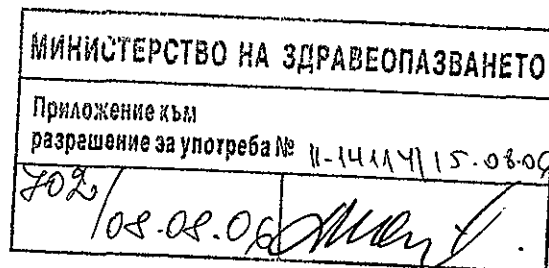


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Carvedigamma® 3,125 mg Filmtabletten  
Carvedigamma® 6,25 mg Filmtabletten  
Carvedigamma® 12,5 mg Filmtabletten  
Carvedigamma® 25 mg Filmtabletten



### 2. Количествен и качествен състав

Таблетките съдържат съответно: 3.125 mg, 6.25 mg, 12.5 mg и 25 mg Carvedilol.

Помощни вещества – виж т.б.1.

### 3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки

#### Външен вид на таблетките:

**3,125 mg** филмирани таблетки: бели, овални, с гладка повърхност от двете страни.

**6,25 mg** филмирани таблетки: бели, овални, с вдълбана маркировка "6,25" от едната страна и гладка повърхност от другата страна.

**12,5 mg** филмирани таблетки: бели, овални, с видима делителна черта от двете страни на таблетката и вдълбана маркировка "12,5" от другата страна.

**25 mg** филмирани таблетки: бели, овални с видима делителна черта от двете страни на таблетката и вдълбана маркировка "25" от едната страна.

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Показания

Есенциална хипертония

Хронична стабилна ангина пекторис

Съпровождащо лечение при средно тежка до тежка стабилизирана сърдечна недостатъчност

#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Карведилол-съдържащите таблетки се предлагат в четири концентрации: 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg и 25 mg.

#### Есенциална хипертония.

Карведилолът може да се използва за лечение на хипертония самостоятелно, или в комбинация с други антихипертоници, особено с тиазидни диуретици. Препоръчва се дозиране еднократно дневно, като препоръчителната максимална еднократна доза е 25 mg, а препоръчаната максимална дневна доза възлиза на 50 mg.

Възрастни: Препоръчаната начална доза е 12,5 mg веднъж дневно в продължение на два дни. След това лечението продължава с доза от 25 mg дневно. Дозата трябва да се повишава стъпково на интервали с продължителност от две седмици или на интервали с по-голяма продължителност.

Пациенти в напреднала възраст: Препоръчаната начална доза при хипертония възлиза на 12,5 mg веднъж дневно. Тази доза може да се окаже достатъчна и за понататъшното лечение. При недостатъчно действие дозата може да се увеличи стъпково на интервали с продължителност от две седмици или на интервали с по-голяма продължителност.

#### Хронична стабилна ангина пекторис

Възрастни: Препоръчаната начална доза е 12,5 mg два пъти дневно в продължение на два дни. След това лечението продължава с доза от 25 mg два пъти дневно. В този случай дозата може да се повишава стъпково на интервали с продължителност от две седмици или на интервали с по-голяма



продължителност. Препоръчителната максимална дневна доза е 100 мг, разделена в две единични дози (прием два пъти дневно).

Пациенти в напреднала възраст: Препоръчаната начална доза е 12,5 мг два пъти дневно в продължение на два дни. След това лечението продължава с доза от 25 мг два пъти дневно, което е препоръчаната максимална дневна доза.

#### *Сърдечна недостатъчност*

Лечение на средно тежка до тежка сърдечна недостатъчност в допълнение към конвенционалната базисна терапия с диуретици, АСЕ-инхибитори, дигиталисови препарати и/или вазодилатори. Пациентът трябва да е клинично стабилен (без изменения в клас по NYHA, без хоспитализация по причина на сърдечна недостатъчност) и базисната терапия трябва да е започнала най-малко 4 седмици преди началото на това лечение. Освен това пациентът трябва да показва намалена левокамерна фракция на изтласкване, сърдечната честота трябва да възлиза на >50 удара в минута и на систолично кръвно налягане >85 mm Hg (виж 4.3 "Противопоказания").

