

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение I
20060029/30/31
BG/МММР-59472-9
06-07-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Карвилекс 6,25 mg таблетки
Carvilex 6,25 mg tablets

Карвилекс 12,5 mg таблетки
Carvilex 12,5 mg tablets

Карвилекс 25 mg таблетки
Carvilex 25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 6,25 mg, 12,5 mg или 25 mg карведилол (carvedilol).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Карвилекс 6,25 mg – бели или жълтеникаво бели, кръгли, плоски таблетки с делителна черта от едната страна с диаметър 8 mm. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Карвилекс 12,5 mg - бели или жълтеникаво бели, кръгли, плоски таблетки с делителна черта от едната страна с диаметър 7 mm. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Карвилекс 25 mg - бели или жълтеникаво бели, кръгли, плоски таблетки с делителна черта от едната страна с диаметър 9 mm. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на стабилна и симптоматична лека, умерена и тежка хронична сърдечна недостатъчност с исхемична или неисхемична етиология, като допълнение към стандартната терапия (диуретици, дигоксин и АСЕ инхибитори) при пациенти с еуволемия.
- Лечение на есенциална хипертония. Може да се използва самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства (напр. блокери на калциевите канали, диуретици).
- Лечение на стабилна стенокардия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение.

Карвилекс е наличен в 3 концентрации: таблетки от 6,25 mg, 12,5 mg и 25 mg



Продължителност на лечението

Лечението с карведилол е дългосрочно лечение. Както при всички бета-блокери, лечението не трябва рязко да се спира, а по-скоро постепенно да се намалява на седмични интервали. Това е особено важно при пациенти със съпътстващо заболяване исхемична болест на сърцето.

Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Лечението с карведилол трябва да се започва само под наблюдението 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 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 признаци на декомпресирана или нестабилна хронична недостатъчност.

Дозата трябва да се титрира според индивидуалните нужди.

При пациенти, които получават основна терапия с диуретици и/или дигоксин, и/или АСЕ инхибитори, дозировката на другите лекарствени продукти трябва да се стабилизира преди започване на лечение с карведилол.

Възрастни

Първоначалната доза е 3,125 mg два пъти дневно за две седмици. Ако тази доза се понася добре от пациента, тя може да бъде повишена постепенно през интервал от две или повече седмици, първо до 6,25 mg два пъти дневно, после 12,5 mg два пъти дневно, последвано от 25 mg два пъти дневно. Препоръчва се дозата да се повишава до достигане на максимално поносимата доза за пациента.

Препоръчителната максимална доза при пациенти с тежка ХСН и пациенти с лека до умерена ХСН с тегло под 85 kg е 25 mg два пъти дневно. При пациенти с лека до умерена ХСН с тегло над 85 kg препоръчителната максимална доза е 50 mg два пъти дневно.

Преди всяко повишаване на дозата, трябва да се извършва лекарски преглед за потенциални симптоми на влошена сърдечна недостатъчност или за симптоми на тежка вазодилатация (като ренална функция, телесно тегло, кръвно налягане, сърдечна честота и ритъм). Влошаването на сърдечната недостатъчност или задържането на течности се третира с повишаване на дозата на диуретика, като дозата на карведилол не трябва да се повишава до стабилизиране на пациента. При поява на брадикардия или в случаите на удължаване на AV проводимостта, на първо място трябва да се мониторира нивата на дигоксин. В редки случаи може да се наложи да се понижи дозата на карведилол или временно да се спре терапията. Дори и в тези случаи, внимателното титриране на дозата на карведилол може успешно да продължи.

Ако лечението с карведилол се преустанови за повече от една седмица, лечението следва да се поднови на по-нискодозово ниво (два пъти дневно) и постепенно да се повишава според горните препоръки за дозиране. Ако терапията с карведилол е била спряна за повече от две седмици, възстановяването на терапията трябва да започне отново с доза 3,125 mg два пъти дневно и постепенно да бъде повишавана според по-горе упоменатите препоръки.

Симптомите на вазодилатация могат да бъдат овладени първоначално чрез намаляване на дозата на диуретиците. Ако симптомите продължат, дозировката на АСЕ инхибитора (ако се приема) може да бъде намалена, след което, ако е необходимо да се намали и дозировката на карведилол. При такива обстоятелства, докато симптомите на влошаване на сърдечната недостатъчност или вазодилатация не бъдат овладени, дозировката на карведилол трябва да се увеличава.



Пациенти в старческа възраст
Както при възрастните.

Деца

Безопасността и ефикасността при деца (под 18 години) не са установени.

