ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20030261/62/63
BG/MA/MP-49022-4

10-12-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Карведил 6,25 mg таблетки
Карведил 12,5 mg таблетки
Карведил 25 mg таблетки

Carvedil 6,25 mg tablets
Carvedil 12,5 mg tablets
Carvedil 25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Карведил 6,25 mg таблетки: Всяка таблетка съдържа 6,25 mg карведилол.
Помощни вещества с известно действие: Всяка таблетка съдържа 72,25 mg лактоза монохидрат и 5 mg захароза.

Карведил 12,5 mg таблетки: Всяка таблетка съдържа 12,5 mg карведилол.
Помощни вещества с известно действие: Всяка таблетка съдържа 144,50 mg лактоза монохидрат и 10 mg захароза.

Карведил 25 mg таблетки: Всяка таблетка съдържа 25 mg карведилол.
Помощни вещества с известно действие: Всяка таблетка съдържа 85 mg лактоза монохидрат и 60 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.
Карведил 6,25 mg: Кръгли, леко изпъкнали, бели таблетки, с една делителна черта и знак S2 на срещуположната страна.
Таблетката може да бъде разделена на равни дози

Карведил 12,5 mg: Кръгли, леко изпъкнали, бели таблетки с една делителна черта и знак S3 на срещуположната страна.
Таблетката може да бъде разделена на равни дози

Карведил 25 mg: Кръгли, леко изпъкнали, бели таблетки, с една делителна черта.
Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Есенциална хипертония
- Хронична стабилна стенокардия
- Допълнителна терапия на умерено изразена до тежка хронична сърдечна недостатъчност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.2 Дозировка и начин на приложение

Карведил е наличен в три концентрации: таблетки от 6,25 mg, 12,5 mg и 25 mg.

Есенциална хипертония
Карведилол може да бъде използван за лечение на хипертония самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства, особено с тиазидни диуретици. Препоръчва се дозиране веднъж на ден, като препоръчителната максимална еднократна доза е 25 mg, а препоръчителната максимална дневна доза е 50 mg.

Възрастни
Препоръчва се първоначална доза от 12,5 mg веднъж дневно през първите два дни. След това лечението може да се продължи с доза от 25 mg/дневно. При необходимост дозата може да бъде повишавана постепенно през интервал от две или повече седмици.

Пациенти в старческа възраст
Препоръчителната първоначална доза при хипертония е 12,5 mg веднъж дневно, която също така може да се окаже достатъчна при по-нататъшно лечение. Ако обаче няма адекватен клиничен отговор при тази доза, дозата може да бъде повишавана през интервали от две или повече седмици.

Хронична стабилна стенокардия
Препоръчва се режим на дозиране два пъти дневно.

Възрастни
Препоръчва се първоначална доза от 12,5 mg два пъти дневно през първите два дни. След това дозата постепенно се повишава на 25 mg два пъти дневно. Ако е необходимо, дозата може да бъде повишавана постепенно на интервали от две или повече седмици до достигане на препоръчваната максимална доза от 100 mg дневно, разделена в два приема.

Пациенти в старческа възраст
Препоръчва се първоначалната доза през първите два дни да е 12,5 mg два пъти дневно. След това терапията продължава с доза от 25 mg два пъти дневно, която е максималната препоръчителна дневна доза.

Сърдечна недостатъчност
Карведилол се прилага при умерено изразена до тежка сърдечна недостатъчност в допълнение към конвенционалната основна терапия с диуретици, АСЕ инхибитори/ангиотензин рецепторни антагонисти, дигиталис и/или вазодилататори.
Пациентът трябва да бъде клинично стабилизиран (без промени в класификацията по NYHA и да не е хоспитализиран поради сърдечна недостатъчност), като основната терапия трябва да бъде стабилизирана за поне четири седмици преди терапията. В допълнение, пациентът трябва да има намалена левокамерна фракция на изтласкване и сърдечната честота трябва да бъде > 50 удара/мин. и систоличното кръвно налягане > 85 mmHg (виж точка 4.3).