Началната доза възлиза на 3,125 мг два пъти дневно в продължение на две седмици. В случай, че се понася добре от пациента, дозата на Carvedilol може да се повишава през двуседмични интервали или интервали с по-голяма продължителност на два пъти дневно по 6,25 мг, след това на два пъти дневно по 12,5 мг и след това до два пъти дневно по 25 мг. Препоръчва се приближаване до най-високата толерирана от пациента доза.

Препоръчаната максимална доза възлиза на два пъти дневно по 25 мг за пациенти с телесно тегло под 85 kg и на 50 мг два пъти дневно при пациенти с телесна маса над 85 kg при условие, че не е на лице тежка сърдечна недостатъчност. Повишаване на дозата на над два пъти дневно по 50 мг трябва да се извършва внимателно под строг и редовен лекарски контрол.

В начало на терапията, или въз основа на повишаване на дозировката, може да се появи преходно влошаване симптомите на сърдечна недостатъчност, особено при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност и/или високодозирана диуретична терапия. Това обикновено не изисква прекъсване на лечението, но дозата не трябва да се повишава. В началото на лечението, или при повишаване на дозата, пациента трябва да бъде наблюдаван от интернист или кардиолог. Преди всяко повишение на дозата трябва да се извършва преглед, с оглед откриване на потенциални симптоми на влошаване на сърдечната недостатъчност, или симптоми на прекомерна вазодилатация (напр. проверка на: бъбречната функция, телесното тегло, кръвното налягане, сърдечната честота и сърдечния ритъм). Влошаване по отношение на сърдечната недостатъчност или задръжката на течности се лекуват чрез повишаване диуретичните дози; дозата на карведилола не трябва да се повишава докато не се стабилизира клиничното състояние на пациента. При брадикардия или забавяне на AV-проводимостта трябва първо да се проконтролира плазменото ниво на дигоксина. Понякога е необходима редуция в дозата на карведилола, или временно прекъсване на лечението. В тези случаи също е възможно да бъде успешно продължено адаптирането на дозата на карведилола.

В случай, че терапията с карведилол е прекъсната за интервал по-дълъг от две седмици, провеждането ѝ трябва да бъде възстановено с доза от 3,125 мг два пъти дневно и повишаването на дозата да се извършва стъпково, съобразно горните препоръки.

#### *Бъбречна недостатъчност*

Дозировката трябва да се определя индивидуално при всеки пациент, въпреки че въз основа на фармакокинетичните параметри няма данни, че е необходимо адаптирането на дозата на карведилола при пациенти с бъбречна недостатъчност.

*Средно тежко нарушение на чернодробната функция.*  
Може да е необходимо адаптиране на дозата.

#### *Деца и младежи (<18 години).*

Данните относно активността и безопасността на карведилола са недостатъчни.

*Пациенти в напреднала възраст.*



По-възрастните пациенти могат да проявят повишена чувствителност към карведилол и трябва да бъдат наблюдавани грижливо.

Както при другите бета-блокери и особено при пациенти с коронарна болест на сърцето, прекратяването на приема на карведилол трябва да става със стъпково намаляване на дозата (вж 4.4. "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба").

#### Начин на употреба

Приемът на таблетките може да се извършва независимо от храненията. Въпреки това на пациентите със сърдечна недостатъчност се препоръчва да приемат таблетките с храна, за да може карведилола да се резорбира по-бавно и да се намали риска от настъпване на ортостатична хипотония.

#### 4.3 Противопоказания

- Сърдечна недостатъчност IV клас по NYHA-класификацията за сърдечна недостатъчност, тъй като е необходимо интравенозно инотропно лечение.
- ХОББ с бронхиална обструкция. (вж. 4.4 " Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба").
- Клинично значими смущения на чернодробната функция.
- Бронхиална астма.
- AV-блок от II или III степен.
- Тежка брадикардия (<50 удара за минута).
- Кардиогенен шок.
- Синдром на синусовия възел (включително синуатриален блок).
- Тежка хипотония (систолично кръвно налягане под 85 mm Hg).
- Свръхчувствителност към карведилол или някое от помощните вещества.
- Метаболитна ацидоза.
- Ангина на Принцметал.
- Нелекуван феохромоцитом
- Тежки периферни смущения в артериалния кръвоток.
- Едновременно интравенозно лечение с верапамил или дилтиазем (вж 4.5 "Лекарствени и други взаимодействия").

#### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

*Указания, които трябва да се съблюдават особено при пациенти със сърдечна недостатъчност*

Карведилолът по принцип трябва да се прилага като допълнение към диуретиците, ACE-инхибиторите, дигиталисовите препарати и/или вазодилаторите. Терапията трябва да започне едва тогава, когато на пациента е назначена конвенционална базисна терапия от преди повече от четири седмици. Пациентите с декомпенсация трябва отново да бъдат стабилизирани. Пациентите с тежка сърдечна недостатъчност, солеви дефицит и хиповолемия, пациентите в напреднала възраст и пациентите с ниско базисно кръвно налягане трябва да бъдат наблюдавани в продължение на около 2 часа след приема на първата доза или при повишаване на дозировката, тъй като при тях може да се появи хипотония. Хипотонията, вследствие от прекомерна вазодилатация се овладява инициално чрез редуция в дозата на диуретика. В случай, че симптомът не отзвучава може да се редуцира дозата на предписания ACE-инхибитор. В случай, че е необходимо, като последваща стъпка може да се понижи дозата на карведилола или временно да се прекъсне приема му. Дозата на карведилола не трябва да се повишава, докато не се установи контрол над симптомите свързани с влошаването на сърдечната недостатъчност или с вазодилатацията.

При пациенти със сърдечна недостатъчност и с понижено кръвно налягане (систолично <100 mm Hg), ИБС и генерализирана атеросклероза и/или есенциална бъбречна недостатъчност под влияние на терапията с карведилол се наблюдава обратимо влошаване на бъбречната функция. При пациенти със сърдечна недостатъчност и с тези рискови фактори трябва да се наблюдава бъбречната функция по време на въвеждането на дозировката на карведилол. При сигнификантно влошаване на бъбречната функция трябва да се редуцира дозата на карведилола или да се прекъсне терапията.



При едновременно приложение на карведилол и дигиталисови препарати трябва да се има пред вид, че както дигиталисовите препарати, така и карведилолът удължават времето необходимо за атриовентрикуларно провеждане (вж 4.5 “Взаимодействия с други лекарствени средства и други взаимодействия”).

*Други предупредителни указания относно карведилол и общо за бета-блокери*

При пациенти с ХОББ, които не подлежат на орална или инхалаторна медикация, не трябва да се прилага карведилол, тъй като потенциалните рискове са по-големи в сравнение с ползата от приложението му. Ако при тези пациенти се прилага карведилол, те трябва старателно да бъдат наблюдавани в началото на терапията и по време на спиране на лечението. Дозите карведилол трябва да се намалят, ако по време на лечението пациентът демонстрира признаци на бронхообструкция.

Карведолол може да прикрие симптоми и признаци на остра хипогликемия. При пациенти, които страдат едновременно от диабет и сърдечна недостатъчност, прилагането на карведилол може временно да се свърже с влошаване на стойностите на кръвната захар. Затова диабетиците, които поемат карведилол, трябва да бъдат много стриктно наблюдавани, посредством редовни проверки на кръвната захар, а при необходимост дори чрез адаптиране на антидиабетната медикация /вж т.4.5.“Взаимодействия с други лекарствени средства и други взаимодействия”/.

Карведилол може да прикрие симптомите и признаците на хипертиреоза.

Карведилол може да причини брадикардия. Ако пулсовата честота падне под 55 удара в минута и настъпят симптоми, свързани с брадикардия, дозата на карведилола трябва незабавно да бъде намалена.

При едновременно прилагане на карведилол и калциеви антагонисти, като верапамил и дилтиазем, или друг антиаритмичен препарат, особено амиодарон, трябва да се следят кръвното налягане и ЕКГ на пациента. Трябва да се избягва едновременно интравенозно приложение /вж.т.4.5. “Взаимодействия с други лекарствени средства и други взаимодействия”/.

Едновременно прилагане на циметидин трябва да протече с особено внимание, тъй като действието на карведилол може да бъде засилено /вж т. 4.5. “Взаимодействия с други лекарствени средства и други взаимодействия”/

Пациентите, които носят контактни лещи, трябва да бъдат предупредени, че е възможно намаляване на слъзната течност.

