

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

АВЕРНОЛ 6.25 mg таблетки/ AVERNOL 6.25 mg tablets
АВЕРНОЛ 25 mg таблетки/ AVERNOL 25 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	200 60879/80
Разрешение №	4-17652-3, 25.04.2012
Одобрение №	

2. Качествен и количествен състав

АВЕРНОЛ 6.25 mg таблетки: Всяка таблетка съдържа 6.25 mg карведилол (carvedilol).

АВЕРНОЛ 25 mg таблетки: Всяка таблетка съдържа 25 mg карведилол (carvedilol).

3. Лекарствена форма

Таблетки за перорално приложение.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

АВЕРНОЛ е показан за лечение на хипертония. Освен това е показан като адювантна терапия към стандартно лечение (диуретици, дигоксин и АСЕ-инхибитори) на стабилна лека, умерена и тежка хронична сърдечна недостатъчност.

АВЕРНОЛ е показан също за профилактика на стабилна стенокардия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

АВЕРНОЛ таблетки трябва да се приемат с течност.

Пациентите с хронична сърдечна недостатъчност трябва да приемат АВЕРНОЛ с храна.



A. Симптоматична хронична сърдечна недостатъчност

Преди започване на лечението с АВЕРНОЛ трябва да се направи внимателна оценка на състоянието на пациента. Започването на лечение трябва да стане под контрола на лекар в болница. Здравен специалист с опит в лечението на сърдечна недостатъчност трябва да оцени клиничния статус на пациента преди всяка последваща промяна на дозата, за да се потвърди, че клиничният статус на пациента се запазва стабилен. При пациенти с влошаваща се сърдечна недостатъчност или с признаци за декомпенсирала или нестабилна сърдечна недостатъчност не трябва да се повишава дозата на карведилол, определена при последната визита.

Титрирането на дозата трябва да се индивидуализира.

Дозата на диуретиците и/или дигоксина и/или АСЕ-инхибиторите трябва да бъде уточнена преди започване на лечение с АВЕРНОЛ.

Възрастни

Препоръчителната доза за първите две седмици лечение е 3.125 mg два пъти дневно. Дозата, ако се понася добре, трябва да се повишава постепенно, винаги през интервали от поне две седмици, до 6.25 mg два пъти дневно, последвано от 12.5 mg два пъти дневно и едва след това на 25 mg два пъти дневно. Дозата трябва да се повишава до най-високите нива, които се понасят от пациента. Препоръчаната максимална дневна доза за всички пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност и за пациентите с лека до умерена хронична сърдечна недостатъчност с тегло под 85 kg (187 lbs) е 25 mg, два пъти дневно. За пациенти с лека или умерена хронична сърдечна недостатъчност с тегло над 85 kg, препоръчителната максимална доза е 50 mg два пъти дневно.

По време на титруването на дозата нагоре при пациентите със систолично артериално налягане <100mmHg може да се прояви влошаване на бъбречната и/или сърдечната функция. Затова преди всяко повишаване на дозата, тези пациенти подлежат на оценка на бъбречната функция и симптомите за влошаване на сърдечната недостатъчност или вазодилатация. В случай на



преходно влошаване на сърдечната функция, вазодилатация или задържане на течности пациентите могат да бъдат третирани чрез промяна на дозите на диуретиците или АСЕ-инхибиторите или с промяна или временно спиране на лечението с АВЕРНОЛ. При тези обстоятелства, докато не се стабилизируют симптомите на влошаване на сърдечната недостатъчност или вазодилатацията, дозата на АВЕРНОЛ не трябва да се повишава.

В случай на преустановяване на лечението с АВЕРНОЛ за повече от две седмици се препоръчва лечението да бъде започнато отново с доза от 3.125 mg два пъти дневно и тя да бъде повишавана според указанията, посочени по-горе.

Пациенти в старческа възраст

Дозата за възрастни може да се дава на пациентите в старческа възраст.

