

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дилатренд 6,25 mg таблетки
Dilatrend 6.25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Дилатренд от 6,25 mg съдържа 6,25 mg карведилол (*carvedilol*).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат, захароза. Всяка таблетка съдържа 51,8 mg лактоза монохидрат и 21,25 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Дилатренд 6,25 mg таблетки са кръгли, жълти, с делителна черта и от двете страни, с надпис ВМ от едната страна и F1 от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Дилатренд е показан за лечение на всички пациенти със стабилна и симптоматична лека, умерена и тежка хронична сърдечна недостатъчност с исхемична или не-исхемична етиология, в комбинация със стандартна терапия (включително АСЕ инхибитори и диуретици с или без дигиталис).

Хипертония

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

Стенокардия

Дилатренд е показан за лечение на стабилна стенокардия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

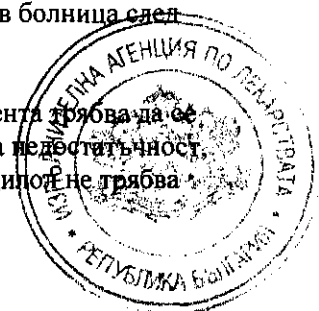
Дозировка

Хронична сърдечна недостатъчност

Лечението с Дилатренд 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>9800047</u>
Разрешение № <u>B61M7M6-5-9371</u>
Одобрение № <u>27-06-2022</u>



да се увеличава при пациенти с влошаваща се сърдечна недостатъчност след последното посещение или с признаци на декомпенсирана или нестабилна хронична сърдечна недостатъчност.

Необходимата поддържаща доза трябва да се определя индивидуално за всеки пациент под строг медицински контрол. При пациентите, които получават диуретици и/или дигоксин, и/или АСЕ-инхибитори дозировката на другите лекарствени продукти трябва да се стабилизира преди започване на лечение с Дилатренд.

Възрастни

Препоръчителната доза за започване на терапията е 3,125 mg два пъти дневно в продължение на две седмици. Ако тази доза се понася, дозата трябва след това да се увеличи през интервали не по-малки от две седмици до 6,25 mg два пъти дневно, последвано от 12,5 mg два пъти дневно и след това 25 mg два пъти дневно. Дозировката трябва да се увеличи до най-високото ниво, поносимо за пациента.

Препоръчителната максимална дневна доза е 25 mg два пъти дневно за всички пациенти с тежка ХСН и за 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 увеличение на дозата, пациентът трябва да бъде прегледан от лекаря за симптоми на вазодилатация или влошаване на сърдечната недостатъчност. Преходното влошаване на сърдечната недостатъчност или задържането на течности трябва да бъде лекувано с повишени дози на диуретиците. В някои случаи, може да е необходимо да се намали 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-ниско дозово ниво (два пъти дневно) и постепенно да се повишава според горните препоръки за дозиране. Ако лечението с Дилатренд се преустанови за повече от две седмици, лечението следва да се възобнови с 3,125 mg два пъти дневно и да се повишава според горните препоръки за дозиране.

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

Препоръчителната доза за започване на терапията е 12,5 mg веднъж дневно за 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 на интервали от най-малко две седмици, като максималната препоръчителна дневна доза е 50 mg карведилол веднъж дневно или 25 mg карведилол два пъти дневно.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчва се начална доза от 12,5 mg дневно. При някои пациенти тази доза може да



постигне задоволително понижаване на кръвното налягане по време на продължително лечение. Ако отговорът е неадекватен, дозата може да се повиши на двуседмични интервали до максималната препоръчителна дневна доза от 50 mg веднъж дневно или 25 mg два пъти дневно.

Деца

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

Стенокардия

Възрастни

Препоръчителната доза за започване на терапията е 12,5 mg два пъти дневно през първите два дни. След това препоръчителната доза е 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

Препоръчителната максимална дневна доза е 50 mg в разделени приеми.

Деца

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

Пациенти със съпътстващо чернодробно заболяване

Дилатренд 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 препоръчаните 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 течност.