Първоначалната доза е 3,125 mg два пъти дневно за две седмици. Ако тази доза се понася добре от пациента, тя може да бъде повишена бавно и постепенно през интервал не по-малък от 2 седмици до 6,25 mg два пъти дневно, после до 12,5 mg два пъти дневно и накрая до 25 mg два пъти дневно. Дозата се повишава до максимално поносима доза.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Препоръчваната максимална доза при пациенти с тегло под 85 кг е 25 mg 2 пъти дневно, а при пациенти над 85 кг – 50 mg 2 пъти дневно, при условие, че сърдечната недостатъчност не е тежка. Повишаването на дозата до 50 mg 2 пъти дневно трябва да е бавно и постепенно и да се извършва под строг лекарски контрол.
Временно влошаване на симптомите на сърдечната недостатъчност може да се наблюдава в началото на терапията или при повишаване на дозата, особено при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност и/или терапия с високи дози диуретици. Обикновено, това не е причина за спиране на терапията, но дозата не трябва да се повишава повече. Пациентът трябва да бъде мониториран от лекар/кардиолог за 2 часа след началото на терапията или повишаването на дозата. Преди всяко повишаване на дозата, трябва да се извършва лекарски преглед за потенциални симптоми на влошена сърдечна недостатъчност или за симптоми на тежка вазодилатация (като ренална функция, телесно тегло, кръвно налягане, сърдечна честота и ритъм). Влошаването на сърдечната недостатъчност или задържането на течности се третира с повишаване на дозата на диуретика и дозата на карведилол не трябва да се повишава до стабилизирането на пациента. При поява на брадикардия или в случаите на удължаване на AV проводимостта, на първо място трябва да се мониторират нивата на дигоксин. Рядко може да се наложи да се намали дозата на карведилол или временно да се спре терапията. Дори и при тези пациенти внимателното титриране на дозата на карведилол може успешно да продължи.
Бъбречната функция, тромбоцитите и глюкозата (в случай на захарен диабет тип I или тип II) трябва да се мониторират редовно по време на титриране на дозата. След окончателното титриране на дозата, честотата на мониториране може намалена.
Ако терапията с карведилол е била спряна за повече от две седмици, възстановяването на терапията трябва да започне отново с доза 3,125 mg 2 пъти дневно и постепенно да бъде повишавана според по-горе упоменатите препоръки.

Бъбречна недостатъчност
Дозата трябва да се определи за всеки пациент индивидуално, но според фармакокинетичните параметри, не се налага промяна в дозата на карведилол при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Средно тежко нарушение на чернодробната функция
Може да се наложи коригиране на дозата.

Деца и подрастващи (< 18 години)
Няма достатъчно данни за ефикасността и безопасността на карведилол.

Пациенти в старческа възраст
Пациентите в старческа възраст може да са по-чувствителни към ефектите на карведилол и трябва да бъдат проследявани внимателно.

Както и при другите бета-блокери и особено при пациенти с коронарни заболявания, спирането на карведилол трябва да стане постепенно (виж точка 4.4).

Начин на приложение
Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество вода. Не е задължително таблетките да се приемат с храна. Но на пациентите със сърдечна недостатъчност, се препоръчва да приемат карведилол с храната, за да се забави абсорбцията и да се намали риска от ортостатична хипотония.

