

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Талитон 6,25 mg таблетки

Талитон 12,5 mg таблетки

Талитон 25 mg таблетки

Карведилол

Talliton 6.25 mg tablets

Talliton 12.5 mg tablets

Talliton 25 mg tablets

Carvedilol

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. №	20040249/150/151
Разрешение №	BG/МХ/Мр-5984-3
Одобрение №	11.06.2021

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известен ефект

Таблетките от всички концентрации съдържат лактоза, захароза (виж т. 4.4.). Таблетките от 12,5 mg съдържат Ариавит сънсет жълто (Е 110).

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Описание на таблетките:

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

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

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

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

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

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония:

Главно за лечение на есенциална хипертония, самостоятелно или в комбинация.

Хронична сърдечна недостатъчност (стадий по NYHA II-IV)



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

Хронична стабилна стенокардия

За поддържащо лечение на хронична стабилна стенокардия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Продължителност на лечението

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

Дозировка

Есенциална хипертония

Възрастни

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

Старческа възраст

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

Хронична стабилна стенокардия

Възрастни

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

Старческа възраст

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

Хронична сърдечна недостатъчност (стадий по NYHA II-IV)

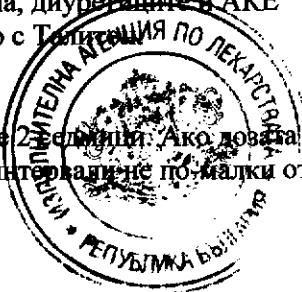
Лечението с Талитон трябва да се започва само под наблюдението на лекар в болница при задълбочена оценка на състоянието на пациента.

Преди всяко последващо повишение на дозата клиничното състояние на пациента трябва да се оценява в деня на повишаването от специалист с опит в лечението на сърдечна недостатъчност, за да се потвърди, че клиничното състояние остава стабилно. Дозата на карведилол не трябва да се увеличава при пациенти с влошаваща се сърдечна недостатъчност след последното посещение или с признания на декомпенсирана или нестабилна хронична сърдечна недостатъчност.

Адекватната доза винаги се избира индивидуално. Дозите на дигоксина, диуретици и АКЕ инхибиторите трябва да бъдат уточнени преди започване на лечението с Талитон.

Възрастни

Препоръчваната начална доза е 3,125 mg два пъти дневно през първите 2-3 дни. Ако дозата се понася добре и ако е необходимо, тя може да бъде увеличавана на интервали не по-малки от



2 седмици до 6,25 mg два пъти дневно, след това до 12,5 mg два пъти дневно и до 25 mg два пъти дневно. Дозата трябва да бъде увеличавана до най-високото ниво, понасяно от пациента.

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

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

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

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

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

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

Старческа възраст

Дозите са подобни на тези при възрастни.

Специални популации

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Едно фармакокинетично проучване при пациенти с цироза е показвало, че експозицията (AUC) на карведилол е увеличена с 6,8 пункта при пациенти с чернодробно увреждане, в сравнение със здрави индивиди.

Пациенти с диабет

Бета-блокерите могат да увеличат инсулиновата резистентност и да маскират симптомите на хипогликемия. Въпреки това, много проучвания са установили, че вазодилататори бързо



блокери като карведилол са свързани с по-благоприятни ефекти върху глюкозния и липиден профил.

Установено е, че карведилол проявява умерени инсулин-сенсибилизиращи свойства и може да облекчи някои прояви на метаболитен синдром.

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

За перорално приложение.

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хронична застойна сърдечна недостатъчност

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

Бъбречна функция при застойна сърдечна недостатъчност

Наблюдавано е обратимо влошаване на бъбречната функция при лечение с карведилол на пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с ниско артериално налягане (системично АН <100 mmHg), исхемична болест сърцето и дифузно съдово заболяване и/или съпътстваща бъбречна недостатъчност. При пациенти с ХСН с тези рискови фактори бъбречната функция трябва да се мониторира по време на повишаването на дозата на карведилол и при влошаване на бъбречната недостатъчност трябва дозата да се намали или приемът на лекарствения продукт да се преустанови.