Хипертония

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

Възрастни

Препоръчва се първоначална доза от 12,5 mg веднъж дневно през първите два дни. След това лечението се продължава с доза от 25 mg/дневно. При необходимост дозата може да бъде повишавана постепенно през интервал от две или повече седмици, до максималната препоръчителна доза от 50 mg веднъж или два пъти дневно.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчителната първоначална доза при хипертония е 12,5 mg веднъж дневно, която също така може да се окаже достатъчна при по-нататъшно лечение. Ако обаче няма адекватен клиничен отговор, дозата може да бъде повишавана до максималната дневна доза от 50 mg веднъж дневно или в разделени приеми.

Деца

Безопасността и ефикасността при деца (под 18 години) не са установени.

Стенокардия

Препоръчва се режим на дозиране два пъти дневно.

Възрастни

Препоръчва се първоначална доза от 12,5 mg два пъти дневно през първите два дни. След това дозата постепенно се повишава на 25 mg два пъти дневно.

Пациенти в старческа възраст

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

Деца

Безопасността и ефикасността при деца (под 18 години) не са установени.

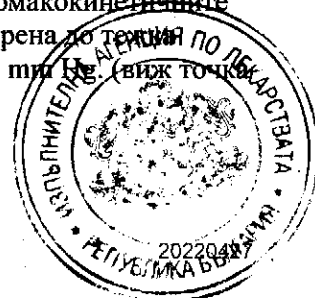
Пациенти със съпътстващо чернодробно заболяване

Карвилекс е противопоказан при пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точка 4.3 Противопоказания и 5.2 Фармакокинетични свойства).

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

Пациенти със съпътстваща нарушена бъбречна функция

Дозата трябва да се определи за всеки пациент индивидуално, но според фармакокинетичните параметри, не се налага промяна в дозата на карведилол при пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност, докато систолното артериално налягане е над 100 mmHg. (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).



Пациенти с диабет

Бета-блокери могат да увеличат инсулиновата резистентност и да маскират симптомите на хипогликемия. Въпреки това, много проучвания са установили, че вазодилатиращи бета-блокери като карведилол са свързани с по-благоприятни ефекти върху глюкозията и липиден профил.

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

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

Карведилол не трябва да се употребява от пациенти със:

- свръхчувствителност към карведилол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- нестабилна/декомпенсирана сърдечна недостатъчност;
- клинично изявена чернодробна дисфункция.

Както при другите бета-блокери карведилол не трябва да се прилага при пациенти със:

- сърдечен атриовентрикуларен (AV) блок II-ра или III-та степен (освен при поставен постоянен пейсмейкър);
- тежка брадикардия (< 50 удара/минута);
- синдром на болния синусов възел (включително синоатриален блок);
- тежка хипотония (систолично артериално налягане < 85 mmHg);
- кардиогенен шок;
- анамнеза за бронхоспазъм или астма.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хронична застойна сърдечна недостатъчност

При повишаване на дозата чрез титриране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, може да се влоши сърдечната недостатъчност или да се задържат течности. При поява на такива симптоми трябва да се повиши дозата на диуретиците, а дозата на карведилол не трябва да се повишава до възстановяване на клиничната стабилност. Понякога може да е необходимо дозата на карведилол да се понижи или в редки случаи лечението временно да се прекрати.

Такива епизоди не изключват последващо успешно титриране на дозата карведилол.

Карведилол трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с дигиталисови гликозиди, тъй като и двете лекарствени вещества забавят AV проводимостта (вж. точка 4.5).

Бъбречна функция при застойна сърдечна недостатъчност

Обратимо влошаване на бъбречната функция е наблюдавано по време на терапия с карведилол при пациенти със сърдечна недостатъчност с ниско кръвно налягане (систолично АН < 100 mmHg), исхемична болест на 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 повишаване на дозата на Карвилекс и при влошаване на бъбречната недостатъчност трябва да се намали или приемът на лекарствения продукт да се преустанови.

Брадикардия

Карведилол може да предизвика брадикардия. При намаляване на сърдечната честота под 55 удара/мин, дозата на карведилол трябва да се понижи.



Вариантна ангина на Принцметал

Средства с неселективно бета-блокиращо действие могат да провокират гръдна болка при пациенти със стенокардия, вариант Принцметал. Няма клиничен опит от приложението на карведилол при такива пациенти. Въпреки че карведилол има алфа-блокиращо действие и може да предотврати появата на такива симптоми, той трябва да се използва внимателно при пациенти, при които се подозира наличието на вариантна ангина на Принцметал.

Левокамерна дисфункция след остър миокарден инфаркт

Преди започване на лечението с карведилол пациентът трябва да бъде клинично стабилен и да е приемал АСЕ инхибитор поне 48 часа преди това, а дозата на АСЕ инхибитора трябва да е стабилна в продължение на най-малко 24 часа.