Деца

АВЕРНОЛ не е показан за деца под 18-годишна възраст, тъй като при тази възрастова група не е установена безопасност и ефикасност.

В. Хипертония

Препоръките са за еднократно дозиране дневно.

Възрастни

Лечението започва с 12.5 mg веднъж дневно за първите два дни. След това препоръчаната доза е 25 mg веднъж дневно, която се счита подходяща доза за повечето пациенти. Ако не е така, дозата може да се повиши до препоръчителната максимална доза от 50 mg, дадени еднократно или като две дози дневно.

Титрирането на дозата трябва да става на интервали от поне две седмици.

Пациенти в старческа възраст

Препоръката за започване на лечение е 12.5 mg дневно. Ако отговорът е неадекватен, дозата може да се покачва до препоръчителната дневна максимална доза от 50 mg, дадени еднократно или като две дози.



Деца

Безопасността и ефикасността при деца на възраст под 18 години не се установени.

С. Стенокардия

Възрастни

Препоръчителната начална доза е 12.5mg два пъти дневно, за първите два дни. След това препоръчителната доза е 25 mg два пъти дневно.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчителната максимална дневна доза е 50 mg, дадени като две отделни дози.

Деца

Безопасността и ефикасността при деца на възраст под 18 години не се установени.

Пациенти със съпътстващо чернодробно заболяване

АВЕРНОЛ е противопоказан при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Пациенти със съпътстваща бъбречна недостатъчност

Не се налага корекция на дозата докато систоличното артериално налягане е над 100mgHg (виж раздели 4.4 *специални предупреждения и предпазни мерки при употреба* и 5.2 *Фармакокинетични свойства*).

4.3 Противопоказания

АВЕРНОЛ не трябва да се прилага на пациенти със свръхчувствителност към карведилол или към някое от помощните вещества на таблетката. Не трябва да се прилага и при пациенти с изразена задръжка на течности или обременяване, изискващо интравенозно инотропно лечение, и на пациенти с обструктивни заболявания на дихателните пътища или чернодробна недостатъчност.



АВЕРНОЛ подобно на другите бета-блокери е противопоказан при пациенти с анамнеза за бронхоспазъм или астма, 2^{ра} и 3^{та} степен А-V сърдечен блок (освен ако не е поставен постоянен пейсмейкър), тежка брадикардия (<50 bpm), кардиогенен шок, синдром на болния синусов възел (включително синоатриален блок), тежка хипотония (систолично артериално налягане <85mmHg), метаболитна ацидоза и феохромоцитом (освен ако не е адекватно контролиран с алфа блокада).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациентите с хронична сърдечна недостатъчност по време на титрирането на АВЕРНОЛ е възможно да се прояви влошаване на сърдечната недостатъчност или задръжка на течности. В подобни случаи, дозата на АВЕРНОЛ не трябва да се повишава до възвръщане на клинична стабилност, а трябва да се адаптира и дозата на диуретика. Понякога може да е необходимо да се понижи дозата на АВЕРНОЛ или да бъде временно спряно. Подобни епизоди не изключват възможността за последващо успешно титриране на АВЕРНОЛ.

АВЕРНОЛ трябва да се прилага с внимание при пациенти с хипертония и хронична сърдечна недостатъчност, контролирана с дигоксин, диуретици и/или АСЕ-инхибитори, тъй като и дигоксинът и АВЕРНОЛ могат да забавят А-V проводимостта.

При пациенти на инсулин като цяло се предпочитат алтернативи на бета-блокиращите агенти. АВЕРНОЛ, подобно на другите лекарствени продукти с бета-блокираща активност, може да маскира ранните признаци на остра хипогликемия при пациенти със захарен диабет. При пациенти с диабет, употребата на АВЕРНОЛ също може да се свърже с влошаване на контрола на кръвната захар. Затова при диабетици се изисква регулярно проследяване на глюкозата в кръвта, когато се започва лечение с АВЕРНОЛ или се покачва дозата му, а терапията за понижаване на кръвната захар трябва да се променя по съответен начин.

