

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Карветренд 6,25 mg таблетки
Carvetrend 6.25 mg tablets

Карветренд 12,5 mg таблетки
Carvetrend 12.5 mg tablets

Карветренд 25 mg таблетки
Carvetrend 25 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20050608109110
Разрешение №	BG/MK/MP-47997-9
Одобрение №	13-03-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат
За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Карветренд 6,25 mg таблетки

Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с надпис CA6 от едната страна.

Карветренд 12,5 mg таблетки

Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с надпис CA12 от едната страна.

Карветренд 25 mg таблетки

Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с надпис CA25 от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хронична сърдечна недостатъчност

Карведилол е показан за лечение на стабилна лека, умерена и тежка хронична сърдечна недостатъчност като допълнение към стандартното лечение с лекарствени продукти, като диуретици, дигиталисови продукти (дигоксин) и АСЕ-инхибитори, при пациенти с нормоволемия. При тези пациенти употребата на карведилол води до забавяне на развитието на болестта.

Хипертония

Карведилол е показан за лечение на есенциална хипертония. Той може да се използва самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства (напр. блокери на калциевите канали, диуретици).

Хронична стабилна ангина пекторис

Карведилол е показан за лечение на стабилна ангина пекторис.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с карведилол е дългосрочно. Както при всички β-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 коронарна болест на сърцето.

Дозировка

Хронична сърдечна недостатъчност

Лечението с карведилол трябва да се извършва само под лекарско наблюдение след задълбочена оценка на състоянието на пациента.

Преди всяка промяна на дозата, клиничното състояние на пациента трябва да се оценява в деня на промяна от опитен в областта специалист, за да се увери, че клиничният статус на пациента е стабилен.

Дозата на карведилол не трябва да бъде увеличавана при пациенти с влошаваща се сърдечна недостатъчност от последния контролен преглед или с признаци на декомпенсирана или нестабилна хронична сърдечна недостатъчност.

Схемата на дозиране е строго индивидуална.

При пациенти, приемащи диуретици и/или дигоксин и/или АСЕ-инхибитори, приема на карведилол може да започне едва след стабилизиране на дозите на другите лекарства.

Възрастни:

Препоръчителната доза за започване на терапията е 3,125 mg два пъти дневно за период от две седмици. При добра поносимост на тази доза, тя постепенно може да се увеличава на интервали не по-малки от две седмици до 6,25 mg два пъти дневно, последвано от 12,5 mg два пъти дневно и накрая 25 mg два пъти дневно. Пациентът трябва да приема най-високите дози, които може да понесе добре.

Препоръчителната максимална дневна доза е 25 mg два пъти дневно при пациенти с лека до умерена и тежка сърдечна недостатъчност с тегло под 85 kg и 50 mg два пъти дневно при пациенти с лека до умерена хронична сърдечна недостатъчност с тегло над 85 kg.

При повишаване на дозата на пациенти със систолно артериално налягане <100 mm Hg, могат да се наблюдават влошаване на бъбречните и/или на сърдечните функции. Поради това, преди всяко увеличаване на дозата при тези пациенти, трябва да се извършат изследвания на бъбречните функции и за симптоми на влошаваща се сърдечна недостатъчност или вазодилатация. Преходните влошавания на симптомите на сърдечната недостатъчност или задържането на течности могат да се коригират с промяна в дозата на диуретика или АСЕ-инхибитора или с промяна на дозата или временно преустановяване на лечението с карведилол. При тези състояния дозата на карведилол не трябва да бъде увеличавана, докато симптомите на влошаваща се сърдечна недостатъчност или вазодилатация не се стабилизират.

Ако лечението с карведилол се преустанови за повече от една седмица, то следва да се поднови на по-ниско дозово ниво (два пъти дневно) и постепенно да се повишава според горните препоръки за дозиране.

При спиране приема на карведилол за повече от две седмици, препоръчително е терапията да бъде възобновена с доза от 3,125 mg два пъти дневно, след което да бъде увеличавана линейно до препоръчаната доза.

Пациенти в старческа възраст:

Както при възрастни.

Педиатрична популация:

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

Хипертония

Препоръчва се приложение веднъж дневно.