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, коронарна болест на сърцето.

4.3. Противопоказания

Карведилол не трябва да се употребява от пациенти с:

- Свръхчувствителност към карведилол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Нестабилна/декомпенсирана сърдечна недостатъчност;
- Клинично изразена чернодробна дисфункция.



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

- Съречен атриовентрикуларен (AV) блок II и III степен (освен ако не е поставен постоянен пейсмейкър);
- Тежка брадикардия (< 50 удара/мин);
- Синдром на болния синусов възел (включително сино-атриален блок);
- Тежка хипотония (систолично артериално налягане < 85 mmHg);
- Кардиогенен шок;
- История на бронхоспазм или астма.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хронична застойна сърдечна недостатъчност

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност по време на повишаване на дозата на Дилатренд може да възникне влошаваща се сърдечна недостатъчност или задръжка на течности. Ако се появят такива симптоми, дозата на диуретиците трябва да се повиши, а дозата на Дилатренд не трябва да се увеличава до възстановяване на клиничната стабилност. Понякога може да се наложи да се намали дозата на Дилатренд или, в редки случаи, лечението временно да се преустанови. Такива епизоди не изключват последващо успешно титриране на Дилатренд.

Дилатренд трябва да се прилага внимателно в комбинация с дигиталисови гликозиди, тъй като и двата лекарствени продукта могат да забавят AV-проводимостта (вж. точка 4.5.).

Бъбречна функция при застойна сърдечна недостатъчност

Наблюдавано е обратимо влошаване на бъбречната функция при лечение с Дилатренд при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с ниско артериално 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 повишаването на дозата на Дилатренд и при влошаване на бъбречната недостатъчност трябва дозата да се намали или приемът на лекарствения продукт да се преустанови.

Брадикардия

Карведилол може да предизвика брадикардия. Ако честотата на пулса на пациента се понижи под 55 удара в минута, дозировката на Дилатренд трябва да бъде намалена.

Вариантна ангина на Принцметал

Лекарствените продукти, притежаващи неселективна бета-блокираща активност, може да предизвикат болка в гърдите при пациенти с вариантна ангина на Принцметал. Няма клиничен опит с Дилатренд при тези пациенти, въпреки че алфа-блокиращата активност на Дилатренд може да предотврати такива симптоми. Дилатренд трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с подозрение за вариантна ангина на Принцметал.

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Карведилол трябва да се използва внимателно при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест с бронхоспастична компонента, които не получават перорално или инхалаторно лечение и само ако потенциалната полза надхвърля евентуалния риск.

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 наблюдават стриктно при започването и постепенното повишаване на дозата на карведилол, като дозата на карведилол трябва да се намали при появата на данни за бронхоспазм по време на лечението.

Диабет

При пациенти със захарен диабет Дилатренд трябва да се прилага внимателно, тъй като той може да бъде свързан с влошаване на контрола на глюкозата в кръвта или могат да бъдат



маскирани или отслабени ранните признаци и симптоми на остра хипогликемия (вж. раздели 4.5).

Периферно съдово заболяване и феномен на Рейно

Дилатренд трябва да се прилага внимателно при пациенти с периферно съдово заболяване (напр. феномен на Рейно), тъй като бета-блокери могат да отключат или да влошат симптоми на артериална недостатъчност.

Тиреотоксикоза

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

Феохромоцитом

При пациенти с феохромоцитом преди приложението на каквото и да е бета-блокиращо средство трябва да се започне лечение с алфа-блокери. Въпреки че карведилол притежава както алфа-, така и бета-блокираща фармакологична активност, няма опит с неговото приложение при това състояние. Поради това трябва да се внимава при приложение на Дилатренд при пациенти с подозрение за феохромоцитом.

Свръхчувствителност

Трябва да се внимава при прилагането на Дилатренд при пациенти с анамнеза за сериозни реакции на свръхчувствителност и при болни, подложени на десенсибилизиращо лечение, тъй като бета-блокери може да увеличат както чувствителността към алергени, така и тежестта на реакциите на свръхчувствителност.