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и ниско артериално налягане (систолично артериално налягане < 100mmHg), исхемично сърдечно



заболяване и дифузна съдова болест и/или съпътстваща бъбречна недостатъчност е наблюдавано обратимо влошаване при лечение с АВЕРНОЛ. При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с подобни рискови фактори трябва да се проследява бъбречната функция по време на покачване на АВЕРНОЛ и ако се влоши бъбречната функция да се спре продукта или да се намали дозата.

При хора с контактни лещи е възможно намалено образуване на слъзи.

Прекъсването на лечението с АВЕРНОЛ трябва да става постепенно (1-2 седмици) особено при пациенти с исхемична болест на сърцето, тъй като АВЕРНОЛ е с бета-блокиращо действие и е възможна стенокардия.

Чистите бета-блокери могат да преципитират или влошат симптомите на артериална недостатъчност. Въпреки това, тъй като АВЕРНОЛ притежава също и алфа-блокиращо действие, този ефект до голяма степен се неутрализира и затова може да се използва от пациенти с периферно съдово заболяване.

АВЕРНОЛ, подобно на другите средства с бета-блокираща активност, може да маскира симптомите на тиреотоксикоза.

Ако АВЕРНОЛ доведе до брадикардия, с намаление в пулсовата честота до по-малко от 55 удара в минута, дозата на АВЕРНОЛ трябва да се намали.

АВЕРНОЛ трябва да се прилага с внимание на пациенти с анамнеза за сериозни реакции на свръхчувствителност и при такива подложени на десенсибилизиращо лечение. Бета-блокерите могат да повишат чувствителността към алергени и сериозността на анафилактичните реакции.

Може да бъде забелязано обостряне на симптомите при пациенти страдащи от Синдром на Рейно (периферно циркулаторно нарушение).



АВЕРНОЛ трябва да се прилага на пациенти с анамнеза за псориазис, свързан с лечение с бета-блокери, само след сериозна преценка на съотношението риск/полза.

При пациенти с феохромоцитом преди да се даде някаво бета-блокиращо средство се започва алфа-блоккер. Няма опит от приложение на карведилол при това състояние. Затова, трябва да се вземат предпазни мерки при приложение на АВЕРНОЛ на пациенти, при които има подозрения за феохромоцитом.

Агентите с неселективно бета-блокиращо действие могат да провокират болка в гръдния кош, при пациенти с вариантна ангина на Принцметал. Няма клиничен опит с АВЕРНОЛ при тези пациенти, въпреки че алфа-блокиращата активност на АВЕРНОЛ може да профилактира подобни симптоми. Въпреки това, при пациенти, при които има подозрения за вариантна ангина на Принцметал, приложението на АВЕРНОЛ трябва да става с внимание.

Може да се прояви респираторен дистрес като резултат на възможно повишение на резистентността на дихателните пътища при пациенти с тенденция към бронхоспастични реакции. Върху вторичната опаковка и в листовката са включени съответни предупреждения, тъй като АВЕРНОЛ не трябва да се приема от пациенти с анамнеза за хрипове поради астма или други белодробни заболявания.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Подобно на другите продукти с бета-блокиращо действие АВЕРНОЛ може да засили действията на други едновременно приемани лекарствени продукти с антихипертензивно действие (например алфа1-рецепторни антагонисти) или такива, водещи до хипотония като част от профила им на нежелани реакции.

Пациентите, които приемат продукт с β -блокиращи свойства и продукт, който може да намали катехоламините (например, резерпин и моноамино оксидазни



инхибитори) трябва да се проследяват отблизо за признаци на хипотония и/или тежка брадикардия.

