

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Карведилол Софарма 3,125 mg таблетки
Карведилол Софарма 6,25 mg таблетки
Карведилол Софарма 12,5 mg таблетки
Карведилол Софарма 25 mg таблетки

Carvedilol Sopharma 3,125 mg tablets
Carvedilol Sopharma 6,25 mg tablets
Carvedilol Sopharma 12,5 mg tablets
Carvedilol Sopharma 25 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20080101/02/03/04
Разрешение №	39788-91, 15-11-2017
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Карведилол Софарма 3,125 съдържа карведилол 3,125 mg (carvedilol 3,125 mg)
Всяка таблетка Карведилол Софарма 6,25 съдържа карведилол 6,25 mg (carvedilol 6,25 mg)
Всяка таблетка Карведилол Софарма 12,5 съдържа карведилол 12,5 mg (carvedilol 12,5 mg)
Всяка таблетка Карведилол Софарма 25 съдържа карведилол 25 mg (carvedilol 25 mg)

За пълния списък на помощните вещества вижте т. 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Карведилол Софарма 3,125 mg са кремави, кръгли, необвити, двойноизпъкнали, гладки от двете страни таблетки.
Карведилол Софарма 6,25 mg са кремави, кръгли, необвити, двойноизпъкнали, гладки от двете страни таблетки.
Карведилол Софарма 12,5 mg са кремави, кръгли, необвити, двойноизпъкнали, гладки от двете страни таблетки.
Карведилол Софарма 25 mg са кремави, кръгли, необвити, двойноизпъкнали, гладки от двете страни таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Карведилол Софарма е показан за лечение на лека, умерена и тежка хронична сърдечна недостатъчност като допълнение към стандартната терапия, напр. диуретици, дигоксин и АСЕ инхибитори при пациенти с еуволемия.

- Хипертония

Карведилол Софарма е показан за самостоятелно или комбинирано лечение на хипертония.



- Стенокардия

Карведилол Софарма е показан за профилактично лечение на стабилна стенокардия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Таблетките се приемат с достатъчно количество течност. При пациенти с ХСН таблетките трябва да се приемат с храна и течност.

- Хронична сърдечна недостатъчност

Лечението с Карведилол Софарма трябва да се започва само под наблюдение на лекар в болница след задълбочена оценка на състоянието на пациента.

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

Дозата трябва да се титрира според индивидуалните нужди.

При пациенти, които получават диуретици и/или дигоксин и/или АСЕ инхибитори, дозировката на тези лекарства трябва да се стабилизира преди да се започне лечение с Карведилол Софарма.

Възрастни

Препоръчаната начална доза на Карведилол Софарма е 3,125 mg два пъти дневно за две седмици. Ако дозата се приема добре, тя може да бъде увеличена през интервали не по-малки от две седмици на 6,25 mg два пъти дневно, последвано от 12,5 mg два пъти дневно и след това 25 mg два пъти дневно. Дозировката трябва да се увеличи до най-високото ниво, което се понася от пациента.

При пациенти с тежка, умерена и лека хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) с тегло под 85 kg препоръчаната максимална дневна доза е 50 mg, разделена на два приема по 25 mg. При пациенти с лека до умерена ХСН с тегло над 85 kg препоръчаната максимална дневна доза е 100 mg, разделена на два приема по 50 mg. При повишаване на дозата при пациенти със систолично кръвно налягане под 100 mm Hg може да възникне влошаване на сърдечната и/или бъбречната функция. Затова лекуващият лекар трябва да следи бъбречната функция и симптомите на сърдечна недостатъчност или вазодилатация. При пациенти с влошаваща се сърдечна недостатъчност или нестабилна сърдечна недостатъчност е необходимо да се коригира дозата на диуретици и дигоксин и/или АСЕ инхибитори или с промяна или временно преустановяване лечението с Карведилол Софарма. При тези обстоятелства дозата на Карведилол Софарма не трябва да се увеличава докато симптомите на влошаване на сърдечна недостатъчност или вазодилатация не се стабилизират.

Ако лечението с Карведилол Софарма се спре за повече от две седмици, се препоръчва лечението да започне отново с 3,125 mg два пъти дневно и да се повишава постепенно по описаните по-горе препоръки за дозиране.

Пациенти в старческа възраст

Както при възрастни.

Деца

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



- Хипертония

Препоръчва се дозата да се приема веднъж дневно.

