

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dilatrend 12,5 mg tablets
Дилатренд 12,5 mg таблетки

| |
|--|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |
| Към РУ 11-3429, 11.11.08 |
| 23/30.09.08 |

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Dilatrend от 12,5 mg съдържа 12,5 mg карведилол (*carvedilol*). Помощни вещества: лактоза монохидрат, захароза и др. Всяка таблетка съдържа 59,1 mg лактоза монохидрат и 12,5 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Dilatrend 12,5 mg таблетки са кръгли, светлокафяви, с делителна черта от двете страни и надпис ВМ от едната страна и НЗ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Симптомна хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Dilatrend е показан за лечение на стабилна лека, умерена и тежка хронична сърдечна недостатъчност като допълнение към стандартното лечение, напр. диуретици, дигоксин и АСЕ инхибитори при пациенти с еуволемия.

Хипертония

Dilatrend е показан за лечение на хипертония.

Стенокардия

Dilatrend е показан за профилактично лечение на стабилна стенокардия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат с течност. При пациенти с ХСН Dilatrend трябва да се дава с храна.

Симптомна хронична сърдечна недостатъчност

Лечението с Dilatrend 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 уверение, че клиничното състояние остава стабилно. Дозата на карведилол не трябва да се увеличава при пациенти с влошаваща се сърдечна недостатъчност от последното посещение или с признаци на декомпенсирана или нестабилна хронична сърдечна недостатъчност.



Дозата трябва да се титрира според индивидуалните нужди.

При пациентите, които получават диуретици и/или дигоксин и/или АСЕ инхибитори, дозировката на другите лекарства трябва да се стабилизира преди започване на лечение с Dilatrend.

Възрастни

Препоръчаната 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.

Препоръчаната 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 препоръчаната максимална доза е 50 mg два пъти дневно.

По време на повишение на дозата при пациенти със систолично артериално налягане < 100 mm Hg може да възникне влошаване на бъбречната и/или сърдечната функция. Поради това, преди всяко увеличение на дозата тези пациенти трябва да се оценяват от лекаря за бъбречна функция и симптоми на влошаване на сърдечната недостатъчност или вазодилатация. Преходно влошаване на сърдечната недостатъчност, вазодилатация или задръжка на течности може да се лекуват с коригиране на дозата на диуретиците или АСЕ инхибиторите или с промяна или временно преустановяване на лечението с Dilatrend. При тези обстоятелства дозата на Dilatrend не трябва да се увеличава докато симптомите на влошаване на сърдечната недостатъчност или на вазодилатация не се стабилизират.

Ако лечението с Dilatrend се преустанови за повече от две седмици, препоръчва се лечението да се възобнови с 3,125 mg два пъти дневно и да се повишава според горните препоръки за дозиране.

Пациенти в старческа възраст

Както при възрастните.

Деца

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

Хипертония

Препоръчва се приложение веднъж дневно.

Възрастни

Препоръчаната доза за започване на терапията е 12,5 mg веднъж дневно за първите два дни. След това препоръчаната доза е 25 mg веднъж дневно. Въпреки че това е адекватна доза при повечето пациенти, ако е необходимо, дозата може да се повиши до максималната препоръчвана дневна доза от 50 mg веднъж дневно или в разделени приеми.

Повишаването на дозата трябва да се извършва през интервали от най-малко две седмици.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчва се начална доза от 12,5 mg дневно. Тя е осигурила задоволителен контрол в някои случаи. Ако отговорът е неадекватен, дозата може да се повиши до максималната препоръчвана дневна доза от 50 mg веднъж дневно или в разделени приеми.



Деца

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

Стенокардия

Възрастни

Препоръчаната доза за започване на терапията е 12,5 mg два пъти дневно за първите два дни. След това препоръчаната доза е 25 mg два пъти дневно.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчаната 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

Dilatrend е противопоказан при пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точка 4.3. Противопоказания и 5.2. Фармакокинетични свойства).