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Карведилол трябва да се използва внимателно при пациенти с ХОББ с бронхоспастична компонента, които не получават перорално или инхалаторно лечение и само ако терапийната полза надхвърля евентуалния рисък.



При пациенти със склонност към бронхоспастични реакции може да се появи респираторен дистрес като резултат от възможно увеличаване съпротивлението на дихателните пътища. Пациентите трябва да се наблюдават стриктно при започването и постепенното повишаване на дозата на карведилол, като дозата на карведилол трябва да се намали при появата на данни за бронхоспазъм по време на лечението.

Диабет

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

Периферно съдово заболяване

Карведилол трябва внимателно да се прилага при пациенти с периферно съдово заболяване, тъй като бета-блокерите могат да отключат или да утежнят симптомите на артериална недостатъчност.

Феномен на Райно

Карведилол трябва да се прилага внимателно при пациенти, страдащи от периферни циркуlatorни нарушения (например феномен на Райно), тъй като може да се наблюдава обостряне на симптомите.

Тиреотоксикоза

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

Аnestезия и хирургични интервенции

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

Брадикардия

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

Свръхчувствителност

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

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR)

По време на лечението с карведилол се съобщава за много редки случаи на тежки кожни нежелани реакции като токсична епидермална некролиза (TEN) и синдром на Стивънс-Джонсън (SJS) (вж. т. 4.8 Постмаркетингови данни). Приемът на карведилол трябва окончательно да се преустанови от пациенти, при които се наблюдават тежки кожни нежелани реакции, които е възможно да се дължат на карведилол.

Псориазис

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

Едновременна употреба с калциеви антагонисти

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

Феохромоцитом



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

Вариантна ангина на Принцметал

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

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Налице са редица значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия с други лекарствени продукти (напр. дигоксин, циклоспорин, рифампицин, анестетици, антиаритмични лекарства, вж. т. 4.5).

Контактни лещи

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

Синдром на отнемане

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

Клонидин

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

Лактоза

Всяка таблетка съдържа 50 mg лактозаmonoхидрат. Пациентите с редките наследствени състояния на галактозна непоносимост, тотална лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат това лекарство.

Захароза

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

Ариавит сънсет жълто (E110)

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

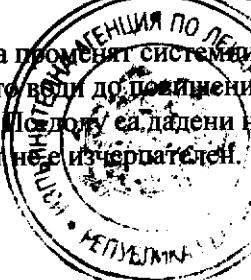
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Влияние на карведилол върху фармакокинетиката на другите лекарствени продукти

Карведилол е субстрат, а също и инхибитор на Р-гликопротеин. Затова бионаличността на лекарства, транспортирани от Р-гликопротеин може да бъде увеличена при едновременното приложение на карведилол. Също така, бионаличността на карведилол може да бъде променяна от индукторите или инхибиторите на Р-гликопротеин.

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



Дигоксин: В някои проучвания при здрави индивиди и при пациенти със сърдечна недостатъчност е доказана повищена експозиция на дигоксин до 20%. Значително по-голям ефект е наблюдаван при пациенти от мъжки пол в сравнение с пациенти от женски пол. Препоръчва се внимателно следене на нивото на дигоксин при започване, титриране или прекъсване на лечението с карведилол (вж. т.4.4). Карведилол не влияе върху приложения интравенозно дигоксин.

Циклоспорин: Две проучвания при бъбречно и сърдечно трансплантиирани пациенти, получаващи циклоспорин перорално са показвали, увеличение на плазмената концентрация на циклоспорин след започване на лечение с карведилол. Данните показват, че карведилол увеличава действието на перорално приемания циклоспорин с около 10 до 20%, поради което се налага намаляване на дозата на циклоспорин с 10-20%, за да се поддържат терапевтичните концентрации на циклоспорин.