При пациенти с тежки реакции на свръхчувствителност в анамнезата, както и при пациенти, подложени на десенсибилизационна терапия се препоръчва особено внимание, тъй като бета-блокери могат да увеличат чувствителността към алергени, както и силата на анафилактичната реакция. Предписване на бета-блокери при пациенти с псориазис трябва да се извърши с особено внимание, тъй като кожната реакция може да се обостри.

По-малко вероятно е да причини влошаване на заболяване на периферните кръвоносни съдове (в качеството си на вазодилаторен бета-блокери), в сравнение с конвенционалните бета-блокери. До сега разполагаме с оскъдни клинични данни за тази група пациенти. Същото е валидно и за пациенти с Raynaud – феномен, но все пак е възможно влошаване на симптомите.

Пациенти, за които се знае, че са имат проблеми с метаболизма на дебризоквин, би трябвало да бъдат щателно прегледани при започване на лечението /вж.т.5.2. “Фармакокинетични свойства”/

Тъй като се разполага само с ограничени клинични данни, карведилол не трябва да се прилага при пациенти с лабилна или вторична хипертония, ортостаза, остро възпалително заболяване на сърцето, релативна хемодинамична обструкция на сърдечните клапи или на изходния тракт на камерите, при пациенти в последен стадий на периферно артериално заболяване, и то при едновременна медикация с алфа1-рецепторни антагонисти, или алфа2-рецепторни антагонисти.

По причина на отрицателното дромotropно действие, карведилол трябва да бъде назначаван с особено внимание на пациенти с AV-блок от I степен.



По време на наркоза бета-блокери намаляват опасността от аритмии, но могат да повишат риска от настъпване на хипотония. Затова се препоръчва внимание при използване на определени анестетици. В по-нови изследвания се посочва ползата от бета-блокери за намаляване на периперативната сърдечна заболеваемост и намаляване възможността от поява на кардиоваскуларни усложнения.

Лечението с карведилол не бива да бъде спирано внезапно, както по принцип при бета-блокери. Това важи с особена сила за пациенти с ИБС. Терапията с карведилол трябва да бъде спряна постепенно стъпково в продължение на две седмици, напр. чрез намаляване на дневната доза наполовина на всеки три дена. В същото време трябва да се въведе заместителна терапия, която ще предотврати влошаване на ангина пекторис.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с рядко срещаните наследствени проблеми на галактозна непоносимост, с дефицит на лап-лактаза или глюкозно-галактозна –малабсорбция не трябва да приемат този медикамент.

#### 4.5 Взаимодействия с други лекарствени средства и някои странични действия.

##### *Антиаритмични лекарствени средства.*

При пациенти, които приемат карведилол и дилтиазем (орално), верапамил и/или амиодарон, се наблюдават единични случаи на смущения в възбудната (аферентната) проводимост, рядко придружени от нарушения в хемодинамиката. Както при други бета-блокери, когато едновременно се прилагат и калцеиви антагонисти от типа на верапамил или дилтиазем, с особено внимание трябва да се проследяват кръвното налягане и ЕКГ, тъй като е повишен рискът от нарушения на AV-проводимостта и рискът от спиране на сърдечната дейност /синергичен ефект/. При едновременно прилагане на карведилол и на антиаритмични препарати от клас 1 или амиодарон (орално), пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван. Има съобщения за брадикардия, спиране на сърцето и камерно мъждене, малко след въвеждащо лечение с бета-блокери при пациенти, които са приемали амиодарон. При едновременна интравенозна терапия с антиаритмици от клас Ia или Ic има риск от спиране на сърдечната дейност.

Едновременно лечение и резерпин, гуанетидин, метилдопа, гуанфацин и MAO-инхибитори /с изключение на MAO-B -инхибитори/, може да доведе допълнително до спад на сърдечната честота. Препоръчва се проследяване на жизненоважните функции.

*Дихидропиридин.* Прилагането на дихидропиридин и карведилол трябва да се проследява с особено внимание, тъй като има съобщения за спиране на сърдечната дейност и тежка хипотония.

*Нитрати.* Засилено хипотензивно действие.

*Сърдечни глюкозиди.* При едновременно прилагане на карведилол и дигоксин на хипертоници, се наблюдава увеличение с 16% на дигоксиновото ниво в Steady – state и с 13 % за нивото на дигитоксина. Препоръчва се наблюдение на плазмените концентрации на дигитоксина в началото на терапията, след приключването ѝ и при адаптиране на дозата на карведилола.