Пациенти със съпътстваща нарушена бъбречна функция

Не се предвижда коригиране на дозата докато систоличното артериално налягане е над 100 mm Hg (вж. също и точки 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 5.2. Фармакокинетични свойства).

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Dilatrend е противопоказан при пациенти с подчертана задръжка на течности или претоварване, изискващо интравенозна поддръжка на инотропния ефект.

Пациенти с обструктивни заболявания на дихателните пътища, чернодробна дисфункция.

Както при другите бета-блокери: анамнеза за бронхоспазъм или астма, сърдечен AV блок II и III степен (освен ако не е поставен постоянен пейс-мейкър), тежка брадикардия (< 50 удара/мин), кардиогенен шок, синдром на болния синусов възел (включително сино-атриален блок), тежка хипотония (систолично артериално налягане < 85 mmHg), метаболитна ацидоза и феохромоцитом (освен ако не е адекватно контролиран чрез алфа-блокада).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Този лекарствен продукт съдържа захароза, поради това пациенти с редки наследствени заболявания на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукроза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност по време на повишаване на дозата на Dilatrend може да възникне влошаваща се сърдечна недостатъчност или задръжка на течности. Ако се появят такива симптоми, дозата на диуретика трябва да се коригира и дозата на Dilatrend не трябва да се увеличава до възстановяване на клиничната стабилност. Понякога може да се наложи да се намази



дозата на Dilatrend или лечението временно да се преустанови. Такива епизоди не изключват последващо успешно титриране на Dilatrend.

При хипертонични пациенти, които лекуват хронична сърдечна недостатъчност с дигоксин, диуретици и/или с АСЕ инхибитор, Dilatrend трябва да се прилага внимателно, тъй като и дигоксин и Dilatrend могат да забавят А-V провеждането.

Както при други лекарства с бета-блокираща активност, Dilatrend може да маскира ранните признаци на остра хипогликемия при пациенти със захарен диабет. При инсулин-зависими пациенти обикновено се предпочита алтернативно лечение на бета-блокери. При пациенти с диабет употребата на Dilatrend може да бъде свързана с влошаване на контрола на глюкозата в кръвта. Поради това се налага редовно проследяване на кръвната глюкоза при диабетици, когато се започва лечение с Dilatrend или се повишава дозата, и хипогликемичната терапия трябва да се коригира съответно.

Наблюдавано е обратимо влошаване на бъбречната функция при лечение с Dilatrend 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 Dilatrend и лекарството да се преустанови или дозата да се намали при възникване на влошаване на бъбречната недостатъчност.

Лица, които носят контактни лещи, трябва да бъдат уведомени за възможността за намалено слъзоотделяне.

Въпреки че няма съобщения за стенокардия при спиране на лечението, спирането трябва да е постепенно (1-2 седмици), особено при пациенти с исхемична болест на сърцето, тъй като Dilatrend има бета-блокираща активност.

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

Dilatrend, както и другите бета-блокери, може да маскира симптомите на тиреотоксикоза.

Ако Dilatrend индуцира брадикардия, при намаляване на сърдечната честота под 55 удара/мин. дозата на Dilatrend трябва да се намали.

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

При пациенти, страдащи от периферното циркулаторно нарушение феномен на Рейно, може да се наблюдава обостряне на симптомите.

При пациенти с анамнеза за псориазис, свързан с лечение с бета-блокери, Dilatrend трябва да се прилага само след преценка на съотношението риск-полза.

При пациенти с феохромоцитом преди приложението на бета-блокери трябва да се започне лечение с алфа-блокери. Няма опит с приложението на карведилол при това състояние. Поради това трябва да се внимава при приложение на Dilatrend при пациенти с подозрение за феохромоцитом.



Лекарства, притежаващи неселективна бета-блокираща активност, може да предизвикат болка в гърдите при пациенти с вариантна ангина на Принцметал. Няма клиничен опит с Dilatrend при тези пациенти, въпреки че алфа-блокиращата активност на Dilatrend може да предотврати такива симптоми. Трябва, обаче, да се внимава при прилагането на Dilatrend на пациенти с подозрение за вариантна ангина на Принцметал.