Механизмът на взаимодействието не е известен, но причината може да бъде инхибирането на чревния Р-гликопротеин от карведилол. Поради широката интериндивидуална вариабилност на нивата на циклоспорин се препоръчва концентрацията на циклоспорин да бъде внимателно следена след започване на лечение с карведилол и дозата на циклоспорин да бъде подходящо прецизирана.

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

Влияние на други лекарства върху фармакокинетиката на карведилол

Инхибиторите, както и индукторите на CYP2D6 и CYP2C9 могат да променят системния и/или предсистемния метаболизъм на карведилол стереоселективно, което увеличава или намалява плазмените концентрации на R и S- карведилол (вж. т. 5.2, Биотрансформация). Някои примери, наблюдавани при пациенти или при здрави индивиди са изброени по-долу, но списъкът не е изчерпателен.

Амиодарон: В *in vitro* проучване с човешки чернодробни микрозоми е установено, че амиодарон и дезетиламиодарон инхибират окисление на R- и S- карведилол. Минималната концентрацията на R- и S- карведилол значително се увеличава 2,2-кратно при пациенти със сърдечна недостатъчност, получаващи карведилол и едновременно амиодарон в сравнение с пациенти, подложени на монотерапия с карведилол. Ефектът на S- карведилол се приписва на дезетиламиодарон, метаболит на амиодарон, който е силен инхибитор на CYP2C9. Препоръчва се наблюдение за проява на бета-блокада при пациенти, лекувани с комбинация карведилол и амиодарон.

Рифампицин: В проучване на 12 здрави доброволци приложението на рифампицин е намалило плазмените нива на карведилол с около 60% и е наблюдавано намаление на ефекта на карведилол върху систолното артериално налягане. Механизмът на взаимодействието не е известен, но може да се дължи на индуцирането на чревния Р-гликопротеин от страна на рифампицин. Необходимо е строго наблюдение на бета-блокадата при пациенти, приемащи едновременно карведилол и рифампицин.

Флуоксетин и пароксетин: В едно рандомизирано, кръстосано проучване при 10 пациенти със сърдечна недостатъчност едновременното приложение на флуоксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, е довело до стереоселективно инхибиране на метаболизма на карведилол с увеличение на средната AUC на R(+) енантиомера със 77% и статистически незначимо увеличение с 35% на S (-) AUC на енантиомера, в сравнение с плацебо групата.. Разлика обаче в нежеланите събития, кръвното налягане или сърдечната честота между отделните терапевтични групи не се наблюдава.

Ефектът на единократната доза пароксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, върху фармакокинетиката на карведилол е бил изследван при 12 здрави доброволци след единократен перорален прием. Независимо от голямото увеличение на влиянието на R- и S- карведилол в тези здрави индивиди не са наблюдавани клинични ефекти.



Фармакодинамични взаимодействия

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

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

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

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

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

Клонидин: Едновременното приложение на клонидин с лекарства с бета-блокерираща активност може да потенцира антихипертензивните и брадикардни ефекти. Когато лечението със средства с бета-блокерираща активност и клонидин трябва да бъде преустановявано, първо се спира бета-блокерът. В следващите няколко дни клонидин може да бъде спрян с постепенно намаляване на дозата.

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

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватна информация за използването на карведилол при бременност.

Проучванията при животни са показвали репродуктивна токсичност (вж. т. 5.3). Потенциалният рисков при хората не е известен.