Възрастни

Терапията се препоръчва да започне с 12,5 mg веднъж дневно за първите два дни. След това дозата се увеличава на 25 mg веднъж дневно. Това е обичайната доза при повечето пациенти. Ако е необходимо, дозата може да се увеличи до максималната препоръчвана доза от 50 mg веднъж дневно или разделена на два приема. Повишаване на дозата трябва да се извършва през интервали най- малко от две седмици.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчва се начална доза 12,5 mg дневно. Ако отговорът е незадоволителен, дозата може да се увеличи до максималната препоръчвана доза от 50 mg веднъж дневно или разделена на два приема. Повишаването на дозата трябва да се извършва през интервали от най-малко две седмици.

Деца

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

- Стенокардия

Възрастни

Препоръчва се начална доза 12,5 mg дневно за първите два дни. След това препоръчаната доза е 25 mg веднъж дневно. Ако е необходимо, дозата може да бъде повишавана постепенно през интервал от две седмици до достигане на дневна доза 50 mg, разделена на два приема.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчва се начална доза 12,5 mg, след което дозата се увеличава на два пъти по 12,5 mg. Максималната препоръчвана доза е 50 mg в разделни приема. Повишаването на дозата трябва да бъде през интервал най-малко от две седмици.

Деца

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

Пациенти със съпътстващо чернодробно заболяване

Карведилол Софарма е противопоказан при пациенти с клинични прояви на нарушена чернодробна функция (виж т. 4.3 и 5.2).

Пациенти със съпътстваща нарушена бъбречна функция

Не се предвижда коригиране на дозата докато систоличното артериално налягане е над 100 mm Hg (виж т. 4.4 и т. 5.2)

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към карведилол или към някое от помощните вещества.
- Изразена сърдечна недостатъчност, изискваща венозно поддържане на инотропен ефект.
- Пациенти с астма или обструктивни заболявания на дихателните пътища.
- AV блок II и III степен.
- Кардиогенен шок.
- Синдром на болния синусов възел (вкл. сино-атриален блок).



- Тежка хипотензия (систолично артериално налягане под 85 mm Hg).
- Метаболитна ацидоза.
- Феохромоцитом.
- Клинично проявена чернодробна дисфункция.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с ХСН може да възникне влошаване на сърдечната недостатъчност или задръжка на течности при повишаване дозата на карведилол. В такива случаи е необходимо да се коригира дозата на диуретика и дозата на карведилола не трябва да се увеличава до постигане на клинична стабилност. При някои случаи може да се намали дозата на карведилол или лечението временно да се преустанови. Такива случаи не изключват последващо успешно лечение с карведилол.

При болни с хипертония и сърдечна недостатъчност, които са на лечение с дигоксин, диуретик и/или с АСЕ инхибитор, карведилол се прилага с особено внимание, тъй като дигоксин и карведилол могат да забавят А-V провеждането.

Карведилол Софарма, подобно на други лекарства с бета-блокираща активност, може да маскира признаците на хипогликемия при болни със захарен диабет. При пациенти с диабет употребата на карведилол може да бъде свързана с влошаване на контрола на глюкозата в кръвта. Необходимо е при такива болни да се проследява глюкозата преди започване на лечението и при промяна на дозата на карведилол. Възможно е при такива пациенти да се коригира и хипогликемичната терапия.

При лечение с карведилол при пациенти с ХСН може да се влоши бъбречната функция при ниско артериално налягане (систолично под 100 mm Hg), стенокардия и дифузно съдово заболяване и/или съпътстваща бъбречна недостатъчност. При такива пациенти трябва да се следи бъбречната функция и своевременно да се намали дозата на карведилол или да се преустанови лечението.

Пациенти, които носят контактни лещи трябва да се уведомят за евентуално намалено слъзоотделяне.

Тъй като карведилол притежава бета-блокираща активност, спиране на лечението трябва да е постепенно (1-2 седмици), особено при пациенти с исхемична болест на сърцето.

Карведилол може да се прилага и при пациенти с периферно съдово заболяване. При такива болни, типичните бета-блокери могат да влошат симптомите на съдова недостатъчност. При карведилол, който има и алфа блокираща активност, ефектът до голяма степен е балансиран.

Карведилол, подобно на другите бета-блокери, може да маскира симптомите на тиреотоксикоза.