При пациенти с тенденция за бронхоспастични реакции може да се появи респираторен дистрес като резултат от възможно засилване на съпротивлението на дихателните пътища. Следните предупреждения трябва да се включат във вторичната опаковка и листовката:

Опаковка

Не прилагайте този лекарствен продукт, ако сте имали хрипове, дължащи се на астма или друго белодробно заболяване.

Листовка

Не прилагайте този лекарствен продукт, ако сте имали хрипове, дължащи се на астма или друго белодробно заболяване. Преди това се посъветвайте с лекуващия си лекар или фармацевт.

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

Както при другите бета-блокери, Dilatrend може да потенцира ефекта на други едновременно приемани лекарства с антихипертензивно действие (напр. алфа₁-блокери) или хипотензията е част от профила им на безопасност.

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

Наблюдавани са отделни случаи на нарушения на проводимостта (рядко с хемодинамични нарушения), когато Dilatrend и дилтиазем се прилагат едновременно. Поради това, както и при другите лекарства с бета-блокираща активност, внимателно трябва да се проследяват ЕКГ и артериалното налягане, когато се прилагат едновременно калциеви антагонисти от типа на верапамил или дилтиазем, или антиаритмични лекарства клас I. Тези видове лекарства не трябва да се прилагат интравенозно при пациенти, получаващи Dilatrend.

Ефектите на инсулина или оралните хипогликемични средства може да се интензифицират. Поради това се препоръчва редовно проследяване на глюкозата в кръвта.

При пациенти с хипертония, лекуващи се едновременно с Dilatrend и дигоксин, минималните плазмени нива на дигоксина може да се увеличат с приблизително 16%. Препоръчва се засилено мониториране на нивата на дигоксина при започване на лечението, коригиране на дозата или преустановяване на Dilatrend. Едновременното приложение на Dilatrend и сърдечни гликозиди може да удължи времето на AV провеждане.

Когато едновременното лечение с Dilatrend и клонидин трябва да се преустанови, първо трябва да се спре Dilatrend, няколко дена преди постепенното намаляване на дозата на клонидина.

Може да се наложи предпазливост при пациенти, които получават индуктори на оксидазите със смесени функции, напр. рифампицин, тъй като серумните нива на карведилол може да се намалят, или инхибитори на оксидазите със смесени функции, напр. циметидин, тъй като серумните нива може да се повишат.



По време на обща анестезия трябва да се обърне внимание на потенциалните синергични негативни инотропни ефекти на карведилол и анестетиците.

Наблюдавано е леко увеличение на средните минимални концентрации на циклоспорин след започване на лечение с карведилол при 21 пациенти с бъбречна трансплантация, страдащи от хронично съдово отхвърляне. При около 30% от пациентите дозата на циклоспорин е трябвало да се намали, за да се поддържат концентрациите на циклоспорина в терапевтичните граници, а при останалите не е било необходимо коригиране на дозата. Средно дозата на циклоспорин е била намалена при около 20% от тези пациенти. Поради голямата индивидуална вариабилност на необходимостта от коригиране на дозата, препоръчва се концентрациите на циклоспорина да се проследяват внимателно след започване на лечението с карведилол и дозата на циклоспорина да се коригира съответно.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на карведилол при бременни жени.

Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на влиянието върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3.). Потенциалният риск при хора не е известен.

Dilatrend не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост (т.е. ако очакваната полза надхвърля потенциалния риск).

Кърмене

Не е известно дали карведилол се екскретира в кърмата при човека. Проучванията при животни са показали, че карведилол или неговите метаболити се екскретират с кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с Dilatrend, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с Dilatrend за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

Както при други лекарства, които предизвикват промени в артериалното налягане, пациентите, приемащи Dilatrend, трябва да бъдат предупредени да не шофират или да не работят с машини, ако имат замаяване или свързани симптоми. Това се отнася особено за започването или промяна на лечението и във връзка с алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Клинични изпитвания

Нежеланите събития при ХСН са изброени отделно поради разликата в основното заболяване.