Когато АВЕРНОЛ е прилаган едновременно с дилтиазем са наблюдавани изолирани случаи на нарушения в проводимостта (рядко с отражение върху хемодинамиката). Затова, подобно на другите лекарствени продукти с бета-блокиращо действие се налага внимателно проследяване на ЕКГ и артериалното налягане при съвместно приложение с калциеви блокери от верапамиллов или дилтиаземов тип, или клас I антиаритмични лекарствени продукти. Тези класове лекарствени продукти не трябва да се прилагат интравенозно на пациенти, приемащи едновременно и АВЕРНОЛ.

Действията на инсулина или пероралните хипогликемизиращи продукти може да се засилят. Затова се препоръчва регулярно проследяване на кръвната глюкоза.

Плазмените нива на дигоксин може да се повишат с приблизително 16% при пациенти с хипертония на едновременно лечение с АВЕРНОЛ и дигоксин. Препоръчва се засилено проследяване на нивата на дигоксин, когато АВЕРНОЛ се започва, титрира или спира. Съвместното приложение на АВЕРНОЛ и сърдечни гликозиди може да удължи времето за AV провеждане.

Когато съвместното лечение с АВЕРНОЛ и клонидин трябва да се преустанови, първо трябва да се преустанови лечението с АВЕРНОЛ, няколко дни преди постепенното понижение на дозата на клонидина.

Необходимо е внимание при пациенти, получаващи индуктори на оксидазите със смесено действие (например, рифампицин), тъй като серумните нива на карведилол може да бъдат намалени, или при пациенти, получаващи инхибитори на оксидазите със смесено действие (например, циметидин), тъй като серумните нива на карведилол може да се повишат.

По време на обща анестезия е необходимо внимание към потенциалните негативни инотропни ефекти на карведилол и анестетиците.



Леко повишение в средните концентрации на циклоспорин е наблюдавано след започване на лечение с карведилол при 21 пациента с бъбречна трансплантация, страдащи от хронично съдово отхвърляне. При около 30 % от пациентите, дозата на циклоспорин е трябвало да се намали, за да се поддържа концентрация на циклоспорин в терапевтични граници, докато при останалите не се е наложила промяна на дозата. Средно дозата на циклоспорин е намалена с около 20 % при тези пациенти. Поради голяма интериндивидуална вариабилност при адаптиране на необходимата доза се препоръчва концентрациите на циклоспорин да се проследяват стриктно след започване на лечение с карведилол и ако е необходимо да се променя дозата на циклоспорин.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност: АВЕРНОЛ не трябва да се прилага при бременност или кърмене, освен ако очакваната полза не надвишава възможния риск. Опитът с АВЕРНОЛ при бременни жени е недостатъчен.

Според проучванията при животни няма доказателства АВЕРНОЛ да има някакво тератогенно действие, а ембриотоксичност е наблюдавана при зайци само след големи дози. Значимостта на тези данни при хората е неустановена. Известно е, че бета-блокери намаляват плацентарната перфузия, което може да доведе до въпрематочна смърт на фетуса или незрялост и преждевременно раждане. В допълнение, според проучванията при животни карведилол преминава плацентарната бариера и затова трябва да се имат предвид възможните последици от алфа и бета-блокада за фетуса и новороденото при хора. Подобно на другите алфа и бета-блокиращи агенти, действията включват перинатален и неонатален дистрес (брадикардия, хипотония, респираторна депресия, хипогликемия, хипотермия). Съществува и повишен риск от сърдечни и белодробни усложнения за новороденото през постнаталния период.

Кърмене: Карведилол или неговите метаболити се екскретират в кърмата, според резултатите от проучвания при животни. Не е известно дали карведилол



се екскретира в кърмата при хора. Затова не се препоръчва кърмене по време на лечение с карведилол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите приемащи АВЕРНОЛ или други продукти, водещи до промени в артериалното налягане могат да изпитат замаяване или подобни симптоми. В този случай пациентите трябва да избягват да шофират, работят с машини или да вземат участие в дейности, които може да се окажат опасни. Това се отнася особено при започване на лечение, промяна на лечението или при употреба на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са посочени отделно за хроничната сърдечна недостатъчност поради разлики в съпътстващите заболявания.