В случаите, когато карведилол предизвика брадикардия, при намаляване на сърдечната честота под 55 удара/мин, дозата трябва да се намали.

При пациенти с анамнеза за реакции на свръхчувствителност, подложени на десенсибилизираща терапия, лечението с карведилол трябва да бъде особено внимателно, тъй като бета блокиращата активност може да увеличи чувствителността към алергени, както и тежестта на анафилактичните реакции.

При пациенти, страдащи от болест на Рейно, лечението с карведилол може да обостри симптомите на периферни циркулаторни нарушения.

При пациенти, страдащи от псориазис, свързан с лечение с бета-блокери, карведилол трябва да се прилага след преценка на съотношението риск/полза.



При пациенти с феохромоцитом, преди приложение на бета-блокери трябва да се приложи алфа-блокери. Няма опит с приложение на карведилол при това заболяване. Затова е необходимо особено внимание при приложение на карведилол при болни със съмнение за феохромоцитом.

Лекарства, притежаващи неселективна бета-блокираща активност, могат да предизвикат болка в гърдите при пациенти с вариантна ангина на Prinzmetal. Няма опит с приложение на карведилол при тези пациенти, въпреки че теоретично алфа-блокиращата активност на лекарството може да предотврати такива симптоми. Трябва да се внимава при приложение на карведилол при такива болни.

При пациенти с бронхоспастични реакции може да се появи респираторен дистрес като резултат от засилване на спазма на дихателните пътища при лечение с карведилол.

При пациенти със склонност към бронхоспазм, може да възникне респираторен дистрес в резултат на възможно засилване на резистентността на дихателните пътища.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза, поради това пациенти с редки наследствени заболявания на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарства 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 промени 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 промени в плазмените концентрации на R- и S-карведилол.

Дигоксин: Концентрациите на дигоксин се повишават с около 15%, когато дигоксин и карведилол се прилагат едновременно. Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на дигоксин при започване на лечение, коригиране на дозата или преустановяване на лечението с карведилол.

Циклоспорин: При пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация, получаващи циклоспорин перорално, е установено повишение на плазмената концентрация на циклоспорин след започване на приложение на карведилол. Последният повишава абсорбцията на пероралния циклоспорин чрез инхибиране на активността на Р-гликопротеин в червата. При опит за поддържане на терапевтичните нива на циклоспорин е необходимо средно намаление на дозата на циклоспорин с 10-20%. Поради голямата интериндивидуална вариабилност на нивата на циклоспорин, се препоръчва концентрациите на циклоспорин да се проследяват след започване на лечение с карведилол, като дозата на циклоспорин се коригира според нуждите.

Рифампицин: Наблюдавано е, че при приложението на рифампицин плазмените нива на карведилол се намаляват, най-вероятно чрез индукция на Р-гликопротеин, което води до намаление на чревната резорбция на карведилол и намаление на неговия ефект.



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. Има потенциален риск от засилена β -блокада, предизвикана от повишение на плазмената концентрация на S-карведилол.

Флуоксетин: При пациенти със сърдечна недостатъчност, едновременно приложение на флуоксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, води до инхибиране на метаболизма на карведилол със 77% увеличение на средната AUC на R(+) енантиомера. Не се наблюдава обаче разлика в нежеланите събития, артериалното налягане или сърдечната честота при тези пациенти.

Фармакодинамични взаимодействия

Агенти с бета блокираща активност могат да засилят хипогликемичния ефект на инсулин и орални хипогликемични средства. Признаците на хипогликемия може да бъдат замаскирани или смекчени. Това изисква мониториране на глюкозата в кръвта при тези пациенти.

Пациенти, приемащи лекарства с изчерпващо катехоламините действие (резерпин, МАО-инхибитори), при едновременно приложение с продукти имащи бета-блокиращо действие, трябва да бъдат наблюдавани за хипотония и/или тежка брадикардия.

При едновременно приложение на карведилол с дилтиазем, верапамил, амиодарон или други антиаритмични средства в отделни случаи може да се наблюдава удължаване на времето на атриовентрикуларната проводимост.

При пациенти, приемащи едновременно карведилол и дигоксин, може да доведе до адитивно удължаване времето на AV провеждане.

При едновременно лечение с карведилол и клонидин се потенцира понижението на кръвното налягане и се наблюдава брадикардия.

