може да се окажат вредни въздействия (особено хипогликемия, брадикардия, дихателна депресия и хипотермия). Съществува повишен риск от сърдечни и белодробни усложнения в неонаталния и постнаталния период. Няма неоспорими данни за тератогенни ефекти на карведилол от проучванията при животни (вж. също точка 5.3).

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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



Поради индивидуално вариращите реакции (например замайване, умора) способността за шофиране, работа с машини или работа без стабилна опора може да бъде увредена. Това се отнася особено при започването на лечението, след увеличение на дозировката, при промяна на лекарствените продукти и при комбинация с алкохол

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а) Обобщение на профила на безопасност

Честотата на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) не зависи от дозата с изключение на замайването, нарушенията в зрението и брадикардията.

б) Табличен списък на нежеланите реакции

Рискът от възникване на повечето нежелани реакции, които се свързват с карведилол, е сходен при всички показания. Изключенията са посочени в подточка в).

Според тяхната честота нежеланите лекарствени реакции се определят, като следва:

Много чести ($\geq 1/10$);
Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);
Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$);
Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$);
Много редки ($< 1/10\,000$);

Инфекции и инфестации

Чести: Бронхит, пневмония, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция 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: Повишаване на теллото, хиперхолестеролия, влошаване на контрола на глюкозата в кръвта при пациенти с предшестваш захарен диабет (хипергликемия, хипогликемия).

Психиатрични нарушения

Чести: Депресия, потиснато настроение
Нечести: Нарушения на съня

Нарушения на нервната система

Много чести: Замайване, главоболие
Нечести: Пресинкоп, синкоп, парестезия

Нарушения на очите

Чести: Нарушено зрение, намалено слъзоотделяне (сухо око), очно дразнене

Сърдечни нарушения

Много чести: Сърдечна недостатъчност
Чести: Брадикардия, едем, хиперволемия, претоварване с течности
Нечести: Атриовентрикуларен блок, стенокардия



Съдови нарушения

Много чести: Хипотония

Чести: Ортостатична хипотония, нарушения на периферното кръвообращение (студени крайници, периферно съдово заболяване, обостряне на интермитентно накуцване и феномен на Рейно)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: диспнея, белодробен оток, астма при предразположени пациенти

Редки: Запушен нос

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка

Хепатобилиарни нарушения

Много чести: Повишение на аланин аминокислотна трансфераза (ALT), аспартат аминокислотна трансфераза (AST) и гама-глутамил трансфераза (GGT)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Кожни реакции (например алергична екзантема, дерматит, уртикария, сърбеж, псориазични кожни лезии и лезии, подобни на *lichen planus*), алопеция

Много редки: Тежки кожни нежелани реакции (напр. Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, Токсична епидермална некролиза).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Болки в крайниците

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: Бъбречна недостатъчност и отклонения в бъбречната функция при пациенти с дифузно съдово заболяване и/или увредена бъбречна функция, смущения в микцията.

Много редки: Инконтиненция на урината при жени

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: Нарушена еректилна функция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Астения (умора)

Чести: Болка

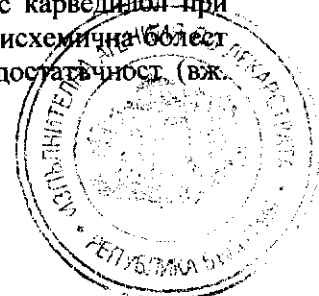
(в) Описание на избрани нежелани реакции

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 задръжка на течности (вж. точка 4.4).

Сърдечната недостатъчност е често съобщавано нежелано събитие както при пациентите, лекувани с плацебо, така и при тези с карведилол (14,5% и съответно 15,4 % 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 заболяване и/или съпътстваща бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).



Като клас, бета-адренергичните рецепторни блокери може да предизвикат манифестиране на латентен диабет, влошаване на манифестен диабет и инхибиране на контрарегулацията на кръвната глюкоза.

Карведилол може да причини инконтиненция на урината при жени, която отзвучава при преустановяване на лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

В случай на предозиране, може да се очаква тежка хипотония, брадикардия, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и сърдечен арест. Допълнително могат да се появят затруднения в дишането, бронхоспазми, повръщане, нарушено съзнание и генерализирани гърчове.

Лечение

Освен общото поддържащо лечение, трябва да се проследяват и –коригират виталните показатели, ако е необходимо, в условията на интензивно отделение. Могат да се проведат следните поддържащи мерки:

При наличие на прекомерна брадикардия може да се даде атропин интравенозно, докато за поддържане на вентрикуларната функция се препоръчва интравенозно прилагане на глюкагон или симпатикомиметици (добутамин, изопреналин). Ако е необходим положителен инотропен ефект, трябва да се имат предвид инхибитори на фосфодиестеразата (PDE). Ако в профила на интоксикация доминира периферната вазодилатация, тогава трябва да се прилагат норфенипин или норадреналин, като непрекъснато се проследява кръвообращението. Може да се наложи лечение с пейс-мейкър в случай на лекарство-резистентна брадикардия.