4.3 Противопоказания

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- Свръхчувствителност към карведилол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Нестабилна/декомпенсирана сърдечна недостатъчност, сърдечна недостатъчност IV -ти функционален клас по NYHA , изискваща интравенозно инотропно лечение
- Хронично обструктивно белодробно заболяване (виж точка 4.4).
- Тежка чернодробна недостатъчност
- Анамнеза за бронхоспазъм или бронхиална астма
- AV блок степен II или III (освен ако не е поставен пейсмейкър).
- Тежка брадикардия (< 50 удара/минута)
- Синдром на болния синусов възел (включително сино-атриален блок)
- Кардиогенен шок
- Тежка хипотония (систолично кръвно налягане под 85 mmHg)
- Ангина на Принцметал
- Нелекуван феохромоцитом
- Метаболитна ацидоза
- Тежки периферни артериални циркулаторни нарушения
- Едновременно интравенозно лечение с верапамил или дилтиазем (виж точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специално предупреждение при пациенти със сърдечна недостатъчност
При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, карведилол трябва да се приема като допълнение към терапията с диуретици, ACE инхибитори, дигиталис и/или вазодилататори. Въвеждането на терапията трябва да става под наблюдението на болничен лекар. Терапията започва само ако пациентът е стабилизиран с конвенционалната терапия за поне 4 седмици. Пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, солеви дефицит и хиповолемия, пациенти в старческа възраст или пациенти с ниско кръвно налягане трябва да бъдат мониторирани в продължение на два часа след първата доза или след повишаване на дозата, тъй като при тях може да се появи хипотония. Хипотония, вследствие на изразена вазодилатация първоначално се лекува чрез намаляване на дозата на диуретика. Ако симптомите продължават, дозата на ACE инхибитора може да бъде намалена. В началото на терапията или по време на титриране на дозата на карведилол може да се наблюдава влошаване на симптомите на сърдечна недостатъчност или задръжка на течности. При тези случаи, трябва да се повиши дозата на диуретика. Въпреки това, понякога е необходимо да се намали или спре лечението с карведилол. Дозата на карведилол не трябва да се повишава преди симптомите на влошена сърдечна недостатъчност или хипотония вследствие на вазодилатация да са контролирани.
При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, лекувани с дигиталис, карведилол трябва да се дава с внимание, тъй като дигиталис и карведилол удължават AV проводното време (виж точка 4.5).

Бъбречна функция при сърдечна недостатъчност
Обратимо влошаване на бъбречната функция е наблюдавано по време на терапия с карведилол при пациенти със сърдечна недостатъчност с ниско кръвно налягане (систолично < 100 mmHg), исхемична болест на сърцето и генерализирана атеросклероза и/или подлежаща бъбречна недостатъчност. При пациенти със сърдечна недостатъчност и тези рискови фактори, трябва да се мониторира бъбречната функция по време на титриране на дозата на карведилол. При значително влошаване на бъбречната функция, дозата на карведилол трябва да се намали или терапията да се прекрати.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Други предупреждения относно карведилол и бета – блокерите
Хронична обструктивна белодробна болест
Пациенти с хронична обструктивна белодробна болест с тенденция към бронхоспазъм, които не са лекувани с перорални или инхалационни лекарствени продукти трябва да се лекуват с карведилол само ако очакваните ползи надхвърлят възможния риск. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани в началната фаза и по време на титруването на карведилол, като дозата на карведилол трябва да бъде намалена при появата на бронхоспазъм.

Диабет
Карведилол може да маскира симптомите и признаците на остра хипогликемия.Нарушен глюкозен контрол може понякога да се наблюдава при пациенти със захарен диабет и сърдечна недостатъчност във връзка с използването на карведилол. Следователно, пациентите с диабет, които приемат карведилол трябва внимателно да бъдат наблюдавани чрез редовно изследване на кръвната глюкоза, особено по време на титриране на дозата и адаптиране на антидиабетното лечение (виж точка 4.5). Нивата на кръвната глюкоза трябва да бъдат внимателно проследявани, особено след продължително гладуване.

Тиреотоксикоза
Карведилол може да маскира симптомите на тиреотоксикоза.

Брадикардия
Карведилол може да причини брадикардия. Ако пулсът намалее до 55 удара в минута и се появят симптоми на брадикардия, дозата на карведилол трябва да се намали.

Едновременна употреба с калциеви антагонисти
Когато карведилол се използва едновременно с калциеви антагонисти като верапамил и дилтиазем или други антиаритмични средства, особено амиодарон, кръвното налягане и ЕКГ на пациента трябва да се проследяват. Едновременното интравенозно приложение трябва да се избягва.