Възрастни:

Препоръчителната начална доза е 12,5 mg веднъж дневно през първите два дни. След което се продължава с препоръчителна дневна доза от 25 mg веднъж дневно. Въпреки че тази доза е подходяща за повечето пациенти, ако е необходимо тя може да се увеличава до препоръчителната максимална дневна доза от 50 mg, приемана веднъж дневно или разделена на два приема.

Промяната на дозата трябва да става на интервали от най-малко две седмици.

Пациенти в старческа възраст:

Препоръчителната начална доза е 12,5 mg дневно, при което се постига задоволителен контрол при някои случаи. При незадоволителен отговор от лечението дозата може да се увеличава до максималната препоръчителна дневна доза от 50 mg, приемани веднъж дневно или разделени на два приема.

Педиатрична популация:

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

Хронична стабилна ангина пекторис

Възрастни:

Препоръчителната начална доза е 12,5 mg два пъти дневно за първите два дни, след което препоръчителната доза е 25 mg два пъти дневно.

Пациенти в старческа възраст:

Препоръчителната максимална дневна доза е 50 mg, разделена на два приема.

Педиатрична популация:

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

Пациенти със съпътстващо чернодробно заболяване

Карведилол е противопоказан при пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точки 4.3 и 5.2).

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 съпътстващо нарушение на бъбречната функция

При пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност, няма основание за промени в дозировката (вж. точка 4.4).

При продължително систолно артериално налягане със стойности над 100 mm Hg не се предвижда коригиране на дозата. (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти с диабет

Бета блокерите 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

Карведилол трябва да се приема с течност, а при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност трябва да се приема с храна.



4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към карведилол или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- нестабилна/декомпенсирана сърдечна недостатъчност;
- тежка брадикардия (<50 удара в минута);
- синдром на болния синусов възел (вкл. синоатриален блок);
- клинично изразена чернодробна дисфункция
- предистория на бронхоспазъм или бронхиална астма;
- 2-ра и 3-та степен AV-сърдечен блок (освен ако не е поставен постоянен пейсмейкър);
- кардиогенен шок;
- тежка хипотония (систолично артериално налягане < 85 mm Hg);

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Следните предупреждения трябва да се имат предвид, особено при пациенти с хронична застойна сърдечна недостатъчност:

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност може да възникне влошаване на сърдечната недостатъчност или задържане на течности при повишаване на дозата на карведилол. Ако се появят такива симптоми, дозата на диуретиците трябва да се повиши, а дозата на карведилол не трябва да се увеличава до възстановяване на клиничната стабилност. Понякога може да се наложи намаляване на дозата на карведилол или в редки случаи, временно преустановяване на лечението.

Такива епизоди не изключват последващо успешно титриране на карведилол.

Обратимо влошаване на бъбречните функции може да се наблюдава при терапия с карведилол при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и ниско артериално налягане (систолично налягане < 100 mm Hg), исхемична болест на сърцето и дифузно съдово заболяване и/или съпътстваща бъбречна недостатъчност. При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и с такива рискови фактори е препоръчително да се наблюдава бъбречната функция по време на повишаване на дозата на карведилол. При влошаване на бъбречната функция дозата на карведилол трябва да се намали или да се спре приема му.

При едновременната употреба на карведилол и дигиталисови гликозиди трябва да се има предвид, че и двете лекарства удължават AV- проводимостта. (вж. точка 4.5).

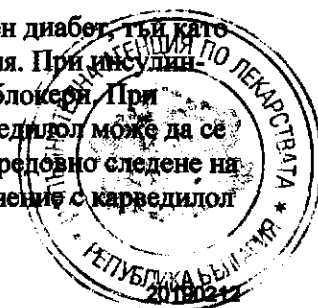
Други предупреждения, свързани с употребата на карведилол и бета-блокери:

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

При пациенти с хронично обструктивно белодробно заболяване с бронхоспастична компонента, които не се лекуват с перорални или инхалаторни лекарства, карведилол трябва да се използва с повишено внимание и само, ако очакваното подобрение превъзхожда потенциалните рискове. При пациенти със склонност към бронхоспастични реакции може да се появи респираторен дистрес като резултат от възможно засилване на съпротивлението на дихателните пътища. Пациентите трябва да се проследяват внимателно в началото на лечението и по време на титриране на дозата. В случай на бронхоспазъм дозата на карведилол трябва да се намали (вж. точка 4.5).