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 Дилатренд трябва окончателно да се преустанови при пациенти, при които се наблюдават тежки кожни нежелани реакции, които е възможно да се дължат на карведилол.

Псориазис

При пациенти с анамнеза за псориазис, свързан с лечение с бета-блокери, Дилатренд трябва да се прилага само след преценка 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.

Контактни лещи

Лица, които носят контактни лещи, трябва да бъдат уведомени за възможността от намалено сълзоотделяне (лакримация).

Синдром на отнемане

Лечението с карведилол не трябва да се преустановява рязко особено при пациенти, страдащи от исхемична болест на сърцето. Прекратяването на лечението с карведилол трябва да става постепенно (в продължение на период от две седмици).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат, поради което не трябва да бъде приеман от пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.



Захароза

Този лекарствен продукт съдържа захароза, поради което не трябва да бъде приеман от пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалатен дефицит.

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

Фармакокинетични взаимодействия

Влияние на карведилол на фармакокинетиката на другите лекарствени продукти

Карведилол е субстрат и инхибитор на Р-гликопротеина. Поради това бионаличността на лекарствата, пренасяни от Р-гликопротеина, може да е увеличена 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). Примери за взаимодействие, наблюдавани при пациенти или при здрави лица, са дадени по-долу.

Дигоксин

В някои проучвания при здрави индивиди и при пациенти със сърдечна недостатъчност е доказана повишена експозиция на дигоксин до 20%. Значително по-голям ефект е наблюдаван при пациенти от мъжки пол в сравнение с пациенти от женски пол. Поради това се препоръчва мониториране на нивата на дигоксин при започване, адаптиране или преустановяване на карведилол (вж. точка 4.4). Карведилол не влияе върху приложението интравенозно дигоксин.

Циклоспорин и такролимус

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 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 взаимодействия 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 микросоми е установено, че амиодарон и дезетиламиодарон инхибират окислението на R- и S-карведилол. Минималната концентрацията на R- и S-карведилол значително се увеличава 2,2-кратно при пациенти със сърдечна недостатъчност, получаващи карведилол и едновременно амиодарон в сравнение с пациенти, подложени на монотерапия с карведилол. Ефектът на S-карведилол се приписва на



дезетиламиодарон, метаболит на амиодарона, който е силен инхибитор на CYP2C9. Препоръчва се наблюдение за проява на бета-блокада при пациенти, лекувани с комбинация карведилол и амиодарон.

Рифампицин

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

Флуоксетин и пароксетин

В едно рандомизирано, кръстосано проучване при 10 пациенти със сърдечна недостатъчност едновременното приложение на флуоксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, е довело до стереоселективно инхибиране на метаболизма на карведилол 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. Въпреки това, не са отбелязани разлики в нежеланите реакции, кръвното налягане или сърдечната честота между групите на лечение. 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 в 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 лесно разтворим в етанол, наличието на алкохол може да повлияе на 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 индуцира и 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 може да засилят глюкозопонижаващия ефект на инсулин и на пероралните хипогликемични средства. Признаците на хипогликемия може да бъдат маскирани или смекчени (особено тахикардия). Поради това при пациентите, приемащи инсулин или перорални хипогликемични средства, се препоръчва редовно проследяване на глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Катехоламин-изчерпващи агенти

Пациенти, които приемат едновременно продукти с бета-блокираща активност и лекарствени продукти 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 времето на атриовентрикуларна (AV) проводимост (вж. точка 4.4).

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

В комбинация с карведилол може да се увеличи рискът от смущения в AV проводимост. 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 лекарствени продукти с бета-блокиращи свойства може да потенцира ефектите на понижаване на артериалното налягане и сърдечната честота. Когато едновременното лечение с лекарствени продукти с бета-блокиращи свойства и клонидин трябва да се преустанови, първо трябва да се спре бета-блокиращия лекарствен продукт. След това, няколко дена по-късно, терапията с клонидин може да се преустанови чрез постепенното намаляване на дозата.