Циметидин
Циметидин трябва да се използва едновременно с карведилол при особено внимание, тъй като ефектите на карведилол могат да се засилят (виж точка 4.5).

Контактни лещи
Пациентите, носещи контактни лещи трябва да бъдат предупреждавани за възможна редукция на секрецията на лакрималната течност.

Свръхчувствителност
С особено внимание трябва да се предписват бета блокери на пациенти с анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност, както и пациенти, подложени на десенсибилизиращо лечение, тъй като бета блокерите могат да повишат както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактичните реакции.

Псориазис
С особено внимание трябва да се предписват бета блокери на пациенти с псориазис, тъй като кожните прояви могат да се влошат.

Периферно съдово заболяване и синдром на Рейно

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Тъй като карведилол е вазодилататорен бета-блокер, по-малко вероятно е да влоши симптомите на заболяване на периферните кръвоносни съдове в сравнение с конвенционалните бета-блокери. Има оскъдни клинични данни за тази група пациенти. Същото се отнася и за пациенти със синдром на Рейно, но също е възможно влошаване на симптомите.

Феохромоцитом
При пациенти с феохромоцитом, първоначално трябва да започне терапия с алфа блокери, преди започването на терапията с който и да е бета блокер.
Въпреки, че карведилол проявява алфа и бета блокерна активност, няма достатъчно опит в лечението на това заболяване и съответно трябва да се прилага с особено внимание при тези пациенти.

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

Анестезия и големи операции
Бета блокерите намаляват риска от аритмия по време на анестезия, но трябва да се има предвид и риска от хипотония.Следователно особено внимание трябва да се обръща при използването на някои анестетици. По-нови изследвания показват ползата от бета блокерите в предотвратяването на периоперативната сърдечна заболеваемост и намаляване на случаите на сърдечно-съдови усложнения.

Синдром на отнемане
Както и останалите бета-блокери, така и карведилол не бива да се спира рязко. Това се отнася за пациенти с исхемична болест на сърцето. Лечението с карведилол трябва да се спира постепенно, в рамките на две седмици, т.е. чрез намаляване на дневната доза наполовина на всеки три дни. Ако е необходимо, може едновременно да се въведе заместителна терапия с цел предотвратяване влошаването на стенокардията.

Други предупреждения
Пациенти, за които се знае, че бавно метаболизират дебризоквин, трябва да бъдат внимателно проследявани в началото на терапията (виж точка 5.2).

Поради недостатъчен клиничен опит, каведилол не трябва да се прилага при пациенти с лабилна или вторична хипертония, ортостатична *хипотония*, остро възпалително сърдечно заболяване, хемодинамично свързано запушване на сърдечните клапи или на изходния тракт на камерите, краен стадий на периферно артериално заболяване, съпътстващо лечение с алфа $_1$-рецепторен антагонист или алфа $_2$-рецепторен агонист.

Първа степен сърдечен блок
Поради отрицателния дромотропен ефект, карведилол трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с първа степен сърдечен блок.

Помощни вещества
Лактоза

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Захароза
Този лекарствен продукт съдържа захароза.
Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябвада приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия
Карведиолол е субстрат и инхибитор на Р-гликопротеина. Поради това наличността 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 (виж точка 5.2). Някои примери, наблюдавани при пациенти или при здрави лица, са дадени по-долу, но списъкът не не изчерпателен.

Дигоксин: концентрациите на дикоксин се повишават с около 15%, когато дигоксин и карведилол се прилагат едновременно. Както дигоксин, така и карведилол могат да забавят AV-проводимостта. Препоръчва се засилено проследяване на нивата на дигоксин при започване на лечение, коригиране на дозата или преустановяване на лечението с карведилол (вижте точка 4.4).