*Други антихипертонични средства.* Карведилолът може да подсили въздействието на други, едновременно прилагани антихипертонични средства (напр. алфа 1-рецепторни антагонисти), както и на лекарствени средства с антихипертензивни странични действия, като напр. барбитурати, фенотиазин, трициклически антидепресанти, вазодилататори и алкохол.

*Циклоспорин.* При едновременно приемане на карведилол, се повишават плазмените нива на циклоспорин. Препоръчва се внимателно проследяване концентрациите на циклоспорин.

*Антидиабетни средства, включително инсулин.* Може да бъде подсилен ефекта на хипогликемичния ефект на инсулина и оралните антидиабетни средства. Симптомите на хипогликемия могат да бъдат маскирани. При диабетици е наложително редовното наблюдение на нивото на кръвната захар.



**Клонидин.** Ако се приключва комбинирано лечение с карведилол и клонидин, карведилолът трябва да бъде спрян няколко дена преди постепенната редукция на дозата клонидин.

**Инхалационни анестетици.** При анестезия трябва да се внимава за потенциални негативни интропни и хипотензивни взаимодействия между карведилола и анестетика.

**Нестероидни противовъзпалителни средства, естрогени и кортикостероиди.**  
Антихипертензивното действие на карведилол се намалява поради задръжка на вода и натрий.

**Лекарствени средства, които индуцират или потискат ензимната система цитохром Р450.**  
Пациенти, приемащи лекарствени препарати, които индуцират ензимната система цитохром Р450 (напр. рифампицин и барбитурати), или ги потискат (напр. циметидин, кетоконазол, флуоксетин, халоперидол, верапамил, еритромицин) трябва да бъдат под строго наблюдение, ако същевременно приемат и карведилол, тъй като серумните концентрации на карведилола се намаляват от ензимните индуктори и се увеличават от ензимните инхибитори.

**Симптомиметици с алфа-миметично и бета-миметично действие.** Риск от хипертония и тежка брадикардия.

**Ерготамин.** Засилва вазоконстрикцията.

**Мускулни релаксанти.** Задълбочава на нервно-мускулния блок.

#### 4.6 Приложение по време на бременност и кърмене

Не се препоръчва прием на карведилол по време на бременност и кърмене.

При изследвания върху репродуктивността на животни, карведилол не е показал тератогенно действие, но въпреки това не са на лице достатъчно данни за безопасност при бременни жени (вж. 5.3. "Предклинични данни за безопасност").

Бета-блокери намаляват плацентната перфузия. Като следствие може да настъпи интраутеринна смърт на плода, или да се предизвика преждевременно раждане. Освен това на плода, както и на новороденото може да се окажат вредни въздействия (хипогликемия, брадикардия, дихателна депресия и хипотермия). За новороденото съществува в постнаталния период повишен риск по отношение на кардиологични и пулмонални компликации. Карведилол се предписва на бременни жени, само ако потенциалната полза за майката надвишава потенциалния риск за плода/новороденото. Лечението трябва да се прекрати 2-3 дена преди очакваната дата на раждане. Ако това не е възможно, то новороденото се наблюдава през първите 2-3 дена след раждането му.

Карведилолът е липофилен. От изследвания на кърмещи животни става ясно, че карведилолът и неговите метаболити се пренасят в майчиното мляко, от което се заключава, че майките, приемащи медикамента карведилол не бива да кърмят.

#### 4.7 Въздействие върху способността за шофиране и обслужване на машини.

При някои пациенти се наблюдава намалена концентрация на вниманието особено в началото на терапията и при преустановяването ѝ. Не е известно препаратът да повлиява способността за шофиране и управляване на машини, ако терапията е добре контролирана.

#### 4.8 Странични действия

Странични действия се наблюдават най-вече в началото на терапията.

Сведения за странични действия от клинични изследвания при пациенти със сърдечна недостатъчност.

|   | Много често<br>(>1/10) | Често<br>(>1/100,<br><1/10) | Сравнително<br>рядко<br>(>1/1000<br><1/100) | рядко<br>(>1/10000,<br><1/1000) |
|---|------------------------|-----------------------------|---|---------------------------------|
| Заболявания на кръвта и на лимфната система |                        | лека<br>тромбоцитопения     |   |                                 |



|   |  |             |       |  |
|---|--|-------------|-------|--|
| Нарушения в обмяна на веществата и храносмилателни смущения | Хипергликемия*<br>периферен оток<br>хиперволемиа<br>задържка на течности |             |       |  |
| Заболявания на нервната система                             |  | Световъртеж |       | синкоп   |
| Очни заболявания  | нарушения в зрението   |             |       |  |
| Сърдечни заболявания  | отоци по краката,<br>брадикардия   |             |       | пълнен AV-блок<br>влошаване на сърдечната недостатъчност |
| Заболявания на бъбреците и пикочните пътища                 |  |             |       | влошаване дейността на бъбреците                         |
| Съдови заболявания  | ортостатична хипотония   |             |       |  |
| Заболявания на гастроинтестиналния тракт                    | гадене<br>диария<br>повръщане  |             | запек |  |
| Заболявания на половите органи на млечната жлеза            | оток на гениталите   |             |       |  |
| Общи заболявания и оплаквания                               | отоци  |             |       |  |

\*хипергликемия (при пациенти със захарен диабет – вж.т.4.4.”Предупредителни указания за употреба”).

При пациенти с генерализирана атеросклероза и/или ограничена бъбречна функция рядко се появяват остра бъбречна недостатъчност и нарушения в бъбречната функция, като нежелани лекарствени реакции. Честотата на страничните действия не е в зависимост от дозата, с изключение случаите на: световъртеж, нарушения в зрението, брадикардия и влошаване на сърдечната недостатъчност.

След спиране на лечението може да бъде намален сърдечния контрактилитет, но това се случва рядко.

*Сведения от клинични проучвания на нежеланите лекарствени реакции при пациенти с хипертония и ангина пекторис.*

Профилът на страничните действия при пациенти с хипертония и ангина пекторис много наподобява на този при пациенти със сърдечна недостатъчност, но странични действия при тези пациенти се появяват много по-рядко.

|   | Много често (>1/10) | Често (>1/100, <1/10) | Сравнително рядко (>1/1000, <1/100) | Рядко (>1/10000, <1/1000)           | Много рядко (<1/10000) вкл.единични случаи |
|---|---------------------|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Заболявания на кръвта и на лимфната система                   |                     |                       |                                     | Лека тромбocyтopenия,<br>левкопения |  |
| Нарушение в обмяна на веществата и в храносмилателни смущения |                     | Хиперхолестеринемия   |                                     | Периферен оток                      |  |
| Психиатрични заболявания                                      |                     |                       |                                     | Смущения в съня,<br>депресии        |  |



|  |                                 |   |  |   |  |
|--|---------------------------------|---|--|---|--|
| Заболявания на нервната система  | Свето-въртеж*<br>Главоболлие*   |   |  | парестезии<br>синкопи*                      |  |
| Очни заболявания   | Намалено<br>сълзотече-<br>ние   |   |  |   | Смушения в<br>зрението<br>Очно<br>раздразнение |
| Сърдечни заболявания   | брадикардия<br>*                |   |  |   |  |
| Съдови заболявания   | Ортоста-<br>тична<br>хипотония* |   |  | Периферна<br>циркулаторна<br>недостатъчност |  |
| Заболявания на дихателните пътища, гръдната област и на медиастиума          |                                 |   |  | Запушен нос                                 |  |
| Заболявания на гастроинтестиналния тракт                                     |                                 | Стомашни<br>болки,<br>гадене,<br>диария |  | Запек,<br>повръщане                         | Сухота в устата                                |
| Заболявания на скелетната мускулатура, съединителна тъкан и костната система | Болки в<br>крайниците           |   |  |   |  |
| Заболявания на бъбреците и пикочните пътища                                  |                                 |   |  | Влошаване на<br>бъбречната<br>функция       | Смушения в<br>уринирането                      |
| Заболявания на половите органи и на млечната жлеза                           |                                 |   |  |   | импотентност                                   |
| Общи заболявания и оплаквания  | умора*                          |   |  |   |  |
| Лабораторни показатели   |                                 |   |  | Повишени<br>серумни<br>трансаминази         |  |

\*тези реакции се появяват особено в началото на лечението.

Много рядко като нежелани лекарствени реакции се явяват ангина пекторис, AV-блок, както и влошаване на симптомите при пациенти с Claudicatio intermittens или синдрома на Raynaud.

*Заболявания на дихателните пътища, гръдната област и медиастиума.* При пациенти с предиспозиция често се наблюдава астматична диспнеа.

*Заболявания на кожата и на подкожната тъкан.*

Много рядко е съобщавано за различни кожни реакции, (напр. алергична ексантема, уртикария, пруритус и реакции подобни на Lichen planus). Може да се появят псориазични кожни лезии или наличните такива може да се обострят.

Бета-блокери, особено неселективните могат да предизвикат манифестиране на латентен диабет, а вече манифестиран диабет може да се влоши и контролът върху кръвната захар да бъде повлиян. По време на лечение с карведилол са възможни, но не често, леки нарушения в стойностите на глюкозата.

#### 4.9 Свръхдозирание

*Симптоми.* При предозирание може да се предизвикат: тежка хипотония, брадикардия, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и спиране на сърдечната дейност. Допълнително могат да се появят затруднения в дишането, бронхоспазми, повръщане, загуба на съзнание и гърбове.





*Лечение.* Освен класическите мерки, трябва да се предприеме проследяване и при необходимост корекция на жизнените параметри в звена за интензивни медицински грижи. Могат да се проведат следните поддържащи мерки:

*Атропин:* 0,5 - 2 mg интравенозно (за овладяване на тежка брадикардия).

*Глюкагон:* инициално 1 - 10 mg интравенозно, след това, ако е необходимо, бавна инфузия от 2 - 5 mg/на час (за поддържане функциите на сърцето и кръвообръщението).

*Симпатомиметици* - в зависимост от тяхното действие и теглото на пациента: добутамин, изопреналин или адреналин.

Ако при свръхдозирание надделява периферната вазодилатация е необходимо да се назначи норадреналин или етилефрин. Необходимо е непрекъснато да се мониторира кръвообръщението на пациента.

При рефрактерна на терапия брадикардия трябва да се приложи пейсмейкър. При бронхоспазъм пациентът трябва да поеме бета-симпатомиметици /в аерозолна форма, ако въздействието е недостатъчно – интравенозно/, или теофилин – интравенозно. При гърчове може да бъде приложен диазепам под формата на бавна интравенозна инжекция.

Карведилолът се свързва здраво с протеините. Затова не може да бъде елиминиран посредством диализа.

*Важно указание!* В случаите на тежко предозирание, когато пациентът е в шок, поддържащото лечение трябва да бъде продължено достатъчно дълго, понеже в този случай елиминирането и преразпределението на карведилола може да са забавени. Продължителността на лечението със съответните лекарствени средства зависи от тежестта на предозиранието. Поддържащото лечение трябва да продължи до окончателното стабилизиране на пациента.

## **5. Фармакологични свойства**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: алфа- и бета-блокери  
АТС-код: C07AG02

Карведилол е вазодилаторен неселективен бета-блокери, който намалява периферното съдово съпротивление на основата на селективна алфа1-рецепторна блокада и потиска ренин-ангиотензиновата-системата на основа на неселективна бета-блокада. Плазментата ренинова активност е намалена, много рядко настъпва задръжка на течности.

Карведилолът не притежава вътрешна симпатикомиметична активност (ISA). Той има мембраностабилизиращи свойства като пропранолола.

Карведилол е рацемат от два стереоизомера. В животинския модел и двата енантиомера са показали алфа-блокираща активност. Неселективната бета1 –и бета2-адренорецепторна блокада се дължат предимно на S/-енантиомер.

Антиоксидантните свойства на карведилол и на неговите метаболити са демонстрирани в експерименти с животни *in vitro* и *in vivo*, както и *in vitro* с редица видове човешки клетки.

При пациенти с хипертония, намаляването на кръвното налягане не се съпровожда от едновременно увеличаване на периферното съпротивление, както се наблюдава при “чистите” бетаблокери. Сърдечната честота се намалява минимално. Обемът на сърдечните удари остава непороменен. Реналният кръвоток и бъбречната функция, както и периферният кръвоток остават в нормалните стойности: това е причината за липса на обичайното при бетаблокери чувство за изстиване на крайниците. При хипертоници, карведилолът повишава плазмената концентрация на норепинефрин.

По време на продължително лечение на пациенти с ангина пекторис, карведилолът проявява антихистамичен и антиангинозен ефект. Хемодинамични изследвания посочват намаляване на камерното пред-и следнатоварване на сърцето. При пациенти с лявокамерна дисфункция



карведилол повлиява благоприятно хемодинамичните параметри, както и лявокамерните размери и фракция на изтласкване.

Карведилол не оказва негативно влияние нито върху серумното ниво на липидите, нито върху електролитите. Съотношението HDL (high-density Lipoproteine) и LDL (low-density Lipoproteine) остава нормално.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

*Общо описание.* Абсолютната бионаличност след орално поемане на карведилол е около 25%. Максималната плазмена концентрация се достига около 1 час след приема. Съществува линейна зависимост между дозата и плазмената концентрация. При пациенти, които показват бавна хидроксилиране на дебризоквин, плазмените концентрации на карведилол се увеличават 2-3 пъти в сравнение с пациентите с бърз метаболизъм на дебризоквин. Бионаличността не се променя при едновременно поемане на храна, по-бавно се достига само максималното плазмено ниво. Карведилолът е изключително липофилно съединение. Той се свързва с около 98-99% от плазмените протеини. Обемът на разпределение е около 2 l/kg. First-pass-ефектът след орален прием е в стойности около 60 до 75%.

Средното време на елиминационния полуживот на карведилола е от 6 до 10 часа. Плазменният клирънс е със стойност около 590 ml/min. Елиминирането на карведилола се осъществява чрез жлъчката, а отделянето му от организма - основно чрез фекалиите. Малка част се изхвърля под формата на метаболити чрез бъбреците.

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

*Свойства при пациенти:* Фармакокинетиката на карведилол се повлиява от възрастта: плазмените нива на карведилола при пациенти в напреднала възраст са с 50 % по-високи отколкото при млади пациенти. В едно изследване на пациенти с чернодробна цироза, бионаличността на карведилол е била 4 пъти плазменото ниво 5 пъти, обема на разпределение 3 пъти по-високи отколкото при здрави пациенти. При някои хипертоници с умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 20-30 ml/min) или тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <20 ml/min) е било наблюдавано покачване на плазмената концентрация на карведилол с около 40-50% в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. При това резултатите са били с висока вариабилност.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

*In vitro*- или *in vivo*- изследвания не са доказали мутагенен потенциал на карведилол.

След прием на високи дози карведилол от бременни плъхове ( $\geq 200$  mg/kg =  $\geq 100$ -кратна от дневната максимална човешка доза) са наблюдавани нежелателни въздействия върху бременността и фертилитета. При дози  $\geq 60$  mg/kg ( $\geq 30$ -кратна от дневната максимална човешка доза) е наблюдавано забавяне растежа и развитието на плода, и повишена смъртност след имплантация на ембриона. Но при дози от 200 mg/kg съотв. 75 mg/kg (38-100-кратни на дневната максимална човешка доза), приети от плъхове и зайци, не са наблюдавани отклонения.

## 6. Фармацевтични данни



**6.1 Помощни вещества**

Ядро на таблетката:

Microcrystalline cellulose

Lactose monohydrate

Crospovidone

Povidone

Anhydrous colloidal silicon dioxide

Magnesium stearate

Обвивка на таблетката:

Hydroxypropylmethyl cellulose

Titanium dioxide (E 171)

Triethyl citrate

Macrogol

Polydextrose

**6.2 Несъвместимости**

Не се срещат.

**6.3 Срок на годност**

2 години.

**6.4 Особености на условията на съхранение**

Да се съхранява под 30° C!

Да се съхранява в оригиналната опаковка, да се пази от светлина!

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистерна опаковка (PVC/Alu)

Големина на опаковките: x 30, x 50 и x 100 филмирани таблетки.

**6.6 Указания за използване**

Няма специални указания.

**7. Притежател на разрешението за употреба**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

D-71034 Böblingen

Deutschland

**8. Регистрационен номер**

**9. Дата на регистрация**

**10. Актуалност на информацията**

Март 2006

**11. Статус на предписване/За аптечно разпространение**

По лекарско предписание