Хронична сърдечна недостатъчност



<i>Система</i>	<i>Честота</i>	<i>Нежелани реакции</i>
Хематологични	Редки Изолирани случаи	Тромбоцитопения Левкопения
Метаболитни	Чести Чести при пациенти със съпътстващ захарен диабет	Повишение на теглото Хиперхолестеролемия Хипергликемия Хипогликемия Влошен контрол на кръвната глюкоза
Централна нервна система	Много чести	Замаяност, главоболие. Обикновено леки, те се проявяват в началото на лечението Астения (включително умора).
Сърдечно-съдова система	Чести Нечести	брадикардия, постурална хипотония, хипотония, отоци (включително генерализирани, периферни, зависими и генитални отоци, отоци на краката, хиперволемия и задръжка на течности). Синкоп (включително пресинкоп), AV-блок и сърдечна недостатъчност по време на покачване на дозата.
Гастро-интестинална система	Чести	гадене, диария и повръщане



Кожа и кожни придатъци		Дерматит и засилено потене
Други	Чести Редки	Нарушение на зрението. Остра бъбречна недостатъчност и нарушение на бъбречната функция при пациенти с дифузно съдово заболяване и/или бъбречна недостатъчност

Честотата на нежеланите реакции не е дозозависима, с изключение на замайването, нарушенията на зрението и брадикардията.

При хипертония и стенокардия:

Профилът е подобен на този, наблюдаван при хронична сърдечна недостатъчност, въпреки че честотата на реакциите е като цяло по-ниска при пациентите с хипертония или стенокардия, лекувани с АВЕРНОЛ.

<i>Система</i>	<i>Честота</i>	<i>Нежелани реакции</i>
Биохимия и хематологични	Изолирани случаи	Промени в серумните трансаминази, тромбоцитопения и левкопения
Централна нервна система	Чести	замаяност, главоболие и умора, които обикновено са леки и настъпват обикновено в началото



	Нечести	на лечението. Депресивно настроение, нарушения в съня, парестезия, астения
Метаболитни		
Сърдечно-съдова система	Чести	Брадикардия, постурална хипотония, особено в началото на лечението.
	Нечести	Синкоп, хипотония, периферни циркулаторни нарушения (студени крайници, PVD, обостряне на интермитентно клаудикацио и болест на Рейно). AV-блок, стенокардия (включително болка в гръдния кош), симптоми на сърдечна недостатъчност и периферни отоци.
Дихателна система	Чести	Астма и диспнея при пациенти с предиспозиция.
	Редки	Запушен нос. Хрипове и симптоми, наподобяващи грип.
Гастро-интестинална система	Чести	Стомашно-чревно разстройство (със симптоми като гадене, болка в корема, диария).



	Нечести	Запек и повръщане
Кожа и кожни придатъци	Чести	Кожни реакции (напр. алергичен екзантем, дерматит, уртикария, сърбеж, реакции подобни на лихен планус и засилено потене). Може да се появят псориаатични кожни лезии или да се обострят съществуващи.
Други	Чести	Болка в крайниците, намалено образуване на сълзи.
	Нечести	Случаи на сексуална импотентност и нарушено зрение.
	Редки	Сухота в устата и затруднения при уриниране и очно възпаление.
	Изолирани случаи	Алергични реакции

Поради бета-блокращите свойства също е възможно латентен захарен диабет да стане манифестен, манифестен диабет да се усложни и да се инхибира контра регулацията на кръвната глюкоза.

4.9 Предозиране



Симптоми и признаци

Масивното предозиране се очаква да доведе до силни сърдечно-съдови ефекти като хипотония и брадикардия. Могат да последват сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и сърдечен арест, респираторни проблеми, бронхоспазъм, повръщане, замъгляване на съзнанието и генерализирани гърчове.