Антихипертензивни средства

Както и при другите лекарствени продукти с бета-блокираща активност, Дилатренд може да потенцира ефекта на други едновременно приемани лекарствени продукти с антихипертензивно действие (например алфа₁-рецепторни антагонисти) или хипотензията е част от профила на нежеланите им ефекти.

Анестезиращи средства

Препоръчва се внимателно проследяване на жизнените показатели по време на анестезия поради синергичните, негативни, инотропни и хипотензивни ефекти на карведилол и анестетиците.

Нестероидни противовъзпалителни средства (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

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). При хората потенциалният риск е неизвестен.

Бета-блокерите намаляват плацентарната перфузия, което може да доведе до интраутеринна смърт на плода, раждане на незрял плод и преждевременно раждане. Освен това, може да възникнат нежелани ефекти (особено хипогликемия и брадикардия) при плода и новороденото. Може да съществува повишен риск от сърдечни и белодробни усложнения при новороденото в постнаталния период. При проучванията върху животни не е доказано, че карведилол има ембрио- и тератогенни ефекти.

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



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

Кърмене

Проучванията при животни са показали, че карведилол или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не е известно дали карведилол се екскретира в кърмата при човека. Въпреки това, повечето бета-блокери, по-специално на липофилните съединения, преминават в кърмата, макар и в различна степен. Поради това след приемане на карведилол не се препоръчва да се кърми.

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 нарушена. Както при други лекарствени продукти, които предизвикват промени в артериалното налягане, пациентите, приемащи Дилатренд, трябва да бъдат предупредени да не шофират или да не работят с машини, ако имат замаяване или свързани симптоми. Това се отнася особено при започването на лечението, след увеличение на дозата, при промяна на лекарствените продукти и при комбинация с алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

Много чести	≥1/10
Чести	≥1/100 и <1/10
Нечести	≥1/1,000 и <1/100
Редки	≥1/10,000 и <1/1,000
Много редки	<1/10,000

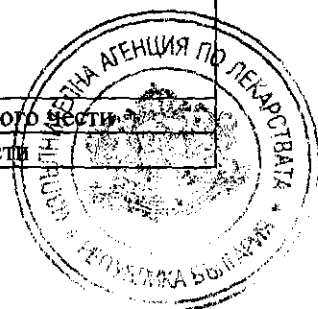
Таблица 1 по-долу обобщава нежеланите реакции, за които е било съобщено по отношение на употребата на карведилол във важните клинични изследвания със следните показания: хронична сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция след остър инфаркт на миокарда, хипертония и дългосрочно лечение на коронарна болест на сърцето.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции от клинични изследвания

Системно-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Чести
	Тромбоцитопения	Редки
	Левкопения	Много редки
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност	Много чести
	Брадикардия	Чести
	Хиперволемия (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



Системно-органен клас	Нежелана реакция	Честота
	Повръщане	Чести
	Диспепсия	Чести
	Коремна болка	Чести
	Запек	Нечести
	Сухота в устата	Редки
Общи нарушения и Състояние на мястото на приложение на препарата	Астения (умора)	Много чести
	Оток	Чести
	Болка	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Увеличени аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и гама-глутамилтрансфераза (GGT)	Много редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (алергични реакции)	Много редки
Инфекции и паразитози	Пневмония	Чести
	Бронхит	Чести
	Инфекция на горните дихателни пътища	Чести
	Инфекция 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	Редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Затруднено дишане	Чести
	Белодробен оток	Чести
	Астма при предразположени пациенти	Чести
	Назална конгестия	Редки
Кожни и подкожни нарушения	Кожни реакции (напр. алергични екзантема, дерматит, уртикария, сърбеж, псориазични и лихен планус като кожни лезии)	Нечести
Съдови нарушения	Хипотония	Много чести
	Ортостатична хипотония	Чести



Системно-органен клас	Нежелана реакция	Честота
	Нарушения на периферното кръвообращение (студени крайници, периферна съдова болест, обостряне на интермитентното 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 леки и е по-вероятно да се проявят в началото на лечението.