Когато трябва да се прекрати едновременното лечение с β -блокиращи свойства и клонидин, първо трябва да се преустанови β -блокера. След това терапията с клонидин може да се преустанови няколко дни по-късно при постепенно намаляване на дозата.

Карведилол може да потенцира действието на други антихипертензивни лекарства при едновременно приложение (например α_1 рецепторни антагонисти) или други средства имащи хипотензивен ефект, като част от нежеланите им ефекти.

При обща анестезия трябва да се проследяват внимателно жизнените показатели поради възможен синергичен отрицателен инотропен ефект и хипотензивен ефект на карведилол и анестетиците.

Едновременната употреба на НСПВС и бета-адренергични блокери може да доведе до повишение и влошен контрол на артериалното налягане.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Бета-блокери намаляват плацентарната перфузия, което може да доведе до интраутеринна смърт на плода, раждане на незрял плод и преждевременно раждане.

Може да възникнат нежелани ефекти (хипогликемия и брадикардия) при плода и новороденото. Може да има повишен риск от сърдечни и белодробни усложнения при новороденото в постнаталния период. Няма данни за тератогенни ефекти на карведилол от проучвания при животни.

Няма адекватен опит с употребата на карведилол при бременни жени.



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

Кърмене.

Изследвания върху животни са показали, че карведилол или неговите метаболити се екскретира с 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 извършвани изследвания на ефектите на карведилол върху способността на пациентите за шофиране и работа с машини.

Поради индивидуалните реакции (замайване, умора), способността за шофиране и работата с машини може да е засегната. Това се отнася особено при започване на лечението, при промяна на дозата и при едновременно прием на алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции се определя съгласно следната класификация:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота.

Честотата на НЛР не зависи от дозата, с изключение на замайване, нарушения в зрението и брадикардия.

Рискът от повечето НЛР свързани с употребата на карведилол е подобен при приетите индикации.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: Анемия.

Рядки: Тромбоцитопения.

Много редки: Левкопения.

Нарушения на имунната система

Много редки: Реакции на свъхчувствителност (алергични реакции).

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Наддаване на тегло, хиперхолестеролемия, влошаване на контрола на глюкозата, (хипергликемия, хипогликемия) при болни със латентен диабет.

Нарушения на нервната система

Много чести: Замайване, главоболие.

Нечести: Пресинкоп, синкоп, парестезии.

Психични нарушения

Чести: Депресия, подтиснато настроение.

Нечести: Нарушения на съня.

Инфекции и инфестации

Чести: Бронхит, пневмония, инфекции на горните дихателни пътища, инфекции на пикочните пътища.

Нарушение на очите

Чести: Нарушение на зрението, намалено слзоотделяне (сухота в очите), очно дразнене.



Сърдечни нарушения

Много чести: Сърдечна недостатъчност.

Чести: Брадикардия, ортостатична хипотония, хипотония, оток (включително генерализиран, периферен, генитален оток, оток на краката, хиперволемиа и претоварване с течности).

Нечести: AV-блок, angina pectoris.

Съдови нарушения

Много чести: Хипотензия.

Чести: Нарушение в периферната циркулация, (студени крайници, периферно съдово заболяване, обостряне на интермитентно накуцване и синдром на Reynaud).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Диспнея, белодробен оток, астма при предразположени пациенти.

Редки: Запушен нос, хрипове и грипоподобни симптоми.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене, диария и повръщане, диспепсия, абдоминални болки.

Нечести: Констипация.

Редки: Сухота в устата.

Хепато-билиарни нарушения

Много редки: Повишаване на ALAT, ASAT, GGT.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Кожни реакции (напр. алергичен екзантем, дерматит и засилено потене, уртикария, пруритус, псориазични и подобни на Lichen planus кожни лезии), алопеция.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: Бъбречна недостатъчност и нарушения в бъбречната функция при пациенти с дифузно бъбречно заболяване и/или нарушена бъбречна функция.

Много редки: Уринарна инконтиненция при жени.

Нарушения на възпроизводителната система

Нечести: Еректилни дисфункции.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Астения (умора).

Чести: Болка.

Описание на някои нежелани реакции:

Замайване, синкоп, главоболието и астенията са обикновено леки и се срещат в началото на лечението.

При пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност може да се наблюдава влошаване на сърдечната недостатъчност и задръжка на течности в периода на повишаване на дозата на карведилол (виж т. 4.4).