Хроничната обструктивна белодробна болест

При пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) с бронхоспастичен компонент, които не са получавали перорално или инхалаторно лечение карведилол трябва да се използва с повишено внимание и то само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск.

При пациенти със склонност към бронхоспазм, може да възникне респираторен дистрес вследствие на възможно увеличаване на резистентността на дихателните пътища. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани в началото на терапията и при повишаване на дозата на карведилол и дозата на карведилол трябва да се понижи, ако по време на лечението има доказателства за бронхоспазм.

Диабет

Трябва да се внимава при приложение на карведилол на пациенти със захарен диабет, тъй като ранните признаци и симптоми на остра хипогликемия могат да бъдат маскирани или отслабени. При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и диабет, употребата на карведилол може да влоши контрола на кръвната захар.

Периферно съдово заболяване и феномен на Рейно

Карведилол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, страдащи от периферни циркулаторни нарушения (напр. феномен на Рейно), тъй като бета-блокери могат да отключат или да влошат симптомите на артериална недостатъчност.

Тиреотоксикоза

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

Феохромоцитом

При пациенти с феохромоцитом трябва да се започне с лечение с алфа-блокери преди приложението на бета-блокери. Въпреки, че карведилол притежава и алфа- и бета-блокиращо фармакологично действие, няма достатъчно опит в лечението на това заболяване и съответно той трябва да се прилага с особено внимание при пациенти, при които се подозира наличието на това заболяване.

Свърхчувствителност

Необходимо е внимание при приложение на карведилол на пациенти с анамнеза за тежки реакции на свърхчувствителност и при такива, подложени на десензибилизиращо лечение, тъй като бета-блокери могат да повишат както чувствителността към алергените, така и тежестта на анафилактичните реакции.

Тежки кожни реакции

По време на лечението с карведилол се съобщава за много редки случаи на тежки кожни нежелани реакции като токсична епидермална некролиза (ТЕН) и синдром на Стивънс-



Джонсън (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции), които е възможно да се дължат на карведилол. В такива случаи приемът на карведилол трябва да се преустанови.

Псориазис

Пациенти с анамнеза за псориазис, свързан с лечение с бета-блокери, трябва да приемат карведилол само след преценка на съотношението полза/риск.

Анестезия и големи операции

При пациенти подлежащи на общи хирургични интервенции се изисква повишено внимание, поради синергични негативни инотропни ефекти на карведилол и анестетиците.

Взаимодействие с други лекарства

Налице са редица значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия с други лекарствени продукти (напр. дигоксин, циклоспорин, рифампицин, анестетици, антиаритмични лекарства), вижте точка 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.

Едновременно приложение с калциеви антагонисти

Когато карведилол се използва едновременно с калциеви антагонисти, от вида на верапамил и дилтиазем или с други антиаритмици е необходимо внимателно мониториране на ЕКГ и артериалното налягане.

Контактни лещи

Пациентите, носещи контактни лещи трябва да бъдат предупреждавани за възможна редукция на слъзната секреция (лакримация).

Синдром на отнемане

Лечението с карведилол не трябва да се прекратява рязко, особено при пациенти с исхемична болест на сърцето. Терапията с карведилол трябва да се прекратява постепенно (в рамките на 1-2 седмици).

Помощни вещества

Лактоза

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

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Влияние на Карвилекс върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Карведилол е субстрат и инхибитор на Р-гликопротеина, поради което бионаличността на лекарства, транспортирани от Р-гликопротеин може да бъде увеличена при едновременно приложение на карведилол. В допълнение, бионаличността на карведилол може да бъде модифицирана от индуктори или инхибитори на Р-гликопротеин.

Инхибитори, както и индуктори на CYP2D6 и CYP2C9 може да променят стереоселективно системния и/или предсистемния метаболизъм на карведилол, което води до увеличаване или намаляване на плазмените концентрации на R и S-карведилол (вж. точка 5.2). Някои примери наблюдавани при пациенти или при здрави индивиди, са дадени по-долу.



Дигоксин: Концентрациите на дигоксин се увеличават с до 20%, когато дигоксин и карведилол се прилагат едновременно. Значително по-голям ефект е наблюдаван при пациенти от мъжки пол в сравнение с пациенти от женски пол. Препоръчва се засилено мониториране на концентрациите на дигоксин при започване, адаптиране или преустановяване на лечението с карведилол. (виж точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Карведилол не влияе върху приложението интравенозно дигоксин.