Според честотата нежеланите лекарствени реакции се определят като: чести (от 1-10%), много чести ($\geq 10\%$), нечести (от 0,1-1%), редки (0,01-0,1%), много редки ($<0,01\%$).

При хронична сърдечна недостатъчност

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки (0,01-0,1%): тромбоцитопения.



В отделни случаи се съобщава за левкопения.

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести (от 1-10%): повишаване на теглото и хиперхолестеролемия. Хипергликемия, хипогликемия и влошаване на контрола на глюкозата в кръвта също са чести при пациенти с наличен захарен диабет (вж. точка 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Централна нервна система

Много чести ($\geq 10\%$): замаяването, главоболието обикновено са слабо изразени и възникват предимно в началото на лечението. Астения (включително умора).

Сърдечносъдова система

Чести (от 1-10%): брадикардия, ортостатична хипотония, хипотония, оток (включително генерализиран, периферен, застоен и генитален оток, оток на краката, хиперволемия и претоварване с течности).

Нечести (от 0,1-1%): синкоп (включително и пресинкоп), AV-блок и сърдечна недостатъчност по време на повишаване на дозата.

Стомашно-чревни нарушения

Чести (от 1-10%): гадене, диария и повръщане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Дерматит и засилено потене.

Други

Чести (от 1-10%): нарушения на зрението.

Редки (0,01-0,1%): остра бъбречна недостатъчност и отклонения в бъбречната функция при пациенти с дифузно съдово заболяване и/или увредена бъбречна функция (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Честотата на нежеланите реакции не зависи от дозата с изключение на замаяването, нарушенията в зрението и брадикардията.

При хипертония и стенокардия:

Профилът е подобен на този, наблюдаван при хронична сърдечна недостатъчност, въпреки че честотата на събитията обикновено е по-ниска при пациенти с хипертония или стенокардия, лекувани с Dilatrend.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Съобщават се изолирани случаи на промени в серумните трансминази, тромбоцитопения и левкопения.

Централна нервна система

Чести (от 1-10%): замаяване, главоболие и умора, които обикновено са слабо изразени и възникват предимно в началото на лечението.

Нечести (от 0,1-1%): потиснато настроение, нарушения на съня, парестезия, астения.



Нарушения на метаболизма и храненето

Поради бета-блокаращите свойства също е възможно проявяването на латентен захарен диабет, манифестният диабет може да се влоши и да се инхибира контра-регулацията на кръвната глюкоза.

Сърдечносъдова система

Чести (от 1-10%): брадикардия, ортостатична хипотония, особено в началото на лечението.

Нечести (от 0,1-1%): синкоп, хипотония, нарушения на периферното кръвообращение (студени крайници, PVD, обостряне на интермитентно накуцване и феномен на Рейно). AV-блок, стенокардия (включително болка в гръдния кош), симптоми на сърдечна недостатъчност и периферен оток.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести (от 1-10%): астма и диспнея при предразположени пациенти.

Редки (0,01-0,1%): запушен нос. Хрипове и грипоподобни симптоми.

Стомашно-чревни нарушения

Чести (от 1-10%): стомашно-чревно разстройство (със симптоми като гадене, коремна болка и диария).

Нечести (от 0,1-1%): запек и повръщане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести (от 0,1-1%): кожни реакции (напр. алергична екзантема, дерматит, уртикария, сърбеж, реакции, подобни на lichen planus, засилено изпотяване). Може да се появят псориаатични кожни лезии или налични лезии да се влошат.

Други

Чести (от 1-10%): болка в крайниците, намалено сълзоотделяне.

Нечести (от 0,1-1%): случай на сексуална импотентност и нарушения на зрението.

Редки (0,01-0,1%): сухота в устата и смущения в микцията, и очно дразнене.

Има съобщения за отделни случаи на алергични реакции.

Постмаркетингов опит

Съобщават се отделни случаи на инконтиненция на урината при жени, която отзвучава при преустановяване на лекарството.

4.9. Предозиране

Симптоми и признаци

След масивно предозиране може да се очакват дълбоки сърдечносъдови ефекти като хипотония и брадикардия. Може да се последват от сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и сърдечен арест. Може да има също и респираторни проблеми, бронхоспазъм, повръщане, нарушено съзнание и генерализирани гърчове.

Лечение

Стомашна промивка или индуцирано повръщане може да бъдат полезни през първите няколко часа след поглъщането.



Освен общите процедури, трябва да се проследяват и коригират виталните показатели, ако е необходимо в условията на интензивно отделение.

Пациентите трябва да се поставят в легнало положение. При наличие на брадикардия може да се даде атропин 0,5 mg до 2 mg интравенозно и/или глюкагон 1 до 10 mg интравенозно (последвано от бавна интравенозна инфузия на 2 до 5 mg/час при нужда). Може да се наложи лечение с пейсмейкър. При прекомерна хипотония може да се приложат течности интравенозно. Освен това, може да се даде норадреналин 5 до 10 микрограма интравенозно, повторен според отговора на артериалното налягане, или 5 микрограма/min в инфузия, титрирана според артериалното налягане. Бронхоспазмът може да се лекува със салбутамол или други бета₂-агонисти, приложени като аерозол или, при нужда, интравенозно. В случай на гърчове се препоръчва бавно интравенозно инжектиране на диазепам или клоназепам.

В случай на остро предозиране със симптоми на шок описаното поддържащо лечение трябва да продължи достатъчно дълго, т.е. до стабилизирането на пациента, тъй като може да се очаква продължителен елиминационен полуживот и преразпределение на карведилол от по-дълбоките компартименти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

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

Карведилол е вазодилатиращ неселективен бета-блокер с антиоксидантни свойства. Вазодилатацията се медира предимно чрез антагонизъм на алфа₁-рецепторите.

Карведилол намалява периферното съдово съпротивление чрез вазодилатация и потиска системата ренин-ангиотензин-алдостерон чрез бета-блокада. Активността на плазмения ренин е намалена и задръжката на течности е рядкост.

Карведилол няма вътрешна симпатикомиметична активност и, подобно на пропранолол, той има мембрано-стабилизиращи свойства.

Карведилол е рацемат от два стереоизомера. Бета-блокадата се приписва на S(-) енантиомера; за разлика от това двата енантиомери показват еднаква алфа₁-блокираща активност.

Карведилол е мощен антиоксидант, уловител на реактивни кислородни радикали и антипролиферативно средство. Свойствата на карведилол и метаболитите му са доказани в проучвания върху животни *in vitro* и *in vivo* и *in vitro* при редица човешки клетъчни типове.

Клиничните изпитвания са показали, че балансът от вазодилатация и бета-блокада, осигурен от карведилол, води до следните ефекти:

- При хипертонични пациенти намалението на артериалното налягане не е свързано с едновременно повишение на общото периферно съпротивление, както се наблюдава при чистите бета-блокери. Сърдечната честота е слабо намалена. Поддържат се бъбречният кръвоток и бъбречната функция. Поддържа се периферният кръвоток, поради това студените крайници, често наблюдавани при лекарства, притежаващи бета-блокираща активност, рядко се наблюдават.
- При пациенти със стабилна стенокардия Dilatrend показва анти-исхемични и антистенокардни свойства. Острите хемодинамични проучвания показват, че Dilatrend намалява камерното пред- и следнатоварване.



- При пациенти с левокамерна дисфункция или хронична сърдечна недостатъчност карведилол е показал благоприятни ефекти върху хемодинамиката и подобрене на левокамерната фракция на изтласкване, както и на размерите на лявата камера.
- В едно голямо многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване за смъртността (COPERNICUS) 2 289 пациенти с тежка стабилна ХСН от исхемичен и неисхемичен произход на стандартно лечение, са били рандомизирани за лечение с карведилол (1 156 пациенти) или с плацебо (1 133 пациенти). Пациентите са имали левокамерна систолна дисфункция със средна фракция на изтласкване от < 20%. Смъртността по всякакви причини е била намалена с 35% от 19,7% в групата с плацебо до 12,8% в групата с карведилол (Сох пропорционален риск, $p = 0,00013$).