Лечение

Може да е полезно да се прибегне до стомашен лаваж или индуцирано повръщане през първите няколко часа след поглъщането. В допълнение към общите процедури трябва да се проследяват жизнените показатели и да се коригират, ако е необходимо в интензивно отделение.

Пациентът трябва да се постави легнал. Когато е налична брадикардия трябва да се направят атропин 0.5 mg до 2 mg i.v. и/или глюкагон 1 до 10 mg i.v. (последвано от бавна i.v. инфузия 2 до 5 mg/час, ако е необходимо). Може да се наложи поставяне на пейсмейкър. Сериозната хипотония може да се лекува с приложение на течности интравенозно. Допълнително може да се направи или норепинефрин 5 до 10 micrograms i.v. (дозата може да бъде повторена според отговора на артериалното налягане), или 5 micrograms/ минута с инфузия титрирана според артериалното налягане. В случай на бронхоспазъм могат да се прилагат салбутамол или друг бета2-агонист като аерозол, или ако е необходимо интравенозно. Бавно i.v. инжектиране на диазепам или клоназепам се препоръчва в случай на гърчове.

Поддържащото лечение, както бе описано, трябва да се продължи за достатъчно дълъг период от време (т.е. докато пациентът се стабилизира) в случаи на тежко предозиране със симптоми на шок, тъй като може да се очаква удължаване на елиминационния полуживот и преразпределение на карведилол от по-дълбоките компартменти.

5. Фармакологични свойства



5.1 Фармакодинамични свойства

Карведилол е вазодилатативен, неселективен бета-блоккер с антиоксидантни свойства. Вазодилатацията основно се медира чрез алфа 1 – рецепторен антагонизъм.

Карведилол потиска системата ренин-ангиотенизин- алдостерон чрез бета-блокада и намалява периферната съдова резистентност чрез вазодилатация. Активността на плазмения ренин се намалява, а задръжката на течности е рядка.

Карведилол няма вътрешна симпатикомиметична активност. Подобно на пропранолола има стабилизиращи мембраните свойства.

Карведилол е рацемат от два стереоизомера. Бета-блокадата се отдава на S(-) енантиомера, за разлика от това, двата енантиомера имат еднаква $\alpha 1$ -блокираща активност.

Карведилол захваща реактивните кислородни радикали и е антипролиферативно средство. Неговите и на метаболитите му свойства са демонстрирани в *in vitro* и *in vivo* проучвания при животни, а също и в няколко *in vitro* проучвания с култури от човешки клетки.

Балансът на вазодилатация и бета-блокада от карведилол води до следните ефекти:

- При пациенти с хипертония намалението на артериалното налягане не се свързва с съпътстващо повишение на общото периферно съпротивление. Това се наблюдава при чистите бета-блокери. Леко се намалява сърдечната честота. Поддържат се бъбречният кръвен поток и бъбречната функция. Поддържа се и периферния кръвен поток, затова рядко се наблюдават студени крайници, наблюдавани често при другите продукти с бета-блокираща активност.



- АВЕРНОЛ демонстрира анти-исхемични и анти-стенокардни свойства при пациенти със стабилна стенокардия. Според остри хемодинамични проучвания, АВЕРНОЛ намалява пред- и следнатоварването на камерите.

- Той също демонстрира благоприятни ефекти върху хемодинамиката и подобряването на фракцията на изтласкване и размерите на лява камера при пациенти с левокамерна дисфункция или хронична сърдечна недостатъчност.