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

Циклоспорин
Наблюдавани са увеличения на плазмените концентрации на циклоспорин след започване на лечение с карведилол в две проучвания при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация, които са получавали циклоспорин перорално. При около 30% от пациентите се е наложило намаление на дозата на циклоспорин, за да се поддържат концентрациите на циклоспорин в терапевтични 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.

Индуктори и инхибитори на чернодробния метаболизъм
Рифампицин намалява плазмените концентрации на карведилол с около 70%. Циметидин увеличава AUC с около 30%, но не предизвиква промяна на C max. Въз основа на относително слабия ефект на циметидин върху лекарствените нива на карведилол вероятността от клинично значимо взаимодействие е минимална.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Пациенти, приемащи лекарствени продукти, които индуцират ензимната система цитохром P450 (напр.рифампицин и барбитурати), или я потискат (напр. циметидин, кетоконазол, флуоксетин, халоперидол, верапамил, еритромицин) трябва да бъдат под строго наблюдение, ако същевременно приемат и карведилол, тъй като серумните концентрации на карведилол се намаляват от ензимните индуктори и се увеличават от ензимните инхибитори.

Антиаритмични лекарствени продукти
Приедновременно прилагане на карведилол и на антиаритмични препарати от клас 1 или амиодарон
(орално), 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, които са приемали амиодарон. При едновременна интравенозна терапия с антиаритмици от клас Ia или Ic има риск от сърдечна недостатъчност.

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

Флуоксетин
В едно рандомизирано кръстосано проучване при 10 пациенти със сърдечна недостатъчност едновременното приложение на флуоксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, е довело до стереоселективно инхибиране на метаболизма на карведилол с 77% -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
Инсулин или перорални хипогликемични средства
Лекарствените продукти с бета-блокиращи свойства може да засилеят глюкозопонижаващия ефект на инсулина и пероралните антидиабетни продукти. Симптомите на хипогликемия могат да бъдат маскирани или смекчени (особено тахикардия). Поради това при пациентите, приемащи инсулин или перорални хипогликемични средства, се препоръчва редовнопроследяване на нивото на кръвната захар (вижте точка 4.4).

Верапамил, дилтиазем, амиодарон и други антиаритмични средства
В комбинация с карведилол е повишен рискът от нарушения на
AV-проводимостта (вижте точка 4.4).

Антихипертензивни лекарствени продукти с централно действие и МАО-инхибитори
Едновременно лечение и резерпин, гуанетидин, метилдопа, гуанфацин и МАО-инхибитори /с изключение на МАО-В -инхибитори/, може да доведе допълнително до спад на сърдечната честота.
Препоръчва се проследяване на жизненоважните функции.

Дигоксин: При едновременно прилагане на карведилол и дигоксин на хипертоници, се наблюдава адитивно удължаване на времето на атриовентрикуларната (AV) проводимост.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Клонидин. Едновременното приложение на клонидин с лекарства с бета-блокиращи свойства може да потенциира ефектите на понижаване на артериалното налягане и сърдечната честота. Когато едновременното лечение с лекарства с бета-блокиращи свойства и клонидин трябва да се преустанови, първо трябва да се спре бета-блокиращото лекарство. След това, няколко дни по-късно терапията с клонидин може да се преустанови чрез постепенното намаляване на дозата. клонидин.

Калциеви антагонисти (вижте точка 4.4)
Наблюдавани са отделни случаи на нарушения на проводимостта (рядко с 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 от типа на верапамил и дилтиазем.

Нитрати. Засилено хипотензивно действие.

Други антихипертензивни продукти
Карведилол може да засили въздействието на други, едновременно прилагани антихипертензивни продукти (напр. алфа1-рецепторни антагонисти)..

Анестетици. При анестезия трябва да се внимава за потенциални негативни интропни и хипотензивни взаимодействия между карведилол и анестетика.Препоръчва се внимателно проследяване на жизнените признаци по време на анестезия поради синергичните, негативни, инотропни и хипотензивни ефекти на карведилол и анестетиците (вижте 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.