Комбинираните второстепенни крайни точки на смъртност или хоспитализиране поради сърдечна недостатъчност, смъртност или хоспитализиране поради сърдечносъдови причини и смъртност или хоспитализиране поради всякакви причини са били значително по-ниски в групата с карведилол в сравнение с плацебо (31%, 27% и 24% намаление съответно, за всичките $p < 0.00004$).

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

И електролитите, и профилът на серумните липиди не се повлияват.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсолютната бионаличност на карведилол при хора е приблизително 25%. Бионаличността е стереоселективна, 30% за R-формата и 15% за S-формата. Максималното ниво в серума се достига приблизително 1 час след пероралната доза. Съществува линейна връзка между дозата и серумните концентрации. Храната не повлиява бионаличността или максималната серумна концентрация, въпреки че времето за достигане на максималната серумна концентрация се забавя. Карведилол е силно липофилен, приблизително 98% до 99% се свързват с плазмените протеини. Обемът на разпределение е приблизително 2 l/kg и е увеличен при пациенти с чернодробна цироза. Ефектът на първо преминаване след перорално приложение е приблизително 60-75%; доказан е ентерохепатален кръговрат на изходното вещество при животни.

Карведилол показва значителен ефект на първо преминаване. Схемата на метаболизиране показва, че интензивен метаболизъм с глюкуронидизиране е едно от основните стъпала. Деметилирането и хидроксилирането на феноловия пръстен води до образуване на 3 метаболита с бета-блокираща активност.

Средният елиминационен полуживот варира от 6 до 10 часа. Плазменният клирънс е приблизително 590 ml/min. Елиминирането се извършва главно чрез жлъчката. Първичният път на екскреция е чрез фекалиите. Малка част се елиминира чрез бъбреците под формата на различни метаболити.

Фармакокинетиката на карведилол се влияе от възрастта. Плазмените нива на карведилол са приблизително с 50% по-високи при пациентите в старческа възраст в сравнение с млади индивиди. В едно проучване на пациенти с циротично чернодробно заболяване бионаличността на карведилол е била четири пъти по-голяма и максималните плазмени нива пет пъти по-високи отколкото при здрави индивиди. Тъй като карведилол се екскретира предимно с фекалиите, малко е вероятно значително кумулиране при пациенти с бъбречно увреждане. При пациенти с увредена чернодробна функция бионаличността е повишена до 80% поради намаления ефект на първо преминаване.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма данни от изследванията върху животни за тератогенен ефект на Dilatrend. Ембриотоксичност е била наблюдавана само след прилагане на високи дози при зайци. Значението на тези находки за човека е несигурно. Бета-блокери намаляват плацентарната перфузия, което може да доведе до интраутеринна фетална смърт, раждане на незрели плодове или преждевременно раждане. Освен това, изследванията при животни са показали, че карведилол преминава през плацентарната бариера и поради това трябва да се имат предвид възможните последици от алфа- и бета-блокадата за фетуса и новороденото при човека. При други алфа- и бета-блокери ефектите са включвали перинатален и неонатален дистрес (брадикардия, хипотония, респираторен дистрес, хипогликемия, хипотермия). Има повишен риск от сърдечни и белодробни усложнения при новороденото в постнаталния период.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат,
Захароза,
Повидон К25,
Кросповидон тип А,
Силициев диоксид, колоиден безводен,
Магнезиев стеарат,
Червен железен оксид, Е172,
Жълт железен оксид, Е172

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

4 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.
Съхранявайте блистерите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и влага.

6.5. Данни за опаковката

Блистерни опаковки от PVC/алуминий, съдържащи 28 таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" № 16, София 1618, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



П-7195/07.05.2003

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

07.05.2003 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2008 г.

Dilatrend е регистрирана търговска марка.