При пациенти с левокамерна дисфункция след остър миокарден инфаркт, сърдечната недостатъчност е често съобщавано нежелано събитие, както при пациенти на лечение с карведилол, така и при такива на плацебо (15,4% и 14,5% съответно).



Обратимо влошаване на бъбречната функция е наблюдавано при лечение с карведилол на пациенти с ХСН с ниско артериално налягане, исхемична болест на сърцето и с дифузно съдово заболяване и/или латентна бъбречна недостатъчност (виж т. 4.4).

Бета-адренергичните блокери могат да предизвикат манифестиране на латентен диабет, а при наличие на такъв може да се влоши и инхибира обратната връзка в регулацията на кръвната захар.

4.9. Предозиране

При предозиране могат да се предизвикат сърдечно-съдови ефекти като хипотония, брадикардия, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и сърдечен арест. Могат да се появят респираторни проблеми, бронхоспазм, повръщане, нарушено съзнание и генерализирани гърчове.

Лечението се провежда с предизвикано повръщане и стомашна промивка през първите часове на поглъщането. Провеждат се процедури за коригиране на витални показатели в условия на интензивно отделение.

При брадикардия се провежда лечение с атропин 0,5-2 mg венозно и/или глюкагон 1-10 mg венозно, ако е необходимо бавна инфузия от 2-5 mg/час. При изразена хипотония се прилагат течности интравенозно. За поддържане на камерната функция се препоръчва глюкагон или симпатикомиметици (добутамин, изопреналин). Ако се търси положителен инотропен ефект да се има предвид фосфодиестеразни инхибитори. Ако доминира периферната вазодилатация се прилага норадреналин 5 до 10 mcg/min в инфузия, според артериалното налягане. При наличие на бронхоспазм се прилагат β -симпатикомиметици или аминофилин венозно. При гърчове се прилага венозно диазепам или клоназепам.

В случай със симптоми на шок, поддържащото лечение трябва да продължи до стабилизиране на пациента, тъй като може да се очаква удължено време на полуживот и преразпределение на карведилол.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Алфа (α) и бета (β) адренергични рецепторни блокери
АТС код: C07AG02

Механизъм на действие

Карведилол е неселективен β - и селективен α_1 -адренергичен блокер, Притежава вазодилатиращи и антиоксидантни свойства. Вазодилатацията се медира чрез блокиране на α_1 рецепторите.

Фармакодинамични ефекти

Карведилол понижава периферното съдово съпротивление чрез вазодилатация и подтиска ренин-ангиотензин-алдостеронова система чрез β блокада. Активността на плазмения ренин намалява и рядко предизвиква задръжка на течности.

Карведилол няма вътрешна симпатикомиметична активност и притежава мембраностабилизиращи свойства.

Карведилол е мощен антиоксидант, дезактивира свободните кислородни радикали. Антиоксидантните свойства са доказани при изпитвания с животни *in vivo*, *in vitro*, както и върху човешки клетъчни линии *in vitro*. Карведилол притежава антипролиферативни свойства.

Карведилол е рацемат от два стереоизомера.



Бета-блокиращата активност се приписва на S(-) енантиомера, за разлика от това двата енантиомера показват еднаква α_1 -блокираща активност.

Клинична ефективност и безопасност

Клинични изпитвания показват, че балансирането на вазодилатацията и бета блокадата, които притежава карведилол, предизвиква следните ефекти:

- При хипертоници понижаването на кръвното налягане не се съпровожда с едновременно увеличаване на общото периферно съпротивление, наблюдавано при чистите бета-блокери. Сърдечната честота е слабо понижена. Бъбречният кръвоток и бъбречната функция не се променят. Периферният кръвоток остава непроменен и поради това рядко се наблюдават студени крайници, често срещани при лекарства с бета-блокиращо действие.
- При пациенти със стабилна стенокардия, карведилол показва антиисхемични и антистенокардни свойства. Изпитванията при остро нарушена хемодинамика показват, че карведилол намалява камерното пред- и следнатоварване.
- При пациенти с лявокамерна дисфункция при хронична сърдечна недостатъчност карведилол оказва благоприятни ефекти върху хемодинамиката и подобрене на лявокамерната фракция на изтласкване.

Карведилол не повлиява липидния профил и серумните електролити.

Съотношението HDL /LDL се запазва нормално.