При пациенти, със застойна сърдечна недостатъчност по време на повишаване на дозата на карведилол, може да възникне влошаване на сърдечната недостатъчност и задръжка на 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%).

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).

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 (вж 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.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми и признаци на предозиране

В случай на предозиране може да се очаква тежка хипотония, брадикардия, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, синусов арест и сърдечен арест. Може да има също и респираторни проблеми, бронхоспазъм, повръщане, нарушено съзнание и генерализирани гърчове.

Лечение при предозиране

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 амринон или милринон, бета-симпатикомиметици).

Важна забележка

В случай на тежка интоксикация с шок, поддържащото лечение трябва да се продължи достатъчно дълъг период от време, като трябва да се очакват удължаване на елиминационния полуживот и преразпределение на карведилол от по-дълбоките отделения. Продължителността на поддържащата/антидотова 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

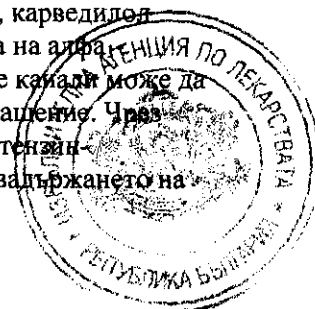
Фармакотерапевтична група: Алфа- и бета-блокери, АТС код: C07AG02.

Механизъм на действие

Карведилол, рацемична смес от два енантиомера (R- и S-карведилол), е блокери на алфа- и бета-адренергичните рецептори с множество действия. Блокадата на бета-адренергичните рецептори е свързана със S-енантиомера и е неселективна за бета₁ – и бета₂ -адренорецепторите, докато и двата енантиомера имат същите блокиращи свойства, специфични за алфа₁-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 алфа₁-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, алфа₁-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).

Клиничните проучвания са показали следните резултати за карведилол

Хипертония

Карведилол понижава кръвното налягане при пациенти с хипертония чрез комбинация от бета-блокада и алфа₁-медирана вазодилатация. Някои от ограниченията на традиционните бета-блокери не касаят вазодилаторните бета-блокери като карведилол. Понижаването 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. При пациенти с хипертония се мониторира бъбречният кръвоток и бъбречната функция. 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.

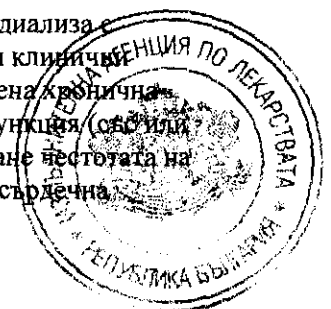
Въз основа на получените резултати в сравнителните проучвания при пациенти на хемодиализа е направено заключението, че карведилол е по-ефективен и по-добре поносим от блокери на калциевите канали (калциеви антагонисти).

Хронична сърдечна недостатъчност

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.

Пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и бъбречно увреждане

- Карведилол намалява заболяемостта и смъртността при пациенти на диализа с дилатативна кардиомиопатия. Мета-анализът на плацебо-контролирани клинични изследвания, включващи голям брой пациенти (> 4 000) с лека до умерена хронична бъбречна болест, подкрепя лечението на пациенти с левокамерна дисфункция (сб или без симптоматична сърдечна недостатъчност) с карведилол за намаляване на честотата на смъртността от всякакъв произход, както и на събитията, свързани със сърдечна



недостатъчност.

Стенокардия

При пациенти със стабилна стенокардия Дилатренд показва анти-исхемични и антистенокардни свойства. Острите хемодинамични проучвания показват, че карведилол значително намалява нуждата от кислород на миокарда и симпатиковата свръхактивност. Той също така намалява преднатоварването на миокарда (налягането в белодробната артерия) и следнатоварването (общо 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 бързо се абсорбира с връх в плазмената концентрация C_{max} от 21 $\mu\text{g/l}$, 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 здравите 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-гликопротеина в разпределението на карведилол също е потвърдена *in vivo* при здрави индивиди.