Мускулни релаксанти. Задълбочава на нервно-мускулния блок.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Карведилол се предписва на бременни жени, само ако потенциалната полза за майката надвишавапотенциалния риск за плода/новороденото.
Карведилол не проявява тератогенни ефекти при репродуктивни проучвания върху животни, но няма достатъчно клинични данни за безопасността му при бременни жени (виж точка 5.3).

Бета-блокерите намаляват плацентната перфузия вследствие на което 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 (хипогликемия, брадикардия, дихателна депресия и хипотермия). За новороденото съществува в постнаталния период повишен риск от кардиологични и пулмонални усложнения. Лечението трябва да се прекрати 2-3 дена преди очакваната дата на раждане.
Ако това не е възможно, то новороденото се наблюдава през първите 2-3 дена след раждането.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Кърмене
Карведилол е липофилен. От изследвания на кърмещи животни става ясно,че карведилол и неговите метаболити се екскретират в майчиното мляко, следователно майките, приемащи лекарството карведилол не бива да кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини
При установен добър терапевтичен баланс, карведилол не повлиява способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти, вниманието може да е намалено, особено при началото на терапията или промяна в нея.

4.8 Нежелани лекарствени реакции
Нежелани реакции се наблюдават предимно в началото на лечението.

Нежелани реакции при пациенти със сърдечна недостатъчност, наблюдавани при клинични проучвания:
Нежелани реакции при пациенти със сърдечна недостатъчност, наблюдавани при клинични проучвания, които не са наблюдавани при пациенти, приемали плацебо, са описани в таблицата:

	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100, <1/10)	Нечести (≥1/1000, <1/100)	Редки (≥1/10 000, <1/1000)	Много редки (<1/10 000)
Инфекции и инфестации		Бронхит, пневмония, инфекции на горните дихателни пътища, инфекции на пикочните пътища			
Нарушения на кръвта и лимфната система		анемия		тромбоцитопения	левкопения
Нарушения на имунната система					Свръхчувствителност (алергични реакции)
Нарушения на метаболизма и храненето	Увеличаване на теглото, хиперхолестеролемия, нарушен контрол на кръвната захар (хипергликемия хипогликемия) при пациенти с диаберт			.	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Психични нарушения		Депресия, промени в настроението	Нарушения на съня		
Нарушения на нервната система	Замаяност, главоболие		Пресинкоп, синкоп, парестезия		
Нарушения на очите		Нарушено виждане, Понижено сълзоотделяне (сухота в очите), очно дразнене			
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност	Брадикардия, едема, хиперволемия, задържане на течности	атриовентрикуларен блок, ангина пекторис		
Съдови нарушения	хипотония	Ортостатична хипотония, нарушения на периферното кръвообращение (студени крайници, периферна съдова болест, влошаване на интермитентно клаудикацио и синдром на Рейно)			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея, белодробен оток, астма при предразположени пациенти		Назална конгестия	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене Диария Повръщане, диспепсия,			

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

		коремна болка			
Хепатобилиарни нарушения					Повишени нива на аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и гамаглутамил трансфераза (GGT)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Кожни реакции (например алергична екзантема, дерматит, уртикария, сърбеж, псориатични кожни лезии и лезии наподобяващи lichen planus), алопеция		Тежки кожни реакции (еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в краката			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречна недостатъчност и влошаване на бъбречната функция при пациенти с дифузна съдова болест и/или съпътстваща бъбречна недостатъчност, смущения в			(незадържане на урина, особено при жени

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

		уринирането			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения	болка			

Описание на избрани нежелани лекарствени 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 (вижте точка 4.4).

Сърдечната недостатъчност е често съобщавано нежелано събитие, както при пациентите, лекувани с плацебо, така и при тези с карведилол (съответно 14,5% и 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 (виж точка 4.4).

Като клас бета-адренергичните блокери, особено могат да предизвикат манифестиране на латентен диабет,
а вече манифестиран диабет може да се влоши и контролът върху кръвната захар да бъде нарушен. По време на лечение с карведилол са възможни, но не често, леки нарушения в стойностите на глюкозата.