Диабет

Трябва да се внимава, когато се прилага карведилол при пациенти със захарен диабет, тъй като могат да бъдат маскирани ранни симптоми и признаци на остра хипогликемия. При инсулин-зависими пациенти обикновено се предпочита алтернативно лечение с бета-блокери. При пациенти с диабет и хронична сърдечна недостатъчност, приемането на карведилол може да се съпровожда с влошен контрол на глюкозата в кръвта. Поради това се налага редовно следене на стойностите на глюкоза в кръвта при пациенти с диабет при започване на лечение с карведилол.



или при повишаване на дозата му и съответно трябва да се коригира хипогликемичната терапия (вж. точка 4.5).

Периферно съдово заболяване

Карведилол трябва да се прилага внимателно при пациенти с периферно съдово заболяване, тъй като бета-блокери могат да отключат или да влошат симптоми на артериална недостатъчност. Тъй като, обаче, карведилол има също и алфа-блокиращи свойства, този ефект в голяма степен е балансиран.

Тиреотоксикоза

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

Брадикардия

Карведилол може да причини брадикардия. Ако карведилол индуцира намаляване на сърдечния пулс под 55 удара в минута, дозата му трябва да се намали.

Едновременна употреба с калциеви антагонисти

Когато карведилол се приема едновременно с лекарства, блокиращи калциевите канали като верапамил и дилтиазем или с други антиаритмични лекарства, по-специално амиодарон, кръвното налягане и ЕКГ на пациента трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Контактни лещи

Пациентите, използващи контактни лещи, трябва да бъдат предупредени за възможно намаляване на слъзоотделянето.

Свръхчувствителност

При пациенти с предистория на сериозни хиперсензитивни реакции и при болни, подлежащи на десенсибилизиращо лечение, приемът на карведилол трябва да се осъществява много внимателно, тъй като бета-блокери могат да увеличат както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактичните реакции.

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR)

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

Псориазис

Пациенти с предистория на псориазис, свързана с терапия с β -блокери, трябва да приемат карведилол само след оценка на съотношението риск/полза.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

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

Феномен на Рейно

Карведилол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, страдащи от периферни циркулаторни нарушения (например, феномен на Рейно), тъй като може да се наблюдава изостряне на симптомите.

Анестезия

Трябва да се внимава при пациенти, подложени на общи хирургични интервенции, поради синергичните, отрицателни, инотропни ефекти на карведилол и анестетиците (вж. точка 4.5).



Синдром на отнемане

Както и при другите β -блокери, лечението с карведилол не трябва да се спира внезапно. Това се отнася особено за пациентите с исхемично заболяване на сърцето. Спирането на лечението с карведилол трябва да става постепенно в рамките на 1-2 седмици чрез намаляване на дозата наполовина на всеки три ден.

Феохромоцитом

Пациенти с феохромоцитом могат да приемат β -блокери, само ако предварително са започнали да приемат α -блокери. Няма достатъчно натрупан опит в тези случаи, въпреки че карведилол притежава, както алфа-, така и бета-блокираща фармакологична активност. Следователно, при пациенти с вероятен феохромоцитом, приемът на карведилол трябва да става много внимателно.

Вариантна ангина на Prinzmetal

Пациентите с Prinzmetal-ангина пекторис могат да получат болки в гърдите и утежняване на симптомите при приемането на неселективни β -блокери. Няма достатъчно натрупан клиничен опит при използването на карведилол при тези пациенти, въпреки че е възможно α -блокиращата активност на карведилол да предотврати тези симптоми. Приемът на карведилол трябва да става много внимателно при пациенти с вероятна или установена Prinzmetal-ангина пекторис.

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Карведилол е субстрат и инхибитор на Р-гликопротеина. Поради това бионаличността на лекарствата, пренасяни от Р-гликопротеина, може да се увеличи при едновременно приложение с карведилол. Освен това, бионаличността на карведилол може да се модифицира от индуктори или инхибитори на Р-гликопротеина.