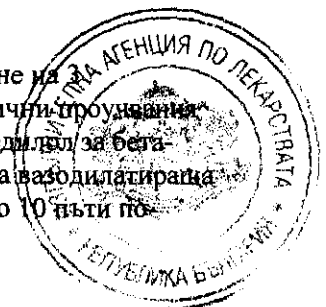
Разпределение

Карведилол е силно липофилен, което показва свързване на около 95% с плазмените протеини. Обемът на разпределение варира между 1.5 и 2 l/kg.

Метаболизъм

При хора карведилол се метаболизира екстензивно в черния дроб чрез оксидиране и конюгиране до разнообразни метаболити, които се елиминират предимно през жлъчката. Доказан е ентерохепатален кръговрат на изходното вещество при животни.

Деметилирането и хидроксилирането на феноловия пръстен води до образуване на метаболита с бета-блокираща рецепторна активност. Въз основа на предклинични проучвания, 4'-хидроксифеноловия метаболит е приблизително 13 пъти по-мошен от карведилол за бета-блокада. В сравнение с карведилол трите активни метаболита проявяват слаба вазодилататорна 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 оксидативният 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 СYP2D6, СYP3A4, СYP2E1, СYP2C9, както и СYP1A2.

Проучванията при здрави доброволци и при пациенти са показали, че R-енантиомерът се метаболизира предимно от СYP2D6. S-енантиомерът се метаболизира главно от СYP2D6 и СYP2C9.

Генетичен полиморфизъм

Резултатите от клиничните фармакокинетични изследвания при хора показват, че СYP2D6 играе важна роля в метаболизма на R- и S- карведилол. Като следствие на бавните метаболитатори СYP2D6 се увеличават плазмените концентрации на R- и S- карведилол. Значението на СYP2D6 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 СYP2D6 може да има ограничено клинично значение.

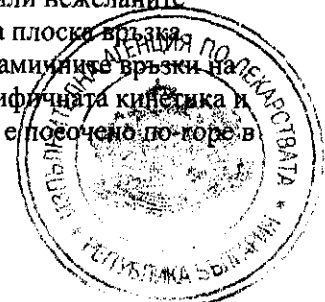
Тази оценка се подкрепя и от наблюденията, че разликите във фармакокинетичните характеристики, дължащи се на полиморфизма на СYP2D6, не оказват значителни ефекти върху фармакодинамичния отговор при здрави доброволци и че няма връзка между генотипа или фенотипа на СYP2D6 и дозата или скоростта на карведилол нежелани лекарствени реакции при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Елиминация

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 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, плазменният 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.

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 гладка 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 бета₁-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 СYP2D6, 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 концентрация-ефект. Като цяло отношенията доза-ефект и кинетико-динамичните връзки на карведилол се определят от сложни взаимодействия между енантоспецифичната кинетика и динамика, свързване с протеини и участие на активни метаболити, както е посочено по-горе в този раздел.



Фармакокинетика при специални популации

Деца

Доказано е, че адаптираният спрямо телното клирънс, при деца и юноши е значително по-голям в сравнение с възрастните.

Пациенти в старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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

В проучвания за канцерогенност, проведени при плъхове и мишки, с приложени дози до 75 mg/kg дневно и 200 mg/kg дневно, 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-виво тестове с бозайници и тестове с други животни.

Фертилитет

Приемането на токсични дози карведилол от възрастни женски плъхове (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 пъти MRHD) е дало понижаване на фертилността (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 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,
Захароза,
Повидон K25,



Кросповидон тип А,
Силициев диоксид, колоиден безводен,
Магнезиев стеарат.

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални условия на съхранение

Блистерите трябва да се съхраняват в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерни опаковки от Al/Al , съдържащи 28 таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства“ АД,
бул. „Г.М.Димитров“ № 1,
гр. София 1172, България
тел.: 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
имейл: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

И-3428

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

Дата на първо разрешаване: 04 февруари 1998 г.
Дата на последно подновяване: 11 ноември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2022.

Dilatrend е регистрирана търговска марка.