- 2289 пациенти с тежка стабилна хронична сърдечна недостатъчност с исхемичен и неисхемичен произход, на стандартно лечение, участващи в голямо, многоцентрово, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване за смъртността (COPERNICUS) са рандомизирани или на карведилол (1156 пациенти) или плацебо (1133 пациенти). Пациентите са с левокамерна систолна дисфункция с фракция на изтласкване от <20%. Смъртността в резултат на различни причини е понижена с 35% от 19.7% в групата на плацебо до 12.8% в групата на карведилол (Cox proportional hazards, $p=0.00013$).

Комбинирани вторични крайни точки за смъртност или хоспитализация поради сърдечната недостатъчност, смъртност или сърдечно-съдова хоспитализация и смъртност или хоспитализация поради всякакви причини са значимо по-ниски в групата на карведилол, в сравнение с плацебо (31%, 27%, и 14% намаление, съответно, $p<0.00004$)

Честотата на сериозни нежелани реакции по време на проучването е по-ниска в групата на карведилол (39.0% срещу 45.4%). При започване на лечението честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност по време на проучването е по-ниска в групата на карведилол (14.6% срещу 21.6%)

Електролитите и серумният липиден профил не се повлияват.

5.2 Фармакокинетични свойства

Карведилол има стереоселективна бионаличност, 30% за R-формата и 15% за S-формата. Неговата абсолютна бионаличност е приблизително 25%. Достига максимални концентрации приблизително 1 час след перорална доза и връзката



между дозата и серумните концентрации е линейна. Въпреки че времето за достигане на максимални серумни концентрации се забавя, храната не повлиява бионаличността или максималните серумни концентрации. Карведилол е силно липофилен, приблизително 98% до 99% се свързва с плазмените протеини. Обемът на разпределение е приблизително 2 l/kg и се увеличава при пациенти с чернодробна цироза. След перорално приложение ефектът на първо преминаване е приблизително 60-75%; при животни се наблюдава ентерохепатална циркулация на изходното вещество.

Карведилол има значителен ефект на първо преминаване. Метаболитните модели показват интензивен метаболизъм с глюкорониране като един от най-важните етапи. Деметилирането и хидроксилирането на феноловия пръстен води до 3 метаболита с блокираща активност на бета-рецепторите.

Средният елиминационен полуживот варира от 6 до 10 часа. Плазменният клирънс е приблизително 590ml/min. Елимирането е основно чрез жлъчката. Основният път на отделяне е с фекалиите. Малка част се елиминира чрез бъбреците под формата на различни метаболити.

Възрастта повлиява фармакокинетиката на карведилол. Плазмените нива са приблизително 50% по-високи при пациенти в старческа възраст в сравнение с млади субекти. При пациенти с хронично чернодробно заболяване, бионаличността на карведилол е четири пъти по-висока, а максималните плазмени нива са пет пъти по-високи в сравнение със здрави лица. Тъй като карведилол се екскретира основно чрез фекалиите е малко вероятно значително натрупване при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Чернодробната недостатъчност причинява намаления на ефекта на първо преминаване и като резултат бионаличността на карведилол при пациенти с чернодробна недостатъчност се повишава до 80%.

5.3 Клинични данни за безопасност

Проучванията при животни не показват специфични находки, значими за клиничната употреба (въпреки това, вж. “Бременност и кърмене”).



6. Фармацевтични данни

6.1 Помощни вещества

Захароза, лактоза монохидрат, повидон, силициев диоксид, колоиден, безводен, кросповидон, магнезиев стеарат.

Таблетките от 6.25 mg съдържат също жълт железен оксид (E 172).

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25⁰ C. Да се пази от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

PVC-Al блистери, опаковани в картонени кутии с 30 таблетки.

6.6 Препоръки при употреба

Не е приложимо

7. Притежател на разрешението за употреба

Medochemie Ltd,

P.O. Box 51409, Cy-3505 Limassol,

Кипър

7. Регистрационен №

6.25 mg – 20060879

25 mg – 20060880

8. Дата на първо разрешение за употреба на лекарствения продукт



29.12.2006

9. Дата на последната редакция на текста

Май 2011 година