При бронхоспазм трябва да се прилагат бета-симпатикомиметици (под формата на аерозол и интравенозно) или аминофилин може да се прилага интравенозно чрез бавна инжекция или инфузия. В случай на гърчове се препоръчва бавно интравенозно инжектиране на диазепам или клоназепам.

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

В случаи на остро предозиране със симптоми на шок описаното поддържащо лечение трябва да продължи достатъчно дълго, тоест докато състоянието на пациента се стабилизира, тъй като може да се очаква продължителен елиминационен полуживот и преразпределение на карведилол от по-дълбоките компартименти. .

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Карведилол е вазодилаторен неселективен бета-блокатор, който намалява периферното съдово съпротивление чрез селективна алфа1-рецепторна блокада и потиска ренин-ангиотензиновата-



система чрез неселективна бета-блокада. Плазмената ренинова активност е намалена, много рядко настъпва задръжка на течности.

Карведилолът не притежава вътрешна симпатикомиметична активност (ISA). Той има мембраностабилизиращи свойства като пропранолола.

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

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

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

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

Карведилол не оказва негативно влияние върху серумното ниво на липидите или върху електролитите. Съотношението HDL (*high-density lipoproteine*) и LDL (*low-density lipoproteine*) остава нормално.

5.2 Фармакокинетични свойства

Общо описание

Абсорбция

Абсолютната бионаличност след орално поемане на карведилол е около 25%. Максималната плазмена концентрация се достига около 1 час след приема. Съществува линейна зависимост между дозата и плазмената концентрация. При пациенти с бавно хидроксилиране на дебризоквин, плазмените концентрации на карведилол се увеличават до 2-3 пъти в сравнение с пациентите с бърз метаболизъм на дебризоквин. Бионаличността не се променя при едновременно поемане на храна, по-бавно се достига само максималното плазмено ниво.

Разпределение

Карведилолът е силно липофилно съединение. Той се свързва с около 98-99 % от плазмените протеини. Обемът на разпределение е около 2 l/kg.

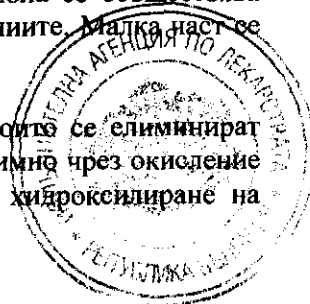
Биотрансформация

First-pass-ефектът след орален прием е в стойности около 60 - 75 %.

Елиминиране

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

Карведилолът се разгражда в голяма степен до различни метаболити, които се елиминират главно чрез жлъчката. Карведилолът се метаболизира в черния дроб предимно чрез окисление на ароматния пръстен и глюкурониране. Посредством деметилиране и хидроксилиране на



феноловия пръстен се получават три активни метаболита с бета-блокерно действие. В сравнение с карведилол тези три активни метаболита имат слабо вазодилатиращо действие. В предклинични изследвания е доказано, че 4'-хидроксифеноловият метаболит има 13 пъти по силен бетаблокиращ ефект от карведилол, но концентрациите на метаболити в човешкото тяло са 10 пъти по ниски от тези на карведилола. Два от хидроксикарбазоловите метаболита са високоактивни антиоксиданти с 30 до 80 пъти по-силно действие от карведилол.

Свойства при пациента

Фармакокинетиката на карведилол се повлиява от възрастта: плазмените нива на карведилола при пациенти в напреднала възраст са с 50 % по-високи отколкото при млади пациенти. В едно изследване на пациенти с чернодробна цироза е установена 4 пъти по-висока бионаличност, 5 пъти по-висока плазмена концентрация и 3 пъти по-високи стойности на обема на разпределение на карведилол отколкото при здрави пациенти. При някои хипертоници с умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 20-30 ml/min) или тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <20 ml/min) е било наблюдавано покачване на плазмената концентрация на карведилол с около 40-50 % в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. При това резултатите са били с висока вариабилност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследвания върху плъхове и мишки, в дози от 75 mg/kg и 200 mg/kg (38-100 пъти повече от дневната максимална човешка доза) не са показали карциногенен потенциал на карведилол.

In vitro- или *in vivo*- изследвания при бозайници и други животни не са доказали мутагенен потенциал на карведилол.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Кросповидон

Повидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хидроксипропилметил целулоза

Титанов диоксид (E 171)

Триетил цитрат

Макрогол

Полидекстроза

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност



3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

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

Да се съхранява под 30 °C!

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (PVC/Alu)

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Flugfeld-Allee 24

71034 Böblingen

Германия

тел.: 07031/6204-0

факс: 07031/6204-31

имейл: info@woerwagpharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060435

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

Дата на първо разрешаване: 15 Август 2006 г.

Дата на последно подновяване: 5 Декември 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2021