Педиатрична популация

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

5.2. Фармакокинетични свойства

- Резорбция

Абсолютната бионаличност на карведилол е 25%. Бионаличността е стереоселективна, 30% за R-формата и 15% за S-формата. След перорално приложение максималната серумна концентрация се достига след 1 час. Съществува линейна зависимост между дозата и серумните концентрации. Храната не повлиява бионаличността или максималната серумна концентрация, въпреки че скоростта на достигане на C_{max} се забавя.

- Разпределение

Карведилол се свързва с плазмените протеини 98-99%.

Обемът на разпределение е приблизително 2L/kg и се повишава при болни с чернодробна цироза.

- Биотрансформация

Карведилол се метаболизира екстензивно в черния дроб чрез окисление и конюгиране до различни метаболити, които се елиминират предимно през жлъчката. Ефектът на първо преминаване е приблизително 60-75%. Доказан е ентерохепатален кръговрат при животни.

Оксидативният метаболизъм на карведилол е стереоселективен R- β енантиомерът се метаболизира предимно чрез CYP2D6 и CYP1A2, а S-енантиомерът се метаболизира главно чрез CYP2C9 и в по-малка степен чрез CYP2D6. Другите изоензими на CYP450, участващи в метаболизма на карведилол, включват CYP3A4, CYP2E1 и CYP2C19. Максималната плазмена концентрация на R-карведилол е приблизително 2 пъти по-висока от тази на S-карведилол. R-енантиомерът се метаболизира предимно чрез хидроксилиране. При бавни метаболитатори на CYP2D6 може да се наблюдава повишение на плазмената концентрация на карведилол, предимно на R-енантиомера, което води до повишение на β блокиращата активност.



- Елиминиране

Времето на полуживот варира от 6 до 10 часа.

Плазменият клирънс е приблизително 590 ml/min.

Елиминирането се извършва главно чрез жлъчката. Главният път на екскреция е чрез фекалиите. Малка част се елиминира чрез бъбреците под форма на метаболити.

Фармакокинетиката на карведилол се влияе от възрастта. Плазмените нива са 50% по-високи при пациенти в напреднала възраст.

При пациенти с цироза на черния дроб, бионаличността на карведилол може да достигне 4 до 5 пъти по-високи нива, поради намаления ефект на първо преминаване.

При пациенти с хипертензия и бъбречна недостатъчност площта под кривата плазмено ниво-време, елиминационният полуживот и максималната плазмена концентрация не се променят значимо.

При пациенти със сърдечна недостатъчност клирънсът на R- и S-карведилол е значимо по-нисък от този при здрави доброволци. Това показва, че фармакокинетиката на R- и S-карведилол се променя значимо при сърдечна недостатъчност.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Експерименталните изпитвания върху плъхове и мишки при концентрации 75 mg/kg/day, респ. до 200 mg/kg/day на карведилол не са показали канцерогенен ефект. Карведилол не показва мутагенно действие при тестовите *in vivo* и *in vitro*, проведени върху бозайници и други животински модели.

Няма данни от резултати за изследвания върху животни за тератогенен ефект на карведилол. Ембриотоксичност е наблюдавана само след прилагане на високи дози при зайци. Бета блокерите намаляват плацентарната перфузия, което може да доведе до интраутеринна фетална смърт, раждане на незрял плод или преждевременно раждане. Изследване при животни са показали, че карведилол преминава през плацентарната бариера, което трябва да се има предвид за възможни последици за плода и новороденото при човека. При други алфа- и бета-блокери са наблюдавани перинатален и неонатален дистрес. Има повишен риск от сърдечни и белодробни усложнения при новороденото в постнаталния период.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза

Микрокристална целулоза

Хидроксипропилцелулоза

Царевично нишесте

Жълт железен оксид

Силициев диоксид, колоиден безводен

Талк

Магнезиев стеарат

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години



6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява на сухо място под 25°C, защитено от светлина!
Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистерни опаковки от PVC/алуминий, съдържащи 30 таблетки.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Карведилол Софарма 3,125 mg таблетки - Регистрационен номер 20080101
Карведилол Софарма 6,25 mg таблетки - Регистрационен номер 20080102
Карведилол Софарма 12,5 mg таблетки - Регистрационен номер 20080103
Карведилол Софарма 25 mg таблетки - Регистрационен номер 20080104

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

24.06.2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

септември 2017