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.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми. При предозиране може да се предизвикат: тежка хипотония, брадикардия, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и спиране на сърдечната дейност. Допълнително могат да се появят затруднения в дишането, бронхоспазъм, повръщане, загуба на съзнание и гърчове.

*Лечение.*Освен класическите мерки, трябва да се предприеме проследяване и при необходимост корекция на жизнените параметри в звена за интензивни медицински грижи. Могат да се проведат следните поддържащи мерки:

- *Атропин:* 0,5 - 2 mg интравенозно (за овладяване на тежка брадикардия).
- *Глюкагон:* първоначално 1 - 10 mg интравенозно, след това, ако е необходимо, бавна инфузия от 2 – 5 mg/на час (за поддържане функциите на сърцето и кръвообръщението).
- *Симпатикомиметици* - в зависимост от тяхното действие и теглото на пациента: добутамин,изопреналин или адреналин.
- Ако при свръхдозиране надделява периферната вазодилатация е нобходимо да се назначи норадреналин или етилефрин. Необходимо е непрекъснато да се мониторира кръвообръщението на пациента.

Ако брадикардията не се контролира от лекарствената терапия, на пациента трябва да се постави пейсмейкър. За третиране на бронхоспазъм, на пациента трябва да се дадат бета-симпатикомиметици (инхалаторно или интравенозно, ако ефекта от инхалаторното приложение е недостатъчен) или интравенозно теофилин. Ако пациентът има гърчове, трябва да се приложи диазепам или клоназепам бавно интравенозно.

В случай на тежко предозиране, когато пациентът е в шок, поддържащото
лечение трябва да бъде продължено достатъчно дълго, понеже в този случай елиминирането и преразпределението на карведилол е по-бавно от нормалното. Продължителността на антидотната терапия зависи от тежестта на предозирането. Поддържащите мерки трябва да продължат до стабилизиране статуса на пациента.
Карведилол се свързва с плазмените протеини във висока степен. Поради това не може да бъде елиминиран чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета и алфа блокиращи средства
АТС код: C07AG02

Карведилол е вазодилататор, неселективен бета блокер с антиоксидантни свойства.
Вазодилатацията е медиирана главно от селективна алфа 1-рецепторна блокада. Вазодилатацията, предизвикана от карведилол намалява периферната резистентност и бета блокадата контролира ренин-ангиотензиновата система. Рениновата активност в плазмата е намалена и натрупването на течности е рядкост.
Карведилол няма вътрешна симпатикомиметична активност (ISA). Подобно на пропранолол притежава мембрано-стабилизиращи свойства.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Карведилол е рацемат от два стереоизомера. При експериментални модели върху животни, двата енантиомера проявяват блокерни ефекти върху алфа-адренергичните рецептори. Неселективната блокада на адренергичните бета $_1$ и бета $_2$ рецептори се дължи главно на S (-) енантиомера.
Карведилол е мощен антиоксидант и абсорбер на свободните кислородни радикали.
Антиоксидантните ефекти на карведилол и неговите метаболити са доказани при експерименти с животни in vitro и in vivo, както и при човешки клетъчни култури in vitro.
Клинични проучвания показват, че вазодилатацията и бета-блокадата, предизвикани от карведилол имат следните ефекти върху пациентите: Кръвното налягане при пациенти с хипертония намалява, но периферната резистентност не се повишава, за разлика от други лекарства с подобен бета-блокиращ ефект. Сърдечната честота намалява слабо. Бъбречната циркулация и функция не се променят и остават нормални, както и периферната циркулация, тъй че студените крайници, които са чест ефект при бета блокерите, тук се наблюдават рядко.
При продължително лечение на пациенти със стенокардия, карведилол намалява миокардната исхемия и намалява болката. Изследвания върху хемодинамиката показват, че карведилол намалява и пре- и пост натоварването на сърдечните камери. Карведилол подобрява хемодинамиката и левокамерната фракция на изтласкване при пациенти с левокамерна дисфункция или застойна сърдечна недостатъчност. Карведилол намалява смъртността и необходимостта от болнично лечение за сърдечно съдови събития при пациенти със сърдечна недостатъчност.
Карведилол не оказва неблагоприятен ефект върху профила на серумните липиди или електролитите. Съотношението HDL (липопротеини с висока плътност) към LDL (липопротеини с ниска плътност) се запазва нормално.

