

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА  
Кратка характеристика на продукта Приложение 1

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА** 20060029/30/31

Разрешение №  
BG/MA/MP - 67447-9 / 09-01-2025  
Обработка №

**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 6,26 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**

**Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)**

Лечение на стабилна и симптоматична лека, умерена и тежка хронична сърдечна недостатъчност с исхемична или не-исхемична етиология, в комбинация със стандартна терапия (включително ACE инхибитори и диуретици с или без дигиталис).

**Хипертония**

Лечение на есенциална хипертония. Може да се използва самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства (напр. блокери на калциевите канали, диуретици).

**Стенокардия**

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.

### 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 сърдечна недостатъчност.

Необходимата поддържаща доза трябва да се определи според индивидуалните нужди на всеки пациент под строг медицински контрол. При пациенти, които получават основна терапия с диуретици и/или дигоксин, и/или ACE 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 дневна доза е 25 mg два пъти дневно за всички пациенти с тежка ХСН и пациенти с лека до умерена ХСН с тегло под 85 kg. 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. В някои случаи може да е необходимо да се понижи дозата на карведилол и в редки случаи, временно да се преустанови лечението с карведилол.

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 за дозиране.

Симптомите на вазодилатация могат да бъдат овладени първоначално чрез намаляване на дозата на диуретиците. Ако симптомите продължат, дозировката на ACE 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 сърдечна недостатъчност или вазодилатация не бъдат овладени, дозировката на карведилол не трябва да се увеличава.

### *Пациенти в старческа възраст*

Както при възрастните.

### *Деца*

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



## Хипертония

### *Възрастни*

Препоръчва се първоначална доза от 12,5 mg веднъж дневно през първите два дни. Ако тя се понася добре, може да бъде увеличена. Препоръчителната поддържаща доза е 25 mg веднъж дневно. При необходимост дозата може да се повиши постепенно през интервал от две или повече седмици, като максималната препоръчителна дневна доза е 50 mg карведилол веднъж дневно или 25 mg 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

### *Възрастни*

Препоръчва се първоначална доза от 12,5 mg два пъти дневно през първите два дни. След това дозата постепенно се повишава на 25 mg два пъти дневно. Ако е необходимо, дозата може да бъде повишена на интервали от две седмици, като препоръчителната максимална дневна доза е 100 mg карведилол, разделена в две отделни дози (прием 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).

## Пациенти със съпътстваща нарушена бъбречна функция

Наличните фармакокинетични параметри (вж. точка 5.2) и публикуваните клинични проучвания (вж. точка 4.4), при пациенти с бъбречно увреждане от различни степени (включително бъбречна недостатъчност) показват, че не се налага коригиране на препоръчителните дози карведилол при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане.

## 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 глюкозния 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 препоръчва да приемат карведилол с храната, за да се забави абсорбцията и да се намали риска от ортостатична хипотония.



### *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.

### **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*

Лекарствени продукти, притежаващи неселективна бета-блокираща активност, 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-1-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 (ХОББ)*

При пациенти с хронична обструктивна белодробна болест 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.

#### *Свръхчувствителност*

Необходимо е внимание при приложение на карведилол на пациенти с анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност 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), 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 лекарствени продукти*

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

#### *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 карведилол 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 предсистемен 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).

Карведилол не влияе върху приложения интравенозно дигоксин.

##### *Циклоспорин и такролимус*

В две проучвания при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация на перорално лечение с циклоспорин е наблюдавано увеличение на плазмените концентрации на циклоспорин при едновременно 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 целевите нива.



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. Има също индикации, че CYP3A4 участва в метаболизма на карведилол. Тъй като такролимус е субстрат на Р-гликопротеин и CYP3A4, неговата фармакокинетика може също да бъде повлияна от карведилол чрез тези механизми на взаимодействие.

#### *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. точка 5.2). 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 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.

#### *Алкохол*

Едновременната консумация на алкохол може да повлияе на антихипертензивното действие на карведилол и да причини различни нежелани реакции. Доказано е, че консумацията на алкохол има остри хипотензивни ефекти, които вероятно увеличават понижаването на кръвното налягане, причинено от карведилол. Тъй като карведилол е слабо разтворим във вода, но е много разтворим в етанол, наличието на алкохол може да повлияе скоростта и/или степента на чревна абсорбция на карведилол чрез повишаване на неговата разтворимост. Освен това е показано, че карведилол се метаболизира частично от CYP2E1, ензим, за който е известно, че се инхибира от алкохола.



### *Сок от грейпфрут*

Консумацията на единична доза от 300 ml сок от грейпфрут води до 1,2-кратно увеличение на AUC на карведилол в сравнение с водата. Въпреки че клиничната значимост на това наблюдение е неясна, препоръчително е пациентите да избягват едновременното приемане на сок от грейпфрут, поне докато се установи стабилна връзка доза-отговор.

### **Фармакодинамични взаимодействия**

#### *Инсулин или перорални хипогликемични средства*

Лекарствените продукти с бета-блокиращи свойства могат да усилят хипогликемичния ефект на инсулин и на пероралните хипогликемични средства. Признаците на хипогликемия могат да бъдат маскирани или смекчени (особено тахикардия). Поради това при пациенти, приемащи инсулин или перорални хипогликемични средства се препоръчва редовно наблюдение на глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

#### *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 (вж. точка 4.4).

#### *Не-дихидропиридинови блокери на калциевите канали, амиодарон или други антиаритмични средства*

В комбинация с карведилол могат да увеличат риска от AV проводни нарушения. 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-блокиращи свойства, ако карведилол трябва да се прилага перорално с не-дихидропиридиновите 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. алфа<sub>1</sub>-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.

#### *Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)*

Едновременното приложение на 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

Проучванията върху животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Потенциалният риск при хора не е известен.

Бета-блокери намаляват плацентарната перфузия, 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. При проучванията върху животни не е доказана тератогенност при употребата на карведилол.

Няма достатъчно клинични данни за употребата на карведилол при бременни жени.

Карведилол не трябва да се използва по време на бременност, освен в случаите, когато очакваната полза надвишава потенциалния риск.

#### 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-органичните класове на MedDRA и категориите за честота, 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 ( $\leq 1/10\ 000$ ), 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.



**Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции от клинични проучвания**

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
	Хиперволемиа (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 препарата	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 редки
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
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	
	Инконтиненция на урината	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	



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), алоpecia	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 интермитетно 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 пациенти с левокамерна дисфункция след остър инфаркт на миокарда и в групата пациенти, лекувани с плацебо (14,5%), и в групата пациенти, лекувани с карведилол (15,4%). Обратимо влошаване на бъбречната функция е наблюдавано при лечение с карведилол при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с ниско артериално налягане, исхемична болест на сърцето и дифузно съдово заболяване и/или съпътстваща бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).

**Пост-маркетингови нежелани лекарствени реакции**

Следните нежелани реакции са били идентифицирани по време на пост-маркетинговата употреба на карведилол. Тъй като тези събития са докладвани при популация с неопределена големина, не винаги е възможно да се направи надеждна оценка на тяхната честота и/или да се установи причинно-следствена връзка с въздействието на лекарствения продукт.

**Сърдечни нарушения**

Синусов арест при предразположени пациенти (например пациенти в напреднала възраст или пациенти със съществуваща брадикардия, дисфункция на синусовия възел или атриовентрикуларен блок).

**Нарушения на метаболизма и храненето**

Поради бета-блокиращите свойства също така е възможно латентният захарен диабет да стане явен, явният диабет да се влоши и контра-регулацията на кръвната глюкоза да бъде потисната.

**Психични нарушения**

Халюцинации

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

- Алоpecia;



- Тежки кожни нежелани реакции (токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън (виж точка 4.4));
- Хиперхидроза.

#### *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

Докладвани са изолирани случаи на уринарна инконтиненция при жени, която отзвучава след преустановяване на лечението.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## 4.9 Предозиране

#### *Симптоми и признаци на предозиране*

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 при предозиране*

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 или трансвенозно стимулиране; за подържане на камерната функция - глюкагон интравенозно или симпатикомиметици (добутамин, изопреналин). Ако е необходимо да се постигне положителен 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 бронхоспазъм 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.

#### *Важна забележка*

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-блокери, АТС код - C07AG02



### **Механизъм на действие**

Карведилол, рацемична смес от два енантиомера (R- и S-карведилол), е блокер на алфа- и бета-адренергичните рецептори с множество действия. Блокадата на бета-адренергичните рецептори е свързана със S-енантиомера и е неселективна за бета<sub>1</sub> – и бета<sub>2</sub> -адренорецепторите, докато и двата енантиомера имат същите блокиращи свойства, специфични за алфа<sub>1</sub>-адренергичните рецептори. При по-високи концентрации карведилолът също има слаба до умерена блокираща активност на калциевите канали. Той няма присъща симпатикомиметична активност и (като пропранолол) има мембранно-стабилизиращи свойства.

### **Фармакодинамични ефекти**

В допълнение към сърдечносъдовите си ефекти, произтичащи от блокадата на бета-адренергичните рецептори, както е описано по-подробно в следващия раздел, карведилол намалява периферното съдово съпротивление чрез своята селективна блокада на алфа<sub>1</sub>-адренорецепторите. Освен това, неговата блокираща активност на калциевите канали може да увеличи притока на кръв в специфични съдови легла, като кожното кръвообращение. Чрез своето бета-блокиращо действие, карведилол потиска системата ренин-ангиотензин-алдостерон, като по този начин намалява освобождаването на ренин и прави задържането на течности рядко. Той отслабва повишаването на кръвното налягане, предизвикано от фенилефрин, алфа<sub>1</sub>-адренорецепторен агонист, но не и това, индуцирано от ангиотензин II.

Доказано е също, че карведилол има органопротективни ефекти, които вероятно са резултат, поне отчасти, от допълнителни свойства извън неговото действие на блокада на адренергични рецептори. Той има мощни антиоксидантни свойства, свързани с двата енантиомера, и улавя реактивни кислородни радикали. Намаляване на оксидативния стрес е показано в клинични проучвания чрез измерване на различни маркери по време на хронично лечение на пациенти с карведилол. Освен това има антипролиферативни ефекти върху гладките мускулни клетки на кръвоносните съдове.

Карведилол няма неблагоприятен ефект върху липидния профил. Поддържа се нормално съотношение на липопротеини с висока плътност към липопротеини с ниска плътност (HDL/LDL).

### **Клинични проучвания са показали следните резултати за карведилол**

#### **Хипертония**

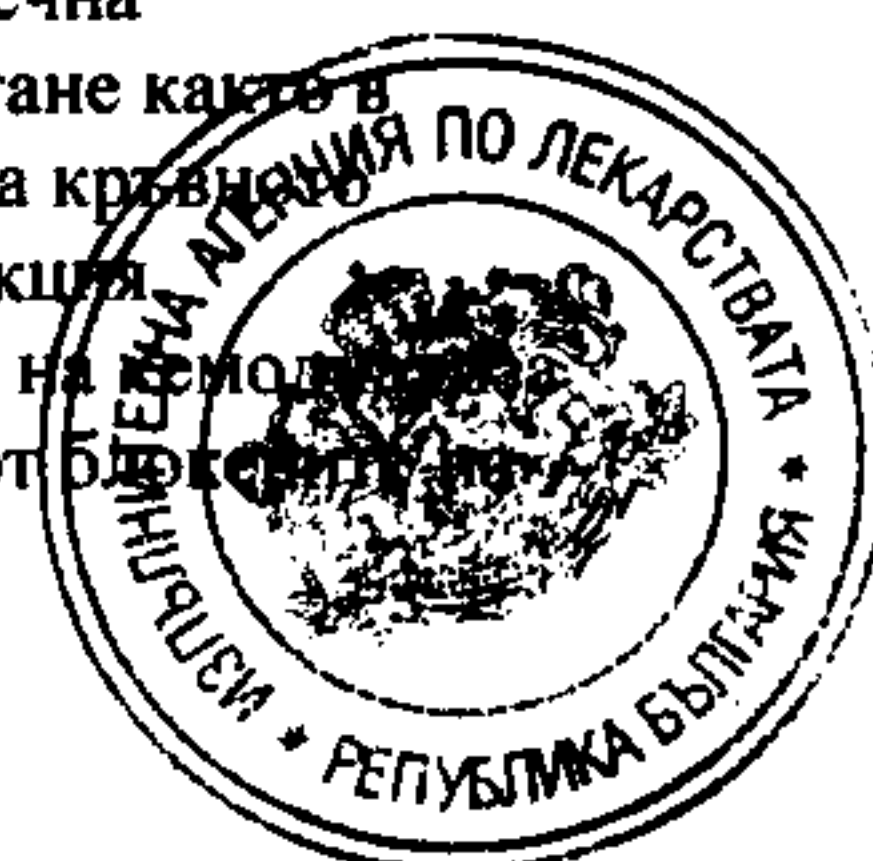
Карведилол понижава кръвното налягане при пациенти с хипертония чрез комбинация от бета-блокада и алфа<sub>1</sub> медирана вазодилатация. Намаляването на кръвното налягане не е свързано с едновременно повишаване на общото периферно съпротивление, което се наблюдава при класическите бета-блокери.

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.

#### **Пациенти с хипертония и бъбречно увреждане**

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 бета-блокери, които блокират калциевите канали (калциеви антагонисти).



### *Хронична сърдечна недостатъчност*

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.

### *Пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и бъбречно увреждане*

Карведилол намалява заболеваемостта 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.

### *Стенокардия*

При пациенти със стабилна стенокардия карведилол показва антиисхемични и антистенокардни свойства. Острите хемодинамични проучвания показват, че карведилол намалява нуждата от кислород и симпатиковата свръхактивност. Той също така намалява преднатоварването на миокарда (налягането в белодробната артерия) и следнатоварването (общото периферно съпротивление).

### *Педиатрична популация*

Наличните проучвания относно безопасността и ефикасността при деца и юноши са ограничени по брой и размер и са фокусирани върху лечението на педиатрична сърдечна недостатъчност, която се различава от заболяването при възрастни по отношение на характеристики и етиология. Докато редица предварителни и наблюдателни изследвания относно това състояние, включително проучвания за сърдечна недостатъчност, в резултат на мускулна дистрофия, съобщават за възможните полезни ефекти на карведилол, доказателство относно ефикасността от рандомизирани контролирани проучвания е противоречиво и неубедително.

Данните за безопасност от тези проучвания показват, че нежеланите реакции като цяло са сравними между лекуваните с карведилол и контролните групи. Въпреки това, поради малкия брой участници, в сравнение с проучванията при възрастни и общата липса на оптимална схема на дозиране за деца и юноши, наличните данни не са достатъчни, за да се установи педиатричен профил на безопасност за карведилол. Следователно употребата на карведилол при педиатрични пациенти е проблем за безопасността и не се препоръчва, тъй като липсва съществена информация относно ползите и рисковете.

## **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 ефлуксияния транспортен Р-гликопротеин. Ролята на Р-гликопротеин в разпределението на карведилол също е потвърдена *in vivo* при здрави индивиди.

### 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.



### Биотрансформация

При хора карведилол се метаболизира екстензивно в черния дроб чрез оксидиране и конюгиране до разнообразни метаболити, които се елиминират предимно през жлъчката. 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-блокерно действие. В сравнение с карведилол тези три активни метаболита имат слабо вазодилатиращо действие. В предклинични изследвания е доказано, че 4'-хидроксифеноловият метаболит има 13 пъти по силен 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 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 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.

Тази оценка се подкрепя и от наблюденията, че разликите във фармакокинетичните характеристики, дължащи се на полиморфизма на CYP2D6, не оказват значителни ефекти върху фармакодинамичния отговор при здрави доброволци и че няма връзка между генотипа или фенотипа на CYP2D6 и дозата или скоростта на карведилол нежелани лекарствени реакции при пациенти със сърдечна недостатъчност.

### 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.

### Фармакокинетична/фармакодинамична връзка(и)

Установено е, че свързването на карведилол с адренергичните рецептори чрез радиорецепторен анализ и неговата енантиомерна кинетика, е пропорционално на дозата, с цялостна гледка



линейна връзка между отговора на лечението, измерен чрез ергометрично увеличение на сърдечната честота и log-трансформирана доза, log-трансформирани концентрации на заетост на S-енантиомер и бета<sub>1</sub>-адренергичен рецептор. Подобно на други бета-блокери, има времева разлика между експозицията на лекарството и фармакодинамичното действие, тъй като максималният ефект по отношение на сърдечната честота и кръвното налягане се постига по-късно от максималната плазмена концентрация. Установено е, че метаболитните разлики, причинени от различни генотипове на CYP2D6, водят до значителни фармакокинетични вариации, но нямат ефект върху сърдечната честота, кръвното налягане или нежеланите ефекти, вероятно поради компенсация от активни метаболити и цялостна плоска връзка концентрация-ефект. Като цяло отношенията доза-ефект и кинетико-динамичните връзки на карведилол се определят от сложни взаимодействия между енантиспецифичната кинетика и динамика, свързване с протеини и участие на активни метаболити, както е посочено по-горе в този раздел.

### **Фармакокинетика при специални популации**

#### *Деца*

Изследване в педиатрията е показало, че адаптираният спрямо телното 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. точки 4.3 и 4.2.

#### *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 максималната препоръчителна доза при хора [MRHD]) 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.

#### *Фертилитет*

Приемането на токсични дози карведилол от възрастни женски плъхове ( $\geq 200$  пъти повече от MRHD) е дало понижаване на фертилитета (лошо чифтосване, по-малко животи, по-малко зародиши).





### *Тератогенност*

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

## **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**