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

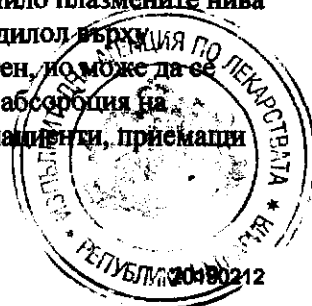
Дигоксин

Едновременната употреба на карведилол и дигоксин, може да доведе до повишаване на плазмените нива на дигоксин с до 20%. Значително по-голям ефект е наблюдаван при пациенти от мъжки пол в сравнение с тези от женски пол. Както дигоксин, така и карведилол могат да забавят AV-проводимостта. Трябва да се следят нивата на дигоксин при започване, коригиране или спиране приема на карведилол (вж. точка 4.4).

Карведилол не влияе върху приложението интравенозно дигоксин.

Рифампицин

В едно проучване на 12 здрави лица приложението на рифампицин е намалило плазмените нива на карведилол с около 60% и е наблюдавано намаление на ефекта на карведилол върху систоличното кръвно налягане. Механизмът на взаимодействие не е известен, но може да се дължи на индукция на Р-гликопротеин, водеща до намаляване на чревната абсорбция на карведилол. Необходимо е да има строго наблюдение на β -блокадата при пациенти, приемащи едновременно карведилол и рифампицин.



Циклоспорин

Две проучвания при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация, приемащи перорално циклоспорин, са показали увеличение на плазмената концентрация на циклоспорин след прием на карведилол. Данните показват, че карведилол увеличава действието на перорално приемания циклоспорин с около 10 до 20 %, поради което се налага намаляване на дозата на циклоспорин с 10 - 20%, за да се поддържат терапевтичните концентрации на циклоспорин.

Механизмът на взаимодействието не е известен, но причината може да бъде инхибирането на чревния Р-гликопротеин от карведилол.

Поради голямата индивидуална вариабилност, се препоръчва проследяване на плазмените концентрации на циклоспорин при започване на лечението с карведилол и при необходимост, коригиране на дозата на циклоспорин. В случай на интравенозно приложение на циклоспорин, не се очаква взаимодействие с карведилол.

Амиодарон

В *in vitro* проучване с човешки чернодробни микростоми 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 амиодарон), който е силен инхибитор на CYP2C9. Препоръчва се наблюдение за проява на β-блокада при пациенти, лекувани с комбинация карведилол и амиодарон.

Флуоксетин и пароксетин

В едно рандомизирано, кръстосано проучване при 10 пациенти със сърдечна недостатъчност, едновременното приложение на флуоксетин (моцнен CYP2D6 инхибитор) е довело до стереоселективно инхибиране 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 групата. Не се отбелязва обаче разлика в нежеланите събития, артериалното налягане или сърдечната честота между терапевтичните групи.

Ефектът на еднократна доза пароксетин (моцнен CYP2D6 инхибитор) 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 в тези здрави индивиди, не са наблюдавани клинични ефекти.

Фармакодинамични взаимодействия

Антидиабетни лекарства, включително инсулин

Лекарствените продукти с бета-блокиращи свойства може да засилят глюкозо-понижаващия ефект на инсулина и пероралните хипогликемични продукти. Симптомите на хипогликемия могат да бъдат маскирани или смекчени (особено тахикардия). Поради това се препоръчва редовно да се проверява кръвната глюкоза, при пациенти приемащи инсулин или перорални хипогликемични средства (вж. точка 4.4).

Катехоламин-изчерпващи агенти

Пациенти, които приемат едновременни продукти с бета-блокираща активност и лекарство с изчерпващо катехоламините действие (например резерпин и инхибитори на моноаминооксидазата), трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на хипотония и/или тежка брадикардия.

Дигоксин

Комбинираната употреба на бета-блокери и дигоксин може да доведе до адитивно удължаване на атриовентрикуларна (AV) проводимост.



Клонидин

Едновременното приложение на клонидин с лекарства с бета-блокиращи свойства може да потенцира ефекти на понижаване на артериалното налягане и сърдечната честота. Ако трябва да се спре едновременно приложение на карведилол и клонидин, първо се преустановява употребата на карведилол. Няколко дни след това постепенно се намалява дозата на клонидин.