5.2 Фармакокинетични свойства

Общо описание
Абсолютната бионаличност след орално поемане на карведилол е около 25%.
Максималната плазмена концентрация се достига около 1 час след приема. Съществува линеарна зависимост между дозата и плазмената концентрация. При пациенти, които показват бавно хидроксилиране на дебризоквин, плазмените концентрации на карведилол се увеличават 2-3 пъти в сравнение с пациентите с бърз метаболизъм на дебризоквин. Бионаличността не се променя при едновременно поемане на храна, по-бавно се достига само максималното плазмено ниво.
Карведилол е изключително липофилно съединение. Той се свързва с около 98-99% от плазмените протеини. Обемът на разпределение е около 2 l/kg, като е по-висок при пациенти с цироза на черния дроб . First-pass-ефектът след орален прием е в стойности около 60 до 75% ; изследвания върху животни показват ентерохепатална циркулация на неметаболизираното лекарство.
Елиминационият полуживот на карведилол е от 6 до 10 часа. Плазменият
клирънс е със стойност около 590 ml/min. Елиминирането на карведилол се осъществява чрез жлъчката, а отделянето му от организма - основно чрез фекалиите. Малка част се изхвърля под формата на метаболити чрез бъбреците.
Карведилол се разгражда в голяма степен до различни метаболити, които се елиминират главно чрез жлъчката. Карведилол 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Специални популации
Фармакокинетиката на карведилол се повлиява от възрастта: плазмените нива на карведилол при пациенти в напреднала възраст са с 50 % по-високи отколкото при млади пациенти. В едно изследване на пациенти с чернодробна цироза, бионаличността на карведилол е била 4 пъти по-висока, и максималната плазмена концентрация 5 пъти по-висока, обема на разпределение 3 пъти по-висок, 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 40-55% в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. При това резултатите са били с висока вариабилност.

5.3 Предклинични данни за безопасност
Изследвания върху плъхове и мишки, в дози от 75 mg/kg и 200 mg/kg (38-100 пъти повече от дневната максимална човешка доза) не са показали карциногенен потенциал на карведилол.
In vitro- или in vivo- изследвания не са доказали мутагенен потенциал на карведилол.
При прилагането на високи дози карведилол на бременни плъхове (≥ 200 mg/kg, което е равно на ≥ 100 пъти по-висока от максималната човешка доза), са наблюдавани нежелани ефекти върху бременността и фертилитета. Забавен растеж и развитие на зародиша се наблюдава при дози от ≥ 60 mg/kg (≥ 30 пъти максимална човешка доза). Ембриотоксичност (повишена смъртност след ембрионалната имплантация) се наблюдава, но не се наблюдават деформации при плъхове или зайци при дози от 200 mg/kg и 75 mg/kg съответно (от 38 до 100 пъти максимална човешка доза).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение
Няма специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Alu/Alu блистер.

Карведил 6,25 mg таблетки:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

14, 28 и 100 таблетки.

Карведил 12,5 mg таблетки:
28, 50 и 100 таблетки.

Карведил 25 mg таблетки:
28, 50 и 100 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Stada Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18, D-61118 Bad Vilbel, Германия
Тел: +49-6101 603-0
Факс:+49-6101 603-259

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Карведил 6,25 mg таблетки: 20050261
Карведил 12,5 mg таблетки: 20050262
Карведил 25 mg таблетки: 20050263

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

04.05.2005/07.06.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2019

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *