

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
CARVEDIL
КАРВЕДИЛ

1. Име на лекарствения продукт

Carvedil 3.125 mg

Карведил 3.125 mg

2. Количествен и качествен състав

Carvedil 3.125 mg таблетки:

Всяка таблетка съдържа 3.125 mg carvedilol

Помощните вещества са описани в т.6.1

3. Лекарствена форма

Таблетки

3.125 mg: кръгли, биконвексни, бели таблетки;

4. Клинични данни

4.1. Показания

Допълнителна терапия на средно изразена до тежка хронична сърдечна недостатъчност (II- IV функционален клас по класификацията на NYHA).

4.2. Дозиране и начин на приложение

Сърдечна недостатъчност

Carvedilol се прилага при средно изразена до тежка сърдечна недостатъчност в допълнение към конвенционалната основна терапия включваща диуретици, ACE инхибитори, дигиталис и/или вазодилататори.

Пациентът трябва да е клинично стабилизирани (без промени в класификацията по NYHA и да не е хоспитализиран поради сърдечна недостатъчност), като основната терапия трябва да е стабилизирана за поне 4 седмици преди терапията. В допълнение, пациентът трябва да има намалена левокамерна фракция на изгласване и сърдечната честота трябва да е > 50 bpm и систоличното кръвно налягане > 85 mm Hg (вж. т.4.3 "Противопоказания").

Първоначалната доза е 3.125 mg 2 пъти дневно за 2 седмици. Ако тази доза се понася добре от пациента, дозата може да бъде повишена бавно и постепенно през интервал не по-малък от 2 седмици до достигане на доза от 6.25 mg 2 пъти дневно, след това до 12.5 mg 2 пъти дневно и накрая до 25 mg 2 пъти дневно. Дозата се повишава до достигане на максимално поносимата доза..

Препоръчваната максимална доза при пациенти с тегло под 85 kg е 25 mg 2 пъти дневно, а при пациенти над 85 kg - 50 mg 2 пъти дневно, при условие, че сърдечната недостатъчност не е тежка. Повишаването на дозата до 50 mg 2 пъти

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-10768/3.03.05	
571/29.03.05	<i>Меню</i>



дневно трябва да е бавно и постепенно и да се извършва под строг лекарски контрол.

Временно влошаване на симптомите на сърдечната недостатъчност може да се наблюдава в началото на терапията или при повишаване на дозата, особено при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност и/или терапия с високи дози диуретици. Обикновено, това не е причина за спиране на терапията, но дозата не трябва да се повишава повече. Пациентът трябва да бъде мониториран от лекар/кардиолог за 2 часа след началото на терапията или повишаването на дозата. Преди всяко повишаване на дозата, трябва да се извършва лекарски преглед за потенциални симптоми на влошена сърдечна недостатъчност или за симптоми на тежка вазодилатация (като ренална функция, телесно тегло, кръвно налягане, сърдечна честота и ритъм). Влошаването на сърдечната недостатъчност или задръжката на течности се третира с повишаване дозата на диуретика и дозата на carvedilol не трябва да се повишава до стабилизирането на пациента. При поява на брадикардия или в случаите на удължаване на AV проводимостта, на първо място трябва да се мониторира нивата на digoxin. Рядко може да се наложи да се намали дозата на carvedilol или временно да се спре терапията. Дори и при тези пациенти внимателното титруване дозата на carvedilol може успешно да продължи.

Реналната функция, тромбоцитите и глюкозата (в случай на NIDDM и/или IDDM) трябва да се мониторира редовно по време на титруване на дозата. След окончателното титруване на дозата, честотата на мониториране може да бъде намалена.

Ако терапията с carvedilol е била спряна за повече от 2 седмици, възстановяването на терапията трябва да започне с доза 3.125 mg 2 пъти дневно и постепенно повишавана според по-горе упоменатите препоръки.

Бъбречна недостатъчност

Дозата трябва да се определи за всеки пациент индивидуално, но според фармакокинетичните параметри, не се налага промяна в дозата на carvedilol при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Изразена чернодробна дисфункция

Може да се наложи коригиране на дозата.

Деца и подрастващи (< 18 години)

Няма достатъчно данни за ефикасността и безопасността на carvedilol при тези пациенти.

Пациенти в напреднала възраст

Гериатричните пациенти може да са по-чувствителни към ефектите на carvedilol и трябва да бъдат проследявани внимателно.

Както е с останалите бета-блокери и особено при коронарни пациенти, спирането на carvedilol трябва да става постепенно. (вж. 4.4 “Специални предупреждения”).

Начин на приложение



На пациентите със сърдечна недостатъчност се препоръчва да приемат carvedilol с храната с цел да се забави абсорбцията и да се намали риска от ортостатична хипотония.

4.3. Противопоказания

- Сърдечна недостатъчност според NYHA клас IV класификация, изискваща интравенозно инотропно лечение
- Хронично обструктивно белодробно заболяване с бронхиална обструкция (вж. 4.4 “Специални предупреждения”)
- Клинично значително изразена чернодробна дисфункция
- Бронхиална астма
- Хронично обструктивно белодробно заболяване с бронхиална обструкция
- AV блок, степен II или III
- Тежка брадикардия (< 50 bpm)
- Синдром на болния синусов възел (вкл. сино-атриален блок)
- Кардиогенен шок
- Тежка хипотония (систолично кръвно налягане под 85 mmHg)
- Prinzmetal's стенокардия
- Нелекувана феохромоцитомата
- Свръхчувствителност към carvedilol или някое от помощните вещества
- Метаболитна ацидоза
- Тежки периферни артериални циркулаторни нарушения
- Едновременна интравенозна терапия с верапамил или дилтиазем (вж. 4.5 “Взаимодействия с други лекарства или други форми на взаимодействия”).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Специално предупреждение при пациенти със сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност, carvedilol трябва да се приема като допълнение към терапията с диуретици, ACE инхибитори, дигиталис и/или вазодилататори. Въвеждането на терапията трябва да става под наблюдението на болничен лекар. Терапията се въвежда само ако пациентът е стабилизирал с конвенционалната терапия за поне 4 седмици. Пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, недостиг на соли и вода, гериатрични или пациенти с ниско кръвно налягане трябва да бъдат мониторираны в продължение на 2 часа след първата доза или след повишаване на дозата, поради риск от хипертония.

Хипотония вследствие на изразена вазодилатация, първоначално се третира чрез намаляване на дозата на диуретика. Ако симптомите продължават, дозата на ACE инхибитора може да бъде намалена. В началото на терапията или по време на титруване на дозата на carvedilol може да се наблюдава влошаване симптомите на сърдечна недостатъчност или задръжка на течности. При тези случаи трябва да се повиши дозата на диуретика. Въпреки това, понякога е необходимо да се намали или спре медикацията с carvedilol. Дозата на carvedilol не трябва да се повишава преди симптомите на влошена сърдечна недостатъчност или хипотония вследствие вазодилатация да са контролирани.



Обратимо влошаване на реналната функция е наблюдавано по време на терапия с carvedilol при пациенти със сърдечна недостатъчност и ниско кръвно налягане (систолично < 100 mm Hg), исхемична болест на сърцето и генерализирана атеросклероза, и/или подлежаща ренална недостатъчност. При пациенти със сърдечна недостатъчност и тези рискови фактори, трябва да се мониторира реналната функция по време на титриране на дозата на carvedilol. При значително влошаване на реналната функция, дозата на carvedilol трябва да бъде намалена или терапията спряна.

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност третирани с дигиталис, carvedilol трябва да се дава с внимание, тъй като и дигиталис и carvedilol удължават AV проводното време (вж. 4.5 “Взаимодействия с лекарства или други форми на взаимодействия”).

Други предупреждения относно carvedilol и бета блокерите

Пациенти с хронично обструктивно белодробно заболяване с тенденция към бронхоспазм, които не са лекувани с орални или инхалационни лекарства, трябва да се третират с carvedilol само ако очакваните ползи надхвърлят възможния риск. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани в началната фаза и по време на титруването на carvedilol, като дозата на carvedilol трябва да бъде намалена при проява на бронхоспазм.

Carvedilol може да маскира симптомите на остра хипогликемия. Намален кръвен глюкозен контрол може понякога да се наблюдава при пациенти с диабетус мелитус и сърдечна недостатъчност във връзка с използването на carvedilol. Следователно, диабетно болните пациенти трябва внимателно да бъдат мониториращи, като редовно се измерва кръвната глюкоза, особено по време на титруването на дозата и нагаждане на антидиабетната медикация (вж. 4.5 “Взаимодействия с лекарства или други форми на взаимодействия”). Нивата на кръвната глюкоза трябва да бъдат внимателно измервани, особено след продължителен период на гладуване.

Carvedilol може да маскира симптомите на тиротоксикоза.

Carvedilol може да причини брадикардия. Ако пулсът намалее до под 55 удара в минута и се появят симптоми на брадикардия, дозата на carvedilol трябва да се намали.

Когато carvedilol се използва едновременно с калциеви блокери, като верапамил и дилтиазем или други антиаритмични средства, особено амиодарон, кръвното налягане и ЕКГ на пациента трябва да бъдат мониториращи. Едновременното интравенозно приложение трябва да се избягва (вж. 4.5 “Взаимодействия с лекарства или други форми на взаимодействия”).

Циметидин трябва да се използва едновременно с carvedilol само с особено внимание, тъй като ефектите на carvedilol могат да се засилят (вж. 4.5 “Взаимодействия с лекарства или други форми на взаимодействия”).

Пациентите носещи контактни лещи трябва да бъдат предупреждавани за възможна редукция на секрецията на лакрималната течност.



С особено внимание трябва да се прилага carvedilol на пациенти с анамнестични данни за тежки реакции на свръхчувствителност и пациенти подложени на десенсибилизираща терапия, тъй като бета блокерите могат да повишат както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактичните реакции.

С особено внимание трябва да се предписват бета блокери на пациенти с псориазис, тъй като кожните прояви могат да се влошат.

Carvedilol трябва да се използва с особено внимание при пациенти с периферно васкуларно заболяване, тъй като бета блокерите могат да влошат симптомите на заболяването. Същото се отнася и за пациенти със синдром на Рейно, поради влошаване на симптоматиката.

Пациенти, за които се знае, че са бавни метаболизатори на дебризоквин, трябва да бъдат внимателно мониторирани в началото на терапията (вж. 5.2 "Фармакокинетични свойства").

Поради недостатъчен клиничен опит, carvedilol не трябва да се прилага при пациенти с лабилна или вторична хипертония, ортостатична хипотония, остро възпалително сърдечно заболяване, хемодинамично свързано запушване на сърдечните клапи или артериите, последна степен периферно артериално заболяване, едновременна терапия с α_1 -рецепторен антагонист или α_2 -рецепторен агонист.

При пациенти с феохромоцитома, първоначално трябва да се започне терапия с алфа блокери, преди започването на терапията с който и да е бета блокер. Въпреки, че carvedilol проявява алфа и бета блокерна активност, няма достатъчно опит в лечението на това заболяване и съответно трябва да се прилага с особено внимание при тези пациенти.

Поради отрицателния дромotropен ефект, carvedilol трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с първа степен сърдечен блок.

Бета блокерите намаляват риска от аритмии по време на анестезия, но трябва да се има предвид и риска от хипотония. Следователно особено внимание трябва да се обръща при използването на някои анестетици. По-нови изследвания показват ползата от бета блокерите в предотвратяването на периоперативната сърдечна заболеваемост и намаляване случаите на кардиоваскуларни усложнения.

Както и останалите бета блокери, така и carvedilol не бива да се спира рязко. Това се отнася особено за пациенти с исхемична болест на сърцето. Терапията с carvedilol трябва да бъде спирана постепенно в рамките на 2 седмици, т.е. чрез намаляване на дневната доза наполовина на всеки 3 дни. Ако е необходимо, може едновременно да се въведе заместителна терапия с цел предотвратяване влошаването на стенокардията.

Тези медицински продукти съдържат лактоза. Пациенти с рядко срещана генетична галактозна непоносимост, Lapp лактозен дефицит или ентеректо-



галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Тези медицински продукти съдържат захароза. Пациенти с рядко срещана генетична фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция -или захарозо-изомалтозна инсуфициенция не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Антиаритмични

Описани са единични случаи на проводни нарушения (рядко нарушаващи хемодинамиката), при едновременно приложение на carvedilol перорално и перорално дилтиазем, верапамил и/или амиодарон. Както и при другите бета блокери, ЕКГ и кръвното налягане трябва да бъдат внимателно мониторирано при едновременно приемане на блокери на калциевите канали, от типа на дилтиазем и верапамил, поради риск от AV проводно заболяване или риск от сърдечна недостатъчност (синергистичен ефект). Внимателно мониториране трябва да се извършва при едновременно приемане на carvedilol, и перорална терапия с амиодарон или клас I антиаритмични. Описани са брадикардия, спиране на сърцето и вентрикуларна фибрилация, скоро след въвеждането на бета блокер при пациенти приемащи амиодарон. Съществува риск от сърдечна недостатъчност в случаите на едновременна интравенозна терапия с клас Ia или Ic антиаритмични.

Едновременната терапия с резерпин, гванетидин, метилдопа, гуанфацин и моноаминоксидазни инхибитори (с изключение на MAO-B-инхибитори) може да доведе до допълнително забавяне на сърдечната честота. Препоръчва се мониториране на основните жизнени показатели.

Дихидропиридинови

Приемането на дихидропиридинови и carvedilol трябва да се извършва под строго наблюдение поради опасност от сърдечна недостатъчност и тежка хипотония.

Нитрати

Наблюдават се повишени хипотензивни ефекти.

Сърдечни гликозиди

Наблюдавано е повишаване на стационарните плазмени концентрации на дигоксин с около 16% и на дигитоксин с около 13% при хипертензивни пациенти при едновременно приемане на carvedilol и дигоксин. Препоръчва се мониториране на плазмените концентрации на дигоксин при инициране, спиране или коригиране на терапията с carvedilol.

Други антихипертензивни лекарства

Carvedilol може да потенцира ефектите на други едновременно приемани антихипертензивни (като α_1 -рецепторни антагонисти) и лекарства с антихипертензивни нежелани ефекти, като барбитурати, фенотиазини, трициклически антидепресанти, вазодилататори и алкохол.

Циклоспорин

Плазмените нива на циклоспорин се повишават при едновременно приемане с carvedilol. Препоръчва се внимателно проследяване плазмените нива на



циклоспорин.

Антидиабетни, включително инсулин

Ефектите на инсулин и оралните антикоагуланти могат да бъдат засилени. Симптомите на хипогликемия могат да бъдат маскирани. При пациенти с диабет е необходимо редовно да се проверяват нивата на кръвната захар.

Клонидин

В случай на спиране на терапията с carvedilol и клонидин, carvedilol трябва да бъде спрян няколко дни преди започване на постепенното спиране на клонидин.

Инхалационни анестетици

Внимание трябва да се обърне в случай на анестезия с такива анестетици поради синергизъм, негативен инотропен и хипотензивен ефект на carvedilol и някои анестетици.

НСПВ, естрогени и кортикостероиди

Антихипертензивният ефект на carvedilol се намалява вследствие на задръжка на вода и натрий.

Лекарства индуктори или инхибитори на цитохром P450 ензимите

Пациенти, приемащи лекарства, които индуцират (като рифампицин и барбитурати) или инхибират (като циметидин, кетоконазол, флуоксетин, халоперидол, верапамил, еритромицин) цитохром P450 ензимите, трябва да бъдат мониторирано внимателно при едновременна терапия с carvedilol, тъй като серумните концентрации на carvedilol могат да бъдат намалени (от ензимните индуктори) или повишени (от ензимните инхибитори).

Симпатомиметици с алфа и бета миметични ефекти

Риск от хипертония и тежка брадикардия.

Ерготамин

Повишена вазоконстрикция.

Нервно-мускулни блокери

Повишена нервно-мускулна блокада.

4.6. Бременност и кърмене

Не се препоръчва използването на carvedilol по време на бременност и кърмене.

Carvedilol не проявява тератогенни ефекти при репродуктивни изследвания върху животни, но няма достатъчно клинични данни за безопасността му при бременни жени (вж. 5.3 "Предклинични данни за безопасност").

Бета-блокери намаляват плацентарната перфузия, което може да доведе до интраутеринна фетална смърт или преждевременно раждане. В допълнение, могат да се наблюдават нежелани ефекти върху фетуса и новороденото (особено хипогликемия, брадикардия, респираторна депресия и хипотермия). Съществува повишен риск от сърдечни и респираторни усложнения от страна на



новороденото в следнаталния период. Carvedilol може да се използва при бременни жени, само ако потенциалната полза за майката надхвърля потенциалния риск за плода. Лечението трябва да бъде спряно 2-3 дни преди очакваното раждане, но ако това не е възможно, новороденото трябва да бъде мониторирано през първите 2-3 дни от живота.

Carvedilol е липофилен и при проведени изследвания върху кърмещи животни е установено, че carvedilol и неговите метаболити се екскретират с майчиното мляко. Следователно майки, приемащи carvedilol не трябва да кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При установен добър терапевтичен баланс, carvedilol не повлиява способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти, вниманието може да е намалено, особено при началото на терапията или промяна в нея.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции се наблюдават главно в началото на терапията. Нежеланите ефекти при пациенти с хипертония и стенокардия са подобни на тези при пациенти със сърдечна недостатъчност. Нежелани ефекти обаче, се наблюдават по-рядко при пациенти с хипертония и стенокардия.

Нежелани реакции при пациенти със сърдечна недостатъчност, наблюдавани при клинични проучвания:

Нежелани реакции при пациенти със сърдечна недостатъчност, наблюдавани при клинични проучвания, които не са наблюдавани при пациентите, приемащи плацебо, са описани в таблицата:

	много чести (>1/10)	чести (>1/100)	нечести (>1/1000, <1/100)	рядко (<1/1000)	Много рядко (<1/10 000)
Забоявания на кръвта и лимфната система		Слабо изразена тромбоцитопения			левкопения
Метаболизъм и хранителни заболявания	Хипергликемия* Периферна едема Хиперволемия Задръжка на течности	Наддаване на тегло и хиперхолестеролемия			
Забоявания на нервната система		Замаяност. Главоболие		Синкоп	
Забоявания на очите	Нарушено виждане				
Сърдечно-съдови заболявания	Периферна едема Брадикардия	Ортостатична хипотония, хиперволемия	Пълнен атрио-вентрикуларен блок Влошаване на сърдечната недостатъчност		



	много чести (>1/10)	чести (>1/100)	нечести (>1/1000, <1/100)	рядко (<1/1000)	Много рядко (<1/10 000)
Ренални и уринарни заболявания				Влошаване на реналната функция	
Съдови заболявания	Ортостатична хипотония				
Гастро-интестинални заболявания	Гадене Диария Повръщане		Констипация		
Репродуктивна система и заболявания на млечната жлеза	Генитална едема				
Общи заболявания и състояния свързани с мястото на приложение	Едема		Дерматит и засилено потене		

*Хипергликемия (при пациенти с диабетус мелитус), (вж. 4.4 “Специални предупреждения”).

Остра бъбречна недостатъчност и нарушение на бъбречната функция при пациенти с генерализирана атеросклероза и/или нарушена бъбречна функция са рядко наблюдавани нежелани реакции. Честотата на нежеланите реакции не е дозо-зависима, с изключение на замаяност, нарушено виждане, брадикардия и влошаване на сърдечната недостатъчност.

Рядко се наблюдава потискане на сърдечния контрактилитет по време на нагаждане на дозата.

Респираторни, торакални и медиастенални заболявания. Астматична диспнея се наблюдава при предразположени пациенти.

Заболявания на кожата и подкожните тъкани: Различни кожни реакции са наблюдавани понякога (като алергична екзантема, уртикария, пруритус, и лихен-планус подобни реакции). Могат да се появят псориаатични кожни лезии или съществуващите лезии да се влошат.

Неселективните бета блокери могат да причинят манифестиране или влошаване на латентен диабетус мелитус и нарушен контрол на кръвната глюкоза. Слабо нарушение на глюкозния баланс е възможен по време на терапия с карведилол, въпреки че не се среща често.

4.9. Предозиране

Симптоми

Предозирането може да предизвика тежка хипотония, брадикардия, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и спиране на сърцето. Респираторна депресия, бронхоспазъм, повръщане, потиснато съзнание и спазми също са описани.



Лечение

В допълнение към мерките които се вземат, трябва да се мониторираат жизнените функции на пациента и при необходимост да се прехвърли в отделение за спешна помощ. Следните симптоматични мерки могат да бъдат предприети:

- Atropine: 0.5-2 mg интравенозно (за лечение на тежка брадикардия).
- Glucagon: първоначално 1-10 mg интравенозно, последвано ако е необходимо от бавна инфузия и след това 2-5 mg/h пролонгирана инфузия (за подържане на кардио-васкуларната функция).
- Симпатомиметици в зависимост от ефикасността и теглото на пациента: dobutamine, isoprenaline или adrenaline.

Ако периферната вазодилатация е основния доминиращ симптом на предозирането, пациентът трябва да се третира с норадреналин или етилефрин. Циркулацията на пациента трябва да се мониторира.

Ако брадикардията не се контролира от лекарствената терапия, на пациента трябва да се постави пейсмейкър. За третиране на бронхоспазъм, на пациента трябва да се дадат бета-симпатомиметици (аерозол или интравенозно, ако ефекта на аерозола е недостатъчен) или интравенозно теофилин. Ако пациентът има спазми, трябва да се приложи диазепам бавно интравенозно.

ВАЖНО! В случай на тежко предозиране, когато пациентът е в шок, поддържащите мерки трябва да продължат достатъчно дълго, тъй като елиминирането и преразпределението на карведилол е по-бавно от нормалното. Продължителността на антидотната терапия зависи от тежестта на предозирането. Поддържащите мерки трябва да продължат до стабилизиране статуса на пациента.

Carvedilol се свързва във висока степен с плазмените протеини.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: Бета и алфа блокиращи средства
АТС код: C07AG02

Carvedilol е вазодилатор, неселективен бета блокер с антиоксидантни свойства. Вазодилатацията е медирана главно от селективна алфа1-рецепторна блокада. Вазодилатацията, предизвикана от карведилол намалява периферната резистентност и бета-блокадата контролира ренин-ангиотензиновата система. Рениновата активност в плазмата е намалена и натрупването на течности е рядкост.

Carvedilol няма вътрешна симпатомиметична активност (ISA). Подобно на propranolol притежава мембрано-стабилизиращи свойства.

Carvedilol е рацемат от 2-стереоизомера. При експериментални модели върху животни, двата енантиомера проявяват блокерни ефекти върху алфа-адренергичните рецептори. Неселективната блокада на адренергичните бета1 и



бета2 рецепторите се дължи главно на S(-)-енантиомера.

Carvedilol е мощен антиоксидант и абсорбер на свободните кислородни радикали. Антиоксидантните ефекти на carvedilol и неговите метаболити са доказани при експерименти с животни *in vitro* и *in vivo*, както и при човешки клетъчни култури *in vitro*.

Carvedilol подобрява хемодинамиката и левокамерната фракция на изтласкване при пациенти с левокамерна дисфункция или застойна сърдечна недостатъчност. В едно голямо мултицентрично, двойно-сляпо плацебо-контролирано клинично изпитване за смъртността пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност от исхемичен и неисхемичен произход, с левокамерна дисфункция и средна фракция на изтласкване <20%, общата смъртност е била намалена с 35% от 19,7 % в групата с плацебо до 12,8% в групата с карведилол. Документирано е подобрение на комбинираните второстепенни крайни точки на ефективност за смъртност и хоспитализация поради сърдечна недостатъчност-намаление с 31 % смъртност и хоспитализация поради сърдечно-съдови причини – намаление с 27% и смъртност и хоспитализация по всякакви причини-намаление с 24%.

Carvedilol не проявява ефекти върху профила на серумните липиди или електролити. Съотношението HDL (високо плътностни липопротеини) към LDL (ниско плътностни липопротеини) се запазва нормално.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсолютната бионаличност на carvedilol е около 25%. Максимални серумни концентрации се достигат след около 1 час. Отношението между дозата и серумните концентрации е линейно. При бавни хидроксилатори на дебризоквин (около 6% от популацията на Финландия), плазмените концентрации на carvedilol са 2-3-пъти по-високи в сравнение с бързите хидроксилатори на дебризоквин. Храната не повлиява бионаличността, въпреки, че максимални плазмени концентрации се достигат по-късно. Carvedilol е силно липофилен. Около 98-99% от carvedilol е свързан с плазмените протеини. Обемът му на разпределение е около 2 l/kg, като е по-висок при пациенти с цироза. Ефектът на first-pass метаболизъм след перорално приложение е около 60-75%; изследвания върху животни показват ентерохепатална циркулация на не-метаболизираното лекарство.

Времето на полу-елиминиране на carvedilol е от порядъка на 6-10 часа. Плазменият клирънс е 590 ml/min. Елиминирането е главно чрез жлъчката. Carvedilol се екскретира главно чрез фекалиите. Малко количество се екскретира чрез бъбреците под форма на метаболити.

Изследвания върху животни и хора, показват, че carvedilol се метаболизира до няколко метаболита, които се екскретират главно чрез жлъчката.

Carvedilol се метаболизира в черния дроб главно чрез окисление на ароматното ядро и глюкуронидация. Чрез деметилиране и хидроксилиране на фенолното ядро се получават 3 активни метаболита, които проявяват бета-блокериен ефект. Предклинични проучвания показват, че 4'-hydroxifenol метаболитът проявява



бета блокерен ефект, който е около 13 пъти по-силен от този на carvedilol. В сравнение с carvedilol, тези 3 активни метаболита проявяват слаб вазодилатиращ ефект. Концентрациите на метаболитите в хората са около 10 пъти по-ниски от тези на carvedilol. Два от carvedilol hydroxycarbazole метаболитите са силни антиоксиданти, 30-80 пъти по-силни от carvedilol.

Фактори от страна на пациента

Възрастта повлиява фармакокинетиката на carvedilol. Плазмените концентрации на carvedilol са около 50% по-високи при гериатрични в сравнение с по-млади пациенти.

При изследване на пациенти с чернодробна цироза, е установено, че бионаличността на carvedilol е 4 пъти по-висока и плазмените максимални концентрации са 5 пъти по-високи, а обемът на разпределение е 3 пъти по-висок в сравнение със здрави доброволци. При някои хипертензивни пациенти със средна (креатининов клирънс 20-30 ml/min) или тежка (креатининов клирънс < 20 ml/min) бъбречна недостатъчност се наблюдава повишаване с около 40-55% на плазмените концентрации на carvedilol в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Тези резултати обаче показват значителна вариабилност.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Carvedilol не проявява карциногенни ефекти върху мишки и плъхове в изследвания с дози 75 mg/kg и 200 mg/kg (38-100-пъти в сравнение с нормалната човешка доза).

Carvedilol не е мутагенен върху бозайници и други животни при *in vitro* или *in vivo* изследвания.

При прилагането на carvedilol във високи дози на бременни плъхове (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 пъти максималната човешка доза), са наблюдавани нежелани ефекти върху бременността и фертилитета. Забавено фетално развитие се наблюдава при доза ≥ 60 mg/kg (≥ 30 пъти максималната човешка доза).

Ембриотоксичност (повишена смъртност след ембрионалната имплантация), но не тератогенност се наблюдава при плъхове и зайци в дози от 200 mg/kg и 75 mg/kg, съответно (38-100 пъти максималната човешка доза).

Проучвания върху плъхове и мишки показват, че carvedilol не проявява карциногенен потенциал в дози от 75 mg/kg и 200 mg/kg (38-100 пъти максималната човешка дневна доза).

Carvedilol не проявява мутагенен потенциал при изследвания върху бозайници или други животни *in vitro* или *in vivo*.

При прилагането на carvedilol във високи дози на бременни плъхове (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 пъти максималната човешка дневна доза), са наблюдавани нежелани ефекти върху бременността и фертилитета. Растежът и развитието на фетуса е забавено при дози ≥ 60 mg/kg (≥ 30 пъти максималната човешка дневна доза). Наблюдава се ембриотоксичност (повишена смъртност след имплантирането на ембриона), но не се наблюдават малформации при плъхове и



зайци в дози от 200 mg/kg и 75 mg/kg, съответно (38-100 пъти максималната човешка дневна доза).

6. Фармацевтични данни

6.1. Помощни вещества

Crospovidone K25, Lactose monohydrate, Magnesium stearate (Ph.Eur), Povidone K25, Silica colloidal anhydrous; Sucrose

6.2. Физико – химични несъвместимости

Няма известни

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C, на сухо и защитено от светлина място. Да се съхранява на места, недостъпни за деца!

6.5. Данни за опаковката

OPA/AL/PVC с покритие от алуминиево фолио
Alu/Alu блистер

Carvedil 3.125 mg таблетки:

28 таблетки

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални препоръки при употреба.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

D-61118 Bad Vilbel, Germany

Telephone: +49 6101 603-0

Fax: +49 6101 603-259

Internet: <http://www.stada.de>

E- mail: info@stada.de

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА ПОПРАВКА НА ТЕКСТА: май 2004

11. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ:



Само по лекарско предписание.