Недихидропиридинови блокери на калциевите канали, амиодарон или други антиаритмични средства

В комбинация с карведилол може да се увеличи рискът от смущения в AV проводимостта. Наблюдавани са отделни случаи на нарушения на проводимостта (рядко с компрометиране на хемодинамичната функция), когато карведилол и дилтиазем се прилагат едновременно. Както и при другите лекарства с бета-блокираща активност, се препоръчва да се проследява ЕКГ и артериално налягане, ако карведилол трябва да се прилага перорално с не-дихидропиридинови блокери на калциевите канали от типа на верапамил или дилтиазем, амиодарон или други антиаритмични продукти.

Антихипертензивни лекарства

Както и при другите лекарства с бета-блокираща активност, карведилол може да потенцира действието на приеманите едновременно с него продукти с антихипертензивно действие (напр. α_1 -рецепторни антагонисти) или такива предизвикващи хипотония, като част от страничните си реакции.

Анестетици

По време на анестезия се препоръчва внимателно проследяване на жизнените показатели, поради възможни негативни, синергични, инотропни и хипотензивни ефекти на карведилол и анестетиците (вж. точка 4.4).

НСПВС

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

Бронходилататори бета-агонисти

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно натрупан клиничен опит с употребата на карведилол при бременни жени.

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

Потенциалният риск при хора не е известен.

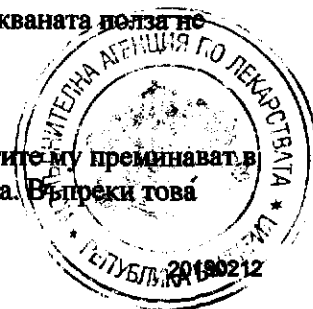
Бета-блокери понижават плацентарната перфузия, което може да доведе до вътреутробна смърт на плода и преждевременно раждане и малформации на плода.

Освен това може да възникнат неблагоприятни ефекти (особено хипогликемия и брадикардия) при плода и новороденото. Съществува повишен риск и от сърдечни и белодробни усложнения при новородените в постнаталния период. Няма неоспорими данни за тератогенни ефекти на карведилол от проучванията при животни (вж. точка 5.3).

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

Кърмене

Изследванията при кърмещи животни показват, че карведилол и метаболитите му преобладават в кърмата. Не е известно дали карведилол се екскретира в кърмата при човека. Въпреки това



повечето бета-блокери, по-специално липофилните съединения, преминават в кърмата, макар и в различна степен. Поради това не се препоръчва кърмене по време на лечение с карведилол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

Поради индивидуално вариращите реакции (например замаяване, умора), способността за шофиране, работа с машини или работа без стабилна опора може да бъде увредена. Като и при останалите лекарствени продукти, предизвикващи промени в артериалното налягане, пациентите, приемащи карведилол, трябва да са предупредени да не шофират и да не работят с машини при състояния на замаяност или близки симптоми. Тези състояния са засилени в началото на лечението, при промяна на дозата и при комбинация с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клинични изпитвания

Нежеланите лекарствени реакции са описани отделно за всяка индикация, поради различията в основното заболяване.

А) Обобщение на профила на безопасност

Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) не зависи от дозата, с изключение на замаяването, нарушенията в зрението и брадикардията.

Б) Табличен списък на нежеланите реакции

Рискът от възникване на повечето нежелани реакции, които се свързват с карведилол е сходен при всички показания. Изключенията са посочени в подточка В).

Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу по системо-органна класификация и честота. Честотата се определя както следва:

Много чести: $\geq 1/10$ пациенти

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$ пациенти

Нечести: $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ пациенти

Редки: $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ пациенти

Много редки: $< 1/10000$ пациенти

Инфекции и инфестации

Чести: бронхит, пневмония, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: анемия

Редки: тромбоцитопения

Много редки: левкопения

Нарушения на имунната система

Много редки: свръхчувствителност (алергична реакция)

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: повишаване на телесното тегло, хиперхолестеролемия, влошен контрол на глюкозата в кръвта при пациенти със съществуващ захарен диабет (хипергликемия, хипогликемия)