Циклоспорин: В две проучвания при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация на перорално лечение с циклоспорин е наблюдавано увеличение на плазмените концентрации на циклоспорин след започване на лечението с карведилол. При около 30% от пациенти, дозата на циклоспорин трябва да се понижи, за да се поддържа концентрацията на циклоспорин в рамките на терапевтичния обхват, докато при останалата част не е необходима корекция. Като цяло, дозата на циклоспорин трябва да се понижи с около 10 до 20% при тези пациенти. Механизмът на взаимодействие не е известен, но причината може да бъде инхибирането на чревния Р гликопротеин от карведилол. Поради вариабилността на нивата на циклоспорин при отделните пациенти се препоръчва след започване на терапия с карведилол концентрациите на циклоспорин да се наблюдават внимателно и ако е необходимо дозата на циклоспорин да се коригира индивидуално. В случай на интравенозно приложение на циклоспорин не се очаква взаимодействие с карведилол.

Влияние на други лекарства върху фармакокинетиката на Карвилекс

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. раздел Метаболизъм на точка 5.2 Фармакокинетични свойства). 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 микросоми е установено, че амиодарон и дезетиламиодарон инхибират окислението на R- и S-карведилол. Минималната концентрация 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 амиодарона, който е силен инхибитор на CYP2C9. Препоръчва се наблюдение за проява бета-блокада при пациенти, лекувани с комбинация карведилол и амиодарон.

Рифампицин: В проучване при 12 здрави доброволци, прилагането на рифампицин намалява плазмените концентрации на карведилол с около 60%, най-вероятно чрез индукция на Р-гликопротеина, което води до намаляване на чревната абсорбция на карведилол. Необходимо е да има строго наблюдение на бета-блокадата при пациенти, приемащи едновременно карведилол и рифампицин.

Флуоксетин и пароксетин: В рандомизирано, кръстосано проучване при 10 пациенти със сърдечна недостатъчност, едновременното приложение на флуоксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, води до стереоселективно инхибиране на метаболизма на карведилол със 77% увеличение на средната AUC на R (+) енантиомера и статистически незначимо увеличение с 35% на S (-) AUC на енантиомера, в сравнение с плацебо група. Въпреки това между терапевтичните групи не се наблюдава разлика по отношение на нежеланите събития, артериалното налягане или сърдечната честота.

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



Фармакодинамични взаимодействия

Инсулин или перорални хипогликемични средства: Средствата с бета-блокаращи свойства могат да усилят хипогликемичния ефект на инсулин и на пероралните хипогликемични средства. Признаците на хипогликемия могат да бъдат маскирани или отслабени (особено тахикардия). Поради това при пациенти, приемащи инсулин или перорални хипогликемични средства се препоръчва редовно наблюдение на глюкозата в кръвта.

Средства, които изчерпват катехоламина: Пациентите, които приемат едновременно бета-блокери и лекарство, което може да изчерпи катехоламините (напр. резерпин и инхибитори на моноаминооксидазата), трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на хипотония и/или тежка брадикардия.

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

Верапамил, дилтиазем, амиодарон или други антиаритмични средства: в комбинация с карведилол могат да увеличат риска от AV проводни нарушения (виж точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Наблюдавани са изолирани случаи на нарушение на проводимостта (рядко с нарушение на хемодинамиката), когато карведилол се прилага едновременно с дилтиазем. Както и при други продукти с бета-блокаращи свойства, ако карведилол трябва да се прилага перорално с недихидропиридиновите блокери на калциевите канали от вида на верапамил или дилтиазем, амиодарон или други антиаритмични продукти, се препоръчва да се контролира ЕКГ и кръвното налягане.

Клонидин: Едновременното приложение на клонидин с бета-блокери може да засили хипотензивните и понижаващите сърдечната честота ефекти. Когато трябва да се прекрати едновременното лечение с бета-блокери и клонидин, първо трябва да се преустанови бета-блокера. Терапията с клонидин може да се преустанови няколко дни по-късно чрез постепенно понижаване на дозата.

Антихипертензивни средства: Както и другите бета-блокери, така и карведилол може да потенцира ефекта на други едновременно приемани антихипертензивни средства (напр. алфа₁-рецепторни антагонисти), или при които хипотонията е част от профила на техните нежелани реакции.

Анестетици: По време на анестезия се препоръчва внимателно проследяване на жизнените показатели поради синергичните, негативни, инотропни и хипотензивни ефекти на карведилол и анестетиците.

НСПВС: Едновременното приложение на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и бета-блокери може да доведе до повишаване на артериалното налягане и по-слаб контрол върху него.

Бета-агонисти с бронходилатиращо действие: Некардиоселективните бета-блокери антагонизират бронходилатиращите ефекти на бета-агонистите с бронходилатиращо действие. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

Клиничният опит с карведилол при бременни жени е недостатъчен.

Проучванията върху животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Предклинични данни за безопасност). Потенциалният риск при хора не е известен. Карведилол не трябва да се използва по време на бременност, освен в случаите, когато очакваната полза надвишава потенциалния риск.



Бета-блокери намаляват перфузията на плацентата, което може да доведе до интраутеринна смърт на плода, незрелост на плода и преждевременно раждане. Освен това при плода и новороденото могат да се наблюдават нежелани лекарствени реакции (особено хипогликемия и брадикардия). Възможно е при новородените в постнаталния период да се повиши рискът от сърдечни и белодробни усложнения.

От проучванията върху животни няма съществени доказателства за тератогенност при употребата на карведилол (виж също точка 5.3).

Кърмене

Проучванията върху животни показват, че карведилол или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не е известно дали карведилол се екскретира в кърмата при хора. Въпреки това, повечето бета-блокери, по-специално липофилните съединения, преминават в кърмата, макар и в различна степен. Поради това, по време на лечение с карведилол не се препоръчва кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на карведилол върху способността на пациентите да шофират и работят с машини.

Поради индивидуално променливи реакции (напр. замаяване, умора), способността за шофиране и работата с инструменти и машини могат да бъдат нарушени. Както при други лекарствени продукти, които предизвикват промени в артериалното налягане, пациентите, приемащи Карвилекс, трябва да бъдат предупредени да не шофират или да не работят с машини, ако имат замаяване или свързани симптоми. Това е валидно особено в началото на лечението, след повишаване на дозата, при замяна на продукта, както и при комбинация с алкохол.

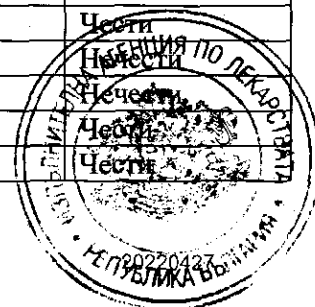
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени съгласно системно-органните класове на MedDRA и категориите за честота, както следва: 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 ($\leq 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

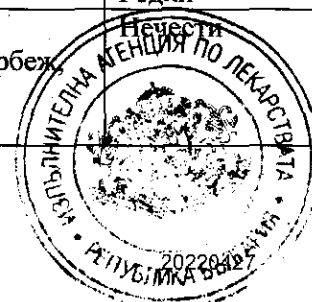
Таблица 1 по-долу обобщава нежеланите реакции, за които е било съобщавано в клинични проучвания със следните показания: хронична сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция след остър инфаркт на миокарда, хипертония и дългосрочно лечение на исхемична болест на сърцето, както и в постмаркетингови съобщения.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции от клинични проучвания и постмаркетингови съобщения

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Чести
	Тромбоцитопения	Редки
	Левкопения	Много редки
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност	Много чести
	Брадикардия	Чести
	Хиперволемия	Чести
	Плетора	Чести
	Атриовентрикуларен блок	Нечести
	Ангина пекторис	Нечести
Нарушения на очите	Увреждане на зрението	Чести
	Намалено сълъзене (сухота в очите)	Чести



	Дразнене на очите	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Чести
	Диария	Чести
	Повръщане	Чести
	Диспепсия	Чести
	Коремна болка	Чести
	Запек	Нечести
	Сухота в устата	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение на препаратa	Астения (умора)	Много чести
	Оток	Чести
	Болка	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Увеличен аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и гама-глутамилтрансфераза (GGT)	Много редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (алергични реакции)	Много чести
Инфекции и инфестации	Пневмония	Чести
	Бронхит	Чести
	Инфекции на горните дихателни пътища	Чести
	Инфекции на пикочните пътища	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишаване на телесното тегло	Чести
	Хиперхолестеролемия	Чести
	Нарушен контрол на кръвната захар (хипергликемия, хипогликемия) при пациенти с установен диабет	Чести
	Болка в крайниците	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в крайниците	Чести
Нарушения на нервната система	Световъртеж	Много чести
	Главоболие	Много чести
	Синкоп, пресинкоп	Чести
	Парестезия	Нечести
Психични нарушения	Депресия, потиснато настроение	Чести
	Нарушения на съня	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност и аномалии на бъбречната функция при пациенти с дифузно съдово заболяване и/ или съпътстваща бъбречна недостатъчност	Чести
	Нарушения на уринирането	Редки
	Инконтиненция на урината	Много редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Затруднено дишане	Чести
	Белодробен оток	Чести
	Астма при предразположени пациенти	Чести
	Назална конгесия	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожни реакции (напр. алергични екзантема, дерматит, уртикария, сърбеж, псориазични и лихен планус кожни лезии), алопеция	Нечести



	Тежки кожни нежелани реакции (токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс- Джонсън, еритема мултиформе)	Много редки
Съдови нарушения	Хипотония	Много чести
	Ортостатична хипотония	Чести
	Нарушения на периферното кръвообращение (студени крайници, периферна съдова болест, обостряне на интермитентно накуцване и феномен на Рейно)	Чести
	Хипертония	Чести

Описание на избрани нежелани реакции:

Честотата на нежеланите реакции не зависи от дозата, с изключение на световъртежа, нарушеното зрение и брадикардията. Световъртежът, синкопът, главоболието и астенията обикновено са слабо изразени и е по-вероятно да се наблюдават в началото на лечението.

При повишаване на дозата на карведилол при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност могат да се наблюдават влошаване на сърдечната недостатъчност и задържане на течности (вж. точка 4.4).

Сърдечната недостатъчност е много често съобщавана нежелана реакция при плацебо и при карведилол лекуваните пациенти (14,5% и 15,4% съответно при пациенти с левокамерна дисфункция след остър инфаркт на миокарда). Обратимо влошаване на бъбречната функция е наблюдавано при лечение с карведилол на пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с ниско артериално налягане, исхемична болест на сърцето и дифузно съдово заболяване и/или съпътстваща бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Като клас, бета-адренорецепторните блокери могат да доведат до манифестни прояви на латентен диабет, влошаване на манифестния диабет и потискане на гликемичния контрол.

Карведилол може да причини инконтиненция на урината при жените, което отзвучава след прекратяване на лекарството.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

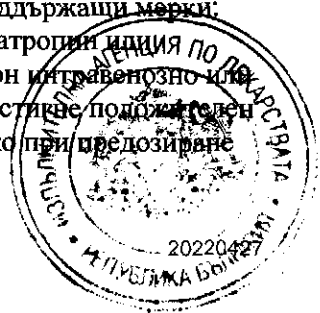
4.9 Предозиране

Признаци и симптоми:

При предозиране могат да се наблюдават: тежка хипотония, брадикардия, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и сърдечен арест. Допълнително могат да се появят затруднения в дишането, бронхоспазъм, повръщане, нарушено съзнание и генерализирани гърчове.

Лечение:

Освен класическите мерки е необходимо да се проследяват жизнените показатели и при нужда да се коригират в интензивно отделение. Могат да се проведат следните поддържащи мерки: За овладяване на силно изявена брадикардия се препоръчва да се използва атропин и/или трансвенозно стимулиране; за поддържане на камерната функция - глюкагон интравенозно или симпатикомиметици (добутамин, изопреналин). Ако е необходимо да се постигне поддържащ инотропен ефект трябва да се приложат фосфодиестеразни инхибитори. Ако при предозиране



преобладава периферната вазодилатация е необходимо да се назначи норадреналин или норфенефрин. Необходимо е постоянно да се мониторира хемодинамиката на пациента. При резистентна брадикардия трябва да се постави пейсмейкър.

При бронхоспазм на пациента трябва да се приложат бета-симпатикомиметици (под формата на аерозол или интравенозно) или интравенозно бавно да се инжектира или инфузира теофилин/аминофилин.

При гърчове се препоръчва да се инжектират бавно интравенозно диазепам или клоназепам.

При тежко предозиране със симптоми на шок, поддържащото лечение трябва да бъде продължено достатъчно дълго, до стабилизиране на пациента, тъй като се очаква удължаване на елиминационния полуживот и преразпределяне на карведилол от по-дълбоките компартименти. Продължителността на поддържащата/антидотна терапия зависи от тежестта на предозирането. Поради това поддържащото лечение трябва да продължи, докато състоянието на пациента се стабилизира.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Алфа- и бета-рецепторни блокери, АТС код - С07АG02

Механизъм на действие

Карведилол е адренергичен рецепторен бета-блокери с множество действие, който блокира алфа₁, бета₁ и бета₂ адренергичните рецептори.

Установено е, че карведилол има органно-защитен ефект. Карведилол е мощен антиоксидант и акцептор на реактивни кислородни радикали.

Карведилол е рацемат, както R (+), така и S(-) енантиомерите имат еднакви алфа-адренорецепторни и антиоксидантни свойства. Неселективната блокада на адренергичните бета₁ и бета₂ рецептори се дължи главно на S(-) енантиомера.

Карведилол има антипролиферативен ефект върху човешките гладкомускулни съдови клетки.

Клинични проучвания показват намаление на оксидативния стрес по време на продължително лечение на пациенти с карведилол, чрез измерване на различни маркери.

Карведилол няма вътрешна симпатикомиметична активност. Подобно на пропранолол притежава мембраностабилизиращи свойства. Карведилол потиска ренин-ангиотензин-алдостерон системата чрез бета-блокада, което намалява освобождаването на ренин, като по този начин рядко се задържат течности.

Антиоксидантните ефекти на карведилол и на неговите метаболити са доказани при експерименти с животни *in vitro* и *in vivo*, както и при човешки клетъчни култури *in vitro*.

Карведилол намалява периферното съдово съпротивление чрез селективна блокада на алфа₁-адренорецепторите. Карведилол повлиява повишаването на кръвното налягане, предизвикано от фенилефрина, алфа₁-адренорецепторен агонист, но не и повишаването, предизвикано от ангиотензин II.

Карведилол не оказва неблагоприятен ефект върху профила на серумните липиди и електролитите. Съотношението HDL (липопротеини с висока плътност) към LDL (липопротеини с ниска плътност) се запазва нормално.

Клинични проучвания са показали следните резултати за карведилол:



- Карведилол понижава кръвното налягане при пациенти с хипертония чрез комбинация от бета-блокада и алфа₁ медирана вазодилатация. Намалването на кръвното налягане не е свързано с едновременно повишаване на общото периферно съпротивление, което се наблюдава при класическите бета-блокери.

Сърдечната честота се намалява слабо. Бъбречният кръвоток и бъбречната функция трябва да се мониторира при пациенти с хипертония. Карведилол поддържа ударния обем на сърцето и намалява общото периферно съпротивление. Снабдяването на отделните органи и съдове с кръв, включително бъбреците, скелетните мускули, предмишниците, краката, кожата, мозъка или сънната артерия не се нарушава от употребата на карведилол. Намалена е честотата на случаите на студени крайници и на начална умора по време на физическа активност. Дългосрочният ефект на карведилол върху хипертонията е установен в няколко двойно-слепи контролирани проучвания.

- Няколко отворени проучвания са показали, 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 трансплантация.

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).

- Карведилол значително намалява смъртността и хоспитализацията и подобрява симптомите и левокамерната функция при пациенти с исхемична или неисхемична хронична сърдечна недостатъчност. Ефектът на карведилол е дозозависим.

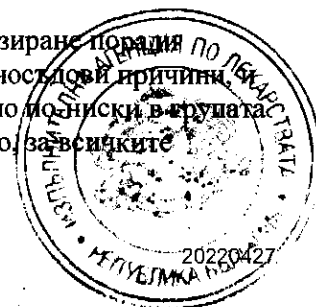
- Карведилол намалява заболяемостта и смъртността при пациенти на диализа с дилативна кардиомиопатия. Мета-анализът на плацебо-контролирани клинични изследвания, включващи голям брой пациенти (> 4000) с лека до умерена хронична бъбречна болест, подкрепя лечението на пациенти с левокамерна дисфункция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

- При пациенти със стабилна стенокардия карведилол показва антиисхемични и антистенокардни свойства. Острите хемодинамични проучвания показват, че карведилол намалява камерното пред- и следнатоварване.

- Карведилол подобрява хемодинамиката и левокамерната фракция на изтласкване, и има благоприятен ефект върху размерите на лявата камера при пациенти с левокамерна дисфункция или хронична сърдечна недостатъчност.

- В едно голямо многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване за смъртността (COPERNICUS) 2 289 пациенти с тежка стабилна ХСН от исхемичен или неисхемичен произход на стандартно лечение, са били рандомизирани за лечение с карведилол (1 156 пациенти) или с плацебо (1 133 пациенти). Пациентите са имали левокамерна систолна дисфункция със средна фракция на изтласкване 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 сърдечностови причини, 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 на карведилол (14,6% спрямо 21,6%).

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приемане на таблетка от 25 mg от здрави лица, карведилол се абсорбира бързо. Максималната плазмена концентрация от 21 mg/l, се достига около 1,5 часа след приема.

Съществува линейна зависимост между дозата и плазмената концентрация. След пероралното приемане, карведилол преминава през екстензивен пресистемен метаболизъм, което дава като резултат абсолютна бионаличност от около 25% при здрави мъже. Карведилол е рацемат и S(-) енантиомерът се метаболизира по-бързо от R (+) енантиомера, като показва абсолютна орална бионаличност от 15% в сравнение с 31% за R (+) енантиомер. Максималната плазмена концентрация на R-карведилол е приблизително 2-кратно по-висока от тази на S-карведилол.

In vitro проучванията са показали, че карведилол е субстрат на ефлуксия транспортен Р-гликопротеин. Ролята на Р-гликопротеин в разпределението на карведилол също е потвърдена *in vivo* при здрави пациенти.

Разпределение

Карведилолът е високо липофилно съединение. Той се свързва с около 95% от плазмените протеини. Обемът му на разпределение варира около 1,5 и 2 l/kg.

Метаболизъм

Карведилол се разгражда в голяма степен до различни метаболити, които се елиминират главно чрез жлъчката. Доказан е ентерохепатален кръговрат на изходното вещество при животни.

Карведилолът се метаболизира в черния дроб предимно чрез окисление на ароматния пръстен и глюкурониране. Посредством деметилиране и хидроксилиране на феноловия пръстен се получават три активни метаболита с бета-блокерна действие. В сравнение с карведилол тези три активни метаболита имат слабо вазодилатиращо действие. В предклинични изследвания е доказано, че 4'-хидроксифеноловият метаболит има 13 пъти по силен бета-блокиращ ефект от карведилол, но концентрациите на метаболита в човешкото тяло са 10 пъти по ниски от тези на карведилола. Два от хидроксикарбазоловите метаболита са високо активни антиоксиданти с 30 до 80 пъти по-силно действие от карведилол.

При пациенти, които показват бавно хидроксилиране на дебризоквин, плазмените концентрации на карведилол се увеличават 2-3 пъти в сравнение с пациентите с бърз метаболизъм на дебризоквин. Бионаличността не се променя при едновременно приемане на храна, по-бавно се достига само максималното плазмено ниво.

Фармакокинетичните изследвания при хората са показали, че оксидативния метаболизъм на карведилол е стереоселективен. Резултатите от *in vitro* изследване посочват, че различни цитохром Р450 изоензими могат да бъдат включени в процеса на окисление и хидроксилиране включително CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, както и CYP1A2.

Проучванията при здрави доброволци и при пациенти са показали, че R-енантиомерът се метаболизира предимно от CYP2D6. S-енантиомерът се метаболизира главно от 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 метаболитори 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 перорална доза от 50 mg, карведилол се отделя в жлъчката около 60% и се елиминира с фекалиите под формата на метаболити в рамките на 11 дни. След еднократна перорална доза, само 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. Полуживотът на карведилол при прилагане на капсули от 50 mg, наблюдавано при същите лица, е 6,5 часа и действително съответства на полупериода 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

Деца

Изследване в педиатрията е показало, че адаптираният спрямо теглото клирънс е значително по-голям при децата в сравнение с възрастните.

Пациенти в старческа възраст

Възрастта няма статистически значимо влияние върху фармакокинетиката на карведилол при пациенти с хипертония.

Бъбречно увреждане

При пациенти с хипертония и бъбречна недостатъчност областта под кривата плазмена концентрация/време, елиминационния полуживот и максималната плазмена концентрация не се променят значително. Бъбречната екскреция на непромененият лекарствен продукт намалява при пациенти с бъбречна недостатъчност; обаче промените във фармакокинетичните параметри са малки.

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

Пациенти с чернодробно увреждане

Вж. точка 4.3 Противопоказания и точка 4.2 Употреба при специални популации/Чернодробно увреждане.

В едно изследване на пациенти с чернодробна цироза, бионаличността на карведилол е била 4 пъти по-висока, максималната плазмена концентрация 5 пъти по-висока и обемът на разпределение 3 пъти по-висок, отколкото при здрави пациенти.

Пациенти със сърдечна недостатъчност

В проучване при 24 пациента от японски произход 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.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност

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

Мутагенност

In vitro или *in vivo* изследвания върху бозайници и други животни, не са показали мутагенен потенциал на карведилол.

Тератогенност

При прилагането на високи дози карведилол на бременни плъхове (≥ 200 mg/kg, което е равно на ≥ 100 пъти по-висока от максималната човешка доза), са наблюдавани нежелани ефекти върху бременността и фертилитета. Забавен растеж и развитие на зародиша се наблюдава при дози от ≥ 60 mg/kg (≥ 30 пъти максималната човешка доза). Ембриотоксичност (повишена смъртност след ембрионалната имплантация) се наблюдава, но не се наблюдават деформации при плъхове или зайци при дози от 200 mg/kg и 75 mg/kg съответно (от 38 до 100 пъти максималната човешка доза).

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Манитол
Повидон
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Карвилекс 6,25 mg таблетки
18 месеца

Карвилекс 12,5 mg таблетки
24 месеца

Карвилекс 25 mg таблетки
24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 10 таблетки в блистер.
По 3 блистера в опаковка.



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.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Карвилекс 6,25 mg таблетки: рег. № 20060029

Карвилекс 12,5 mg таблетки: рег. № 20060030

Карвилекс 25 mg таблетки: рег. № 20060031

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

Дата на първо разрешаване: 30.01.2006 г.

Дата на последно подновяване: 07.03.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