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

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

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

Поради индивидуално вариращите реакции (например замайване, уморяемост) способността за шофиране или работа с машини може да бъде увредена. Както при други лекарствени продукти, които предизвикват промени в кръвното налягане, пациентите, приемащи карведилол, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не работят с машини, ако имат замайване или свързани с това симптоми. Това се отнася особено в началото на лечението, след увеличаване на дозата, при промяна на лекарствените продукти и при комбинация с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции (ADR) са изброени съгласно системно-органическите класове на MedDRA и категориите за честота CIOMS на нежеланите лекарствени реакции:

Според тяхната честота нежеланите реакции се определят както следва:

Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100$ до $<1/10$
Нечести	$\geq 1/1\,000$ до $<1/100$
Редки	$\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$
Много редки	$<1/10\,000$
С неизвестна честота	не могат да бъдат определени от известните данни

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

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции от клинични изследвания

Системо-органсъчен клас	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфекстации	Пневмония	Чести
	Бронхит	Чести
	Инфекция на горните дихателни пътища	Чести
	Инфекция на пикочните пътища	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Чести
	Тромбоцитопения	Редки



	Левкопения	Много редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (алергични реакции)	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишаване на телесното тегло	Чести
	Хиперхолестерolemия	Чести
	Нарушен контрол на кръвната захар (хипергликемия, хипогликемия) при пациенти с установен диабет	Чести
Психични нарушения	Депресия, потиснато настроение	Чести
	Нарушения на съня	Нечести
Нарушения на нервната система	Световъртеж	Много чести
	Главоболие	Много чести
	Синкоп, пресинкоп	Чести
	Парестезия	Нечести
Нарушения на очите	Увреждане на зрението	Чести
	Намалено сълзене (сухота в очите)	Чести
	Дразнене на очите	Чести
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност	Много чести
	Брадикардия	Чести
	Хиперволемия	Чести
	Плетора	Чести
	Атриовентрикуларен блок	Нечести
	Ангина пекторис	Нечести
Съдови нарушения	Хипотония	Много чести
	Ортостатична хипотония	Чести
	Нарушения на периферното кръвообращение (студени крайници, периферна съдова болест, обостряне на интермитентното накуцване и феномен на Рейно)	Чести
	Хипертония	Чести
Респираторни, гръден и медиастинални нарушения	Диспнея	Чести
	Белодробен оток	Чести
	Астма при предразположени пациенти	Чести
	Назална конгестия, грипоподобни симптоми	Редки
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Чести
	Диария	Чести
	Повръщане	Чести
	Диспепсия	Чести
	Коремна болка	Чести
	Запек	Нечести
	Сухота в устата	Редки
Хепатобилиарни нарушения	Увеличени аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и гама-глутамилтрансфераза (GGT)	Много редки



Кожни и подкожни нарушения	Кожни реакции (напр. алергични екзантема, дерматит, уртикария, сърбеж, псoriатични и лихен планус като кожни лезии)	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в крайниците	Чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност и аномалии на бъбречната функция при пациенти с дифузно съдово заболяване и/или съществуваща бъбречна недостатъчност	Чести
	Нарушения на уринирането	Редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести
Общи нарушения и състояние на мястото на приложение	Астения (умора)	Много чести
	Оток	Чести
	Болка	Чести

Описание на избрани нежелани реакции

Честотата на нежеланите реакции не зависи от дозата, с изключение на световъртежа, нарушеното зрение и брадикардията. Замайване, синкоп, главоболие и астения обикновено са слабо изразени и е по-вероятно да възникнат в началото на лечението.

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност по време на повишаване на дозата на карведилол може да възникне влошаване на сърдечната недостатъчност и задръжка на течност (вж. т. 4.4).

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

Наблюдавано е обратимо влошаване на бъбречната функция при лечение с карведилол при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с нико артериално налягане, исхемична болест на сърцето и дифузно съдово заболяване и/или съществуваща бъбречна недостатъчност (вж. т. 4.4).

Постмаркетингови нежелани лекарствени реакции

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

Нарушения на метаболизма и храненето

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- алопеция
- много рядко са съобщавани тежки кожни нежелани реакции (токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе) (вж. т. 4.4)

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища



Докладвани са изолирани случаи на инконтиненция на урина при жени, която отзвучава при спиране на лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Симптоми и признания

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

Лечение на предозирането:

Необходимо е наблюдение за наличие на горепосочените признания и симптоми и лечение според преценката на лекуващия лекар и в съответствие със стандартната практика при пациенти с анамнеза за предозиране с бета-блокер (напр. атропин, трансвенозно стимулиране, глюкагон, фосфодиестеразен инхибитор, като амринон или милринон, бета-симпатикомиметици).

Важна забележка

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Карведилол е мултипотентен, блокер на адрено-рецепторите, от трето поколение, който antagonизира α_1 , β_1 и β_2 рецепторите също. Карведилол притежава органопротективен ефект, в добавка към неговия силен антиоксидантен и очистващ свободните радикали ефект. Той представлява рацемична смес от два стереоизомера. Неговите R(+) и S(-) енантиомери притежават същата бета₁-блокираща и антиоксидантна активност. Карведилол неселективно потиска бета₁ и бета₂ рецепторите, който му ефект се дължи на S(-) енантиомера. Карведилол не притежава вътрешна симпатикомиметична активност и подобно на пропранолол има мембронстабилизиращи свойства. Поради бета-блокиращата си активност лекарството потиска ренин-ангиотензин-алдостероновата система, при което намалява секрецията на ренин, така че задръжка на течности рядко се проявява при приложението му. Карведилол потиска пролиферацията на гладко-мускулните клетки в съдовата стена.

В клинични проучвания с измервания на различни маркери е доказано, че оксидативният стрес намалява при пациенти, лекувани с карведилол.

Чрез селективна алфа₁-рецепторна блокада карведилол намалява периферното съпротивление. Той атенюира повишението на кръвното налягане, предизвикано с алфа₁-рецепторния агонист фенилефрин, но не повлиява това, предизвикано от альфатензорин.



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

Клиничните проучвания с карведилол водят до следните резултати

Приложението на лекарственото вещество при хипертония води до намаляване на кръвното налягане в резултат на бета-рецепторната блокада и на вазодилатацията, дължаща се на алфа₁-рецепторната блокада. Някои от ограниченията на традиционните бета-блокери не касаят вазодилататорните бета-блокери, като карведилол. Неговият антихипертензивен ефект не е свързан с повишаване на общото периферно съдово съпротивление, какъвто е случаят с „чистите“ бета-блокери. Под влияние на карведилол сърдечната честота се намалява в известна степен. Бъбречната перфузия и бъбречната функция остават непроменени при хипертензивни пациенти. Карведилол не повлиява ударния обем на сърцето и намалява общото периферно съдово съпротивление. Той не влошава перфузията на отделните органи и кръвотока в артериите, кръвоснабдявачи тези органи, като тези на бъбреците, скелетните мускули, предмишниците, краката, кожата и мозъка, а също и на каротидната артерия. Честотата на възникване на студени крайници и ранна уморяемост при физическо натоварване, често проявяващи са при лечение с бета-блокери без вазодилататорен ефект е ниска. Дългосрочният ефект на карведилол върху хипертонията е установен в няколко двойно-слепи контролирани проучвания, извършени с оригиналния продукт.

Антихипертензивният ефект е с бързо начало, достига максимум след 2-3 часа и продължава 24 часа. При дългосрочно лечение максималният ефект на лекарството може да се очаква слез 3-4 седмици лечение.

Няколко отворени проучвания са показвали, че карведилол е ефективен лекарствен продукт при пациентите с бъбречна хипертония. Ефективността на карведилол е доказана и при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност или такива на хемодиализа или след бъбречна трансплантиация.

Карведилол води до постепенно намаляване на кръвното налягане както в дните на хемодиализа, така и в дните без хемодиализа и понижаващият ефект на кръвното налягане е сравним с този, наблюдаван при пациенти с нормална бъбречна функция. Въз основа на получените резултати в сравнителните проучвания при пациенти на хемодиализа е направено заключението, че карведилол е по-ефективен и по-добре поносим от блокерите на калциевите канали (калциеви антагонисти).

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

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

Карведилол намалява заболяваемостта и смъртността при пациенти на диализа с дилатативна кардиомиопатия. Мета-анализът на плацебо-контролирани клинични изследвания, включващи голям брой пациенти (>4000) с лека до умерена хронична бъбречна болест, подкрепя лечението на пациенти с левокамерна дисфункция, със или без симптоматична сърдечна недостатъчност, с карведилол за намаляване честотата на смъртността от всяка към произход, както и на събитията, свързани със сърдечна недостатъчност.

При пациенти с левокамерна дисфункция или хронична сърдечна недостатъчност карведилол е показал благоприятни ефекти върху хемодинамиката и подобренето на левокамерната фракция на изтласкване, както и върху размерите на лявата камера.



В едно голямо многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване за смъртността (COPERNICUS) 2289 пациенти с тежка стабилна ХСН от исхемичен или не-исхемичен произход на стандартно лечение, са били рандомизирани за лечение с карведилол (1156 пациенти) или с плацебо (1133 пациенти). Пациентите са имали левокамерна систолна дисфункция със средна фракция на изтласкане по-малко от 20%. Смъртността от всякакъв произход е била намалена с 35% от 19,7% в групата с плацебо до 12,8% в групата с карведилол (Сох пропорционален риск, $p=0,00013$).

Комбинираните второстепенни крайни точки на смъртност или хоспитализиране поради сърдечна недостатъчност, смъртност или хоспитализиране поради сърдечно-съдови причини и смъртност или хоспитализиране поради други причини са били значително по-ниски в групата с карведилол в сравнение с плацебо (31%, 27% и 24% намаление съответно, за всичките $p<0,00004$).

Честотата на сериозните нежелани събития по време на проучването е била по-ниска в групата с карведилол (39,0% спрямо 45,4%). По време на започване на лечението честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност е била подобна в групите с карведилол и плацебо. Честотата на сериозно влошаване на сърдечната недостатъчност по време на проучването е била по-ниска в групата с карведилол (14,6% спрямо 21,6%).

И електролитите, и профилът на серумните липиди не се повлияват.

Пациенти със захарен диабет

При пациенти с тип 2 диабет, страдащи от хипертония карведилол не повлиява нивото на кръвната захар нито на гладно, нито след нахранване, както и нивото на гликерирания хемоглобин A₁, така че няма нужда от намаляване на дозата на антидиабетиците. При пациенти с диабет и хипертония в проучването GEMINI, направено с оригиналния карведилол, лекарството не повлиява HbA_{1c} нивата, докато метопролол ги увеличава.

При пациенти с тип 2 диабет, карведилол няма статистически значим ефект върху глюкозния толеранс. При недиабетни пациенти с хипертония, с намалена чувствителност за инсулин (метаболитен синдром) карведилол подобрява чувствителността към инсулин. Същите резултати са получени при проучвания на пациенти с хипертония и диабет тип 2.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорален прием на таблетка от 25 mg от здрави лица, карведилол, лекарственото вещество се резорбира бързо от stomашно-чревния тракт с връх в плазмената концентрация C_{max} от 21 mg/L, които се достигат след приблизително 1,5 часа (t_{max}). Стойностите на C_{max} са линейно свързани с дозата. След перорален прием карведилол преминава през екстензивен „first-pass“ метаболизъм, което дава като резултат абсолютна бионаличност от около 25% при здравите мъже.

Карведилол е рацемат и S-(-)-енантиомерът се метаболизира по-бързо от R-(+)-енантиомера, като показва абсолютна перорална бионаличност от 15% в сравнение с 31% за R-(+)-енантиомер. Максималната плазмена концентрация на R-карведилол е приблизително 2 пъти по-висока от тази на S-карведилол.

In vitro проучванията са показвали, че карведилол е субстрат на ефлуксния транспортер P-гликопротеин. Ролята на P-гликопротеин в разпределението на карведилол също е потвърдена *in vivo* при здрави индивиди.

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

Разпределение



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

Биотрансформация

При човека, карведилол се метаболизира екстензивно в черния дроб чрез оксидиране и конюгиране в няколко метаболита, които се елиминират основно през жълчката. В проучвания при животни е наблюдавана енtero-хепатална циркулация.

Лекарственото вещество се метаболизира основно в черния дроб, главно чрез глюкурониране. Деметилирането и хидроксилирането на фениловия пръстен води до образуване на три активни метаболита, които притежават бета-блокиращи свойства. Според резултатите от предклиничните проучвания, 4-хидроксифенол метаболитът е приблизително 13 пъти по-мощен бета-блокер от карведилол. В същото време трите активни метаболити са по-слаби вазодилататори от карведилол. Серумните концентрации на трите активни метаболита са 1/10 от тази на карведилол. Двата хирокси-карбазол метаболита са 30 до 80 пъти по-мощни антиоксиданти от карведилол.

Фармакокинетичните проучвания при хората са показвали, че оксидативния метаболизъм на карведилол е стереоселективен. Резултатите от *in vitro* проучване посочват, че различни цитохром P450 изoenзими могат да бъдат включени в процеса на окисление и хидроксилиране включително CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, както и CYP1A2.

Проучванията при здрави доброволци и при пациенти са показвали, че R-енантиомерът се метаболизира предимно от CYP2D6. S-енантиомерът се метаболизира главно от CYP2D6 и CYP2C9.

Генетичен полиморфизъм

Резултатите от клиничните фармакокинетични изследвания при хора показват, че CYP2D6 играе важна роля в метаболизма на R- и S- карведилол. Като следствие на бавните метаболизатори CYP2D6 се увеличават плазмените концентрации на R и S-карведилол. Значението на CYP2D6 генотип във фармакокинетиката на R- и S- карведилол е било потвърдено във фармакокинетичните изследвания на населението, докато други изследвания не потвърждават това наблюдение. Направен е изводът, че генетичният полиморфизъм CYP2D6 може да има ограничено клинично значение.

Елиминиране

След единична, перорално приета доза от 50 mg, карведилол се отделя в жълчката около 60% и се елиминира с фекалиите под формата на метаболити в рамките на 11 дни. След еднократна перорална доза, само около 16% се отделя в урината под формата на карведилол или неговите метаболити. Екскрецията на непроменения лекарствен продукт в урината представлява по-малко от 2%. След интравенозна инфузия на 12,5 mg при здрави доброволци, плазменият клирънс на карведилол достига около 600 ml/min, а елиминационният полуживот е около 2,5 часа. Времето на полуживот на карведилол при прием на капсули от 50 mg, наблюдавано при същите лица, е 6,5 часа и съответства на полу периода на абсорбция от капсулата. След перорално приложение общият клирънс на S-карведилол е приблизително два пъти по-голям от този на R-карведилол.

Фармакокинетика при специални популации

Бъбречно увреждане

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

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



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

Чернодробно увреждане

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

Сърдечна недостатъчност

В проучване при 24 пациенти със сърдечна недостатъчност клирънсът на R- и S-карведилол е бил значимо по-нисък от изчисления преди това при здрави доброволци. Тези резултати показват, че фармакокинетиката на R- и S-карведилол се променя значимо при сърдечна недостатъчност.

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност

В проучвания за канцерогенност, проведени при пътхове и мишки, с приложени дози до 75 mg/kg/ден и 200 mg/kg/ден, съответно (38 до 100 пъти максималната препоръчана доза при човек (MRHD)), карведилол няма карциногенен ефект.

Мутагенност

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

Фертилитет

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

Тератогенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Талитон 6,25 mg: Ариавит хинолиново жълто (E 104), магнезиев стеарат, норидон, силициев диоксид колоиден безводен, захароза, кросповидон, лактозаmonoхидрат.

Талитон 12,5 mg: Ариавит сънсет жълто (E 110), магнезиев стеарат, норидон, силициев диоксид колоиден безводен, захароза, кросповидон, лактоза monoхидрат.



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

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

Режим на отпускане: По лекарско предписание.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май, 2021 г.