Психични нарушения

Чести: депресия, потиснато настроение

Нечести: нарушения на съня



Нарушения на нервната система

Много чести: световъртеж и главоболие

Чести: пресинкоп, синкоп,

Нечести: парестезия

Нарушения на очите

Чести: нарушено зрение, намалено слъзоотделяне (сухо око), дразнене в очите

Сърдечни нарушения

Много чести: сърдечна недостатъчност

Чести: брадикардия, хиперволемиа, плетора

Нечести: AV-блок, стенокардия

Съдови нарушения

Много чести: хипотония

Чести: ортостатична хипотония, нарушения на периферното кръвообращение (студени крайници, периферно съдово заболяване, обостряне на интермитентно накуцване и феномен на Рейно), хипертония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: диспнея, белодробен оток и астма при предразположени пациенти

Редки: запушен нос

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка

Нечести: запек

Редки: сухота в устата

Хепатобилиарни нарушения

Много редки: повишаване на аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и гама-глутамил трансфераза (GGT)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: кожни реакции (напр. алергична екзантема, дерматит, уртикария, сърбеж, псориазични кожни лезии и лезии, подобни на *lichen planus*)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: болка в крайниците

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: бъбречната недостатъчност и отклонения в бъбречната функция при пациенти с дифузно съдово заболяване и/или увредена бъбречна функция

Редки: смущения в микцията

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: астения (умора)

Чести: болка, оток

В) Описание на избрани нежелани реакции

Замайване, синкоп, главоболие и астения обикновено са слабо изразени и е по-вероятно да възникнат в началото на лечението.



При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност по време на повишаване на дозата на карведилол може да възникне влошаване на сърдечната недостатъчност и задържане на течности (вж. точка 4.4).

Сърдечната недостатъчност е често съобщавано нежелано събитие, както при пациентите, лекувани с плацебо, така и при тези с карведилол (съответно 14,5% и 15,4% при пациенти с левокамерна дисфункция след остър миокарден инфаркт).

Наблюдавано е обратимо влошаване на бъбречната функция 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).

Следните нежелани реакции са били идентифицирани по време на пост-маркетинговата употреба на карведилол. Тъй като тези събития са докладвани при популация с определена 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.

Нарушения на метаболизма и храненето

Като клас, бета-адренергични блокери може да предизвикат манифестиране на латентен диабет, влошаване на манифестиран диабет и инхибиране на контрарегулацията на кръвната глюкоза.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- алопеция;
- тежки кожни нежелани реакции (токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън (вж. точка 4.4))

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: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

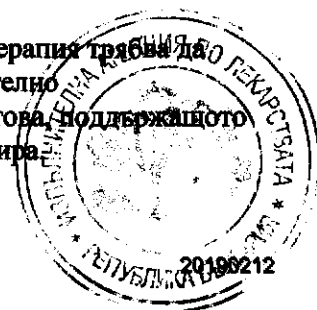
Симптоми и признаци

Значителното предозиране може да причини тежка хипотония и брадикардия, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и сърдечен блок. Възможно е да настъпят и респираторни проблеми, бронхоспазъм, повръщане, нарушение на съзнанието и генерализирани припадъци.

Терапия

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за горепосочените признаци и симптоми и лекувани според преценката на лекуващия лекар и в съответствие със стандартната практика при пациенти с анамнеза за предозиране с бета-блокери (напр. атропин, трансвенозно стимулиране, глюкагон, фосфодиестеразен инхибитор като амрион или милрион, бета-симпатикомиметици).

В случай на сериозно предозиране със симптоми на шок, поддържащата терапия трябва да продължи достатъчно дълго време, тъй като може да се очаква продължително полуелиминиране и преразпределение на карведилол в клетките. Поради това, поддържащото лечение трябва да продължи, докато състоянието на пациента се стабилизира.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: α - и β -блокери, АТС код: C07AG02

Механизъм на действие

Карведилол е вазодилатиращ неселективен β -блокери с антиоксидантни свойства.

Вазодилатацията основно се осъществява чрез блокиране на α_1 -адренорецепторите.

Чрез кардиоселективно блокиране на β -адренорецепторите карведилол намалява артериалното налягане, сърдечната честота, сърдечния дебит и подтиска ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Активността на плазмения ренин е редуцирана и задържането на течности е рядкост. Карведилол няма вътрешна симпатикомиметична активност и подобно на пропранолола има мембраностабилизиращо действие.

Карведилол е рацемична смес от два стереоизомера. S(-)-енантиомерът оказва блокиращо действие на β -адренорецепторите; докато и двете енантиомерни форми имат блокиращ ефект върху α_1 -адренорецепторите.

Карведилол е силен антиоксидант, улавя реактивните кислородни радикали и антипролиферативните агенти. Карведилол има антипролиферативен ефект върху човешките гладко-мускулни съдови клетки.

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

Карведилол намалява периферното съдово съпротивление чрез селективна блокада на α_1 -адренорецепторите. Карведилол повлиява повишаването на кръвното налягане, предизвикано от фенилефрина, α_1 -адренорецепторен агонист, но не и повишаването, предизвикано от ангиотензин II.

Карведилол няма неблагоприятен ефект върху липидния профил. Установено е нормално съотношение между липопротеини с висока плътност и липопротеини с ниска плътност (HDL/LDL).

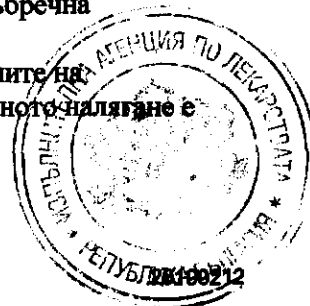
Клиничните проучвания са показали следните резултати за Карведилол:

При хипертензивни пациенти, понижаването на кръвното налягане не е свързано с увеличаване на общото съдово съпротивление, както при останалите чисти β -блокери. Понижаването на кръвното налягане при пациенти с хипертония се осъществява чрез комбинация от бета-блокада и алфа₁-медирана вазодилатация. Някои ограничения на традиционните бета-блокери не касаят вазодилаторните бета-блокери, като карведилол.

Сърдечния ритъм леко се понижава. При пациенти с хипертония се следят кръвният поток в бъбреците и бъбречните функции. 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 хоспитализациите и подобрява симптомите и левокамерната функция при пациенти с исхемична или не-исхемична хронична сърдечна недостатъчност. Ефектът на карведилол е дозозависим.

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

При пациенти със стабилна ангина пекторис, карведилол показва антиисхемични и антистенокардни свойства. Интензивни хемодинамични проучвания показват, че карведилол редуцира вентрикуларното налягане.

При пациенти с лява вентрикуларна дисфункция или хронична сърдечна недостатъчност, карведилол оказва положителен ефект върху хемодинамиката, както и на размерите на лявата камера, като подобрява и увеличава фракцията на изтласкване на лявата камера.

В едно голямо многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване за смъртността (COPERNICUS), 2289 пациенти с тежка стабилна хронична сърдечна недостатъчност от исхемичен или неисхемичен произход, на стандартно лечение, са били рандомизирани за лечение с карведилол (1156 пациенти) или с плацебо (1133 пациенти). Пациентите са имали левокамерна систолна дисфункция със средна фракция на изтласкване < 20%. Смъртността по всякакви причини 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 сърдечносъдови причини и смъртност или хоспитализиране, поради всякакви причини са били значително по-ниски в групата с карведилол, в сравнение с плацебо (31%, 27% и 24% намаление съответно, за всички $p<0,00004$).

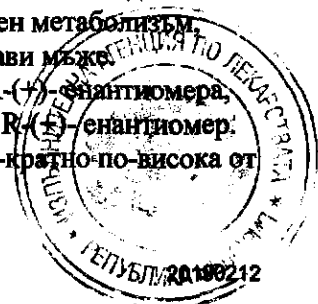
Честотата на сериозните нежелани събития по време на проучването е била по-ниска в групата с карведилол (39,0% спрямо 45,4%). По време на започване на лечението, честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност е била подобна в групите с карведилол и плацебо. Честотата на сериозно влошаване на сърдечната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

Карведилол няма отрицателен ефект върху профила на серумните липиди или електролитите.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на таблетка от 25 mg от здрави индивиди, карведилол бързо се абсорбира с връх в плазмената концентрация C_{max} от 21 mg/l, които се достигат след приблизително 1,5 часа (t_{max}). Стойностите на C_{max} са линейно свързани с дозата. След 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.



Ин-витро проучванията са показали, че карведилол е субстрат на ефлуксияния транспортен Р-гликопротеин. Ролята на Р-гликопротеин в разпределението на карведилол също е потвърдена ин виво при здрави индивиди.

Разпределение

Карведилол е силно липофилен и около 95% от него се свързва с плазмените протеини. Обемът на разпределение варира между 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 чрез жлъчката. Доказан е ентерохепатален кръговрат на изходното вещество при животни.

При деметилирането и хидроксилирането на фенолния пръстен се получават 3 активни метаболита с β -блокиращо действие. Въз основа на предклинични проучвания 4'-хидроксифеноловия метаболит е приблизително 13 пъти по-могъщ от карведилол за бета-блокада. В сравнение с карведилол трите активни метаболита проявяват слаба вазодилатираща активност.

При хората, концентрациите на трите активни метаболита са около 10 пъти по-ниски от тази на изходното вещество. Два от хидрокси-карбазол метаболитите на карведилол са изключително мощни антиоксиданти, демонстриращи 30 до 80 пъти по-голяма сила от карведилол.

Фармакокинетичните изследвания при хората са показали, че оксидативния метаболизъм на карведилол е стереоселективен. Резултатите от ин-витро изследване посочват, че различни цитохром Р450 изоензими могат да бъдат включени в процеса на окисление и хидроксилиране, включително CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, както и CYP1A2.

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

Генетичен полиморфизъм

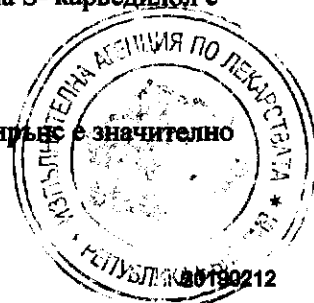
Резултатите от клиничните фармакокинетични изследвания при хора показват, че CYP2D6 играе важна роля в метаболизма на R и S- карведилол. Като следствие на бавните метаболитори CYP2D6 се увеличават плазмените концентрации на R и S- карведилол. Значението на CYP2D6 генотип във фармакокинетиката на R и 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.

Елиминиране

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

Педиатрична популация

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 хипертензивни пациенти.

Пациенти с чернодробно увреждане

Вж. точка 4.3 „Противопоказания“ и точка 4.2 „Пациенти със съпътстващо чернодробно заболяване“.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с хипертония и бъбречна недостатъчност, областта под плазмената крива на зависимостта от времето, елиминационния полуживот и максималната плазмена концентрация не се променят значително. Бъбречната екскреция на непромененият лекарствен продукт намалява при пациентите с бъбречна недостатъчност, но 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 със сърдечна недостатъчност

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност

В проучвания за канцерогенност, проведени при плъхове и мишки, с приложени дози до 75 мг/кг/ден и 200 мг/кг/ден, съответно, (38 до 100 пъти максималната препоръчителна доза при хора [MRHD]), карведилол няма карциногенен ефект.

Мутагенност

Карведилол не е мутагенен при ин витро или ин vivo тестове с бозайници и тестове с други животни.

Фертилитет

Приемането на токсични дози карведилол от възрастни женски плъхове (>200 мг/кг, >100 пъти MRHD) е дало понижаване на фертилитета (лошо чифтосване, по-малко жълти тела и по-малко зародиши).

Тератогенност

Изследванията при животни не са дали данни, че карведилол има каквито и да било тератогенни ефекти. Дози > 60 мг/кг (> 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 мг/кг и 75 мг/кг, съответно (38 до 100 пъти MRHD).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Хидроксипропилцелулоза
Царевично нишесте
Талк
Колоиден силициев диоксид, безводен
Магнезиев стеарат



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерни опаковки (PVC/PVdC/Alu) по 28 (2 x 14) или 30 (2 x 15) таблетки в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Карветренд 6,25 mg таблетки - Рег. № 20050608

Карветренд 12,5 mg таблетки - Рег. № 20050609

Карветренд 25 mg таблетки - Рег. № 20050610

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

Дата на първо разрешаване: 30 Декември 2005 г.

Дата на последно подновяване: 22 Март 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2019

