

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Карведилол Алкалоид®

6,25 mg таблети или 25 mg таблети

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

*Карведилол Алкалоид® 6,25 mg таблети*

Една таблета содржи 6,25 mg карведилол.

Помошни супстанции со потврдено дејство: лактоза монохидрат 20,925 mg и сахароза 29,806 mg.

*Карведилол Алкалоид® 25 mg таблети*

Една таблета содржи 25 mg карведилол.

Помошни супстанции со потврдено дејство: лактоза монохидрат 83,700 mg исахароза 119,225 mg.

За целосна листа на помошните супстанции видете го делот 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета

Бели, тркалезни таблети, со пресечна линија на едната страна.

Таблетата може да се дели на две еднакви дози.

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

*Терапија на хипертензија*

Карведилол е индициран за терапија на артериска хипертензија, како монотерапија или во комбинација со други антихипертензивни лекови (на пр. блокатори на калциумови канали и диуретици).

*Продолжена терапија на коронарна артериска болест*

Карведилол е ефективен при неколку состојби поврзани со коронарна артериска болест: стабилна хронична ангина, асимптоматска исхемија на миокардот, ангина или дисфункција на левата комора од исхемична природа.

*Терапија на срцева слабост, од класа II до IV, "New York Heart Association" (NYHA)*

Карведилол е индициран за терапија на срцева слабост во комбинација со инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ), диуретици и дигиталис, за да се намали mortalitetot, приемот во болница од кардиоваскуларна причина, за да се подобри состојбата на пациентот и да се одложи прогресијата на болеста.

Карведилол може да се употребува во терапија на пациенти кои не се лекувани со дигиталис, хидралазин или со нитрати.



## 4.2 Дозирање и начин на примена

### Дозирање

Терапијата со карведилол е долготрајна. Како што е случај и со другите бета-блокатори, терапијата со карведилол не треба да биде прекината одеднаш, туку дозата треба постепено да се намалува во неделни интервали. Ова е особено важно во случај на истовремена коронарна артериска болест.

### *Терапија на хипертензија*

Се препорачува земање на лекот еднаш дневно.

*Возрасни лица:* препорачана почетна доза е единечна дневна доза од 12,5 mg во првите два дена. По овој период, препорачаната доза е 25 mg еднаш дневно. Ако е потребно, дозата може постепено да се зголемува, во интервали од најмалку две недели, сè додека не се достигне максималната дневна доза од 50 mg еднаш или двапати дневно.

*Постари лица:* препорачана почетна доза е единечна доза од 12,5 mg дневно. Оваа доза се покажала како доволна кај некои пациенти. Ако дозата не е доволна, може да се приспособи во интервали од најмалку две недели, сè до максималната препорачана дневна доза.

### *Продолжена терапија на коронарна артериска болест*

Препорачана почетна доза е 12,5 mg двапати дневно во првите два дена. По овој период, препорачаната доза е 25 mg двапати дневно. Ако е потребно, дозата може постепено да се зголемува во интервали од најмалку две недели, сè до максималната доза од 100 mg дневно, во поделени дози (двапати дневно). Кај постари пациенти препорачаната почетна доза е 50 mg, дадена во поделени дози, двапати дневно.

### *Терапија на срцева слабост*

Дозата треба индивидуално да се приспособи и докторот треба внимателно да го следи пациентот за време на фазата на приспособување.

Кај пациентите кои примаат дигиталис, диуретици или АКЕ-инхибитори, прво треба да бидат стабилизирани дозите пред да се почне терапијата со карведилол.

Препорачана почетна доза е половина таблета од 6,25 mg двапати дневно во првите две недели. Ако дозата добро се толерира, може постепено да се зголемува до 6,25 mg два пати дневно, 12,5 два пати дневно mg или до 25 mg два пати дневно во интервали од најмалку две недели, сè до максималната доза која ја толерира пациентот.

Максималната препорачана доза е 25 mg двапати дневно за сите пациенти со тешка срцева слабост и за пациенти со лесна до умерена срцева слабост со телесна тежина помала од 85 kg. Кај пациенти со лесна до умерена срцева слабост со телесна тежина поголема од 85 kg, максималната препорачана доза е 50 mg двапати дневно.

Пред секое зголемување на дозата, докторот треба да ги следи пациентите поради можната појава на симптоми на вазодилатација или влошување на срцевата слабост.

Минливото влошување на срцевата слабост или задршката на течности треба да бидат третирани со поголеми дози диуретици. Повремено, може да биде потребно намалување на дозата на карведилол или, во ретки случаи, може да биде потребно привремено прекинување на терапијата со карведилол. Во случај на прекин на терапијата со карведилол подолго од една недела, при продолжување на терапијата треба да се почне со помала доза (двапати дневно) и приспособена како што е опишано погоре. Во случај на прекин на терапијата со карведилол подолго од две недели, продолжувањето со терапијата треба да биде со половина таблета од 6,25 mg, како што е опишано погоре.

Симптомите на вазодилатација иницијално треба да бидат контролирани со намалување на дозата на диуретикот. Во случај на постојани симптоми, дозата на АКЕ-инхибитори може да се намали (ако се употребуваат) и, ако е потребно, може да се намали и дозата на карведилол. Во овие околности, дозата на карведилол не треба да се зголемува сè до стабилизирање на симптомите на вазодилатација или влошување на срцевата слабост.

#### *Нарушување на бубрежната функција*

Достапните фармакокинетски податоци (видете во делот 5.2) за пациенти со различен стадиум на нарушување на бубрежната функција (вклучувајќи и бубрежна слабост) укажуваат дека не е потребно приспособување на дозата кај пациенти со умерено до тешко оштетување на бубрежната функција.

#### *Педијатриска популација*

Безбедноста и ефикасноста не е докажана кај пациенти помлади од 18 години (видете во деловите 4.4 и 5.2). Употребата на лекот Карведилол Алкалоид не се препорачува за деца.

#### Начин на примена

За перорална употреба.

Таблетите треба да се проголтаат со доволно количество вода.

Не е потребна употреба на лекот со храна. Сепак, кај пациентите со срцева слабост таблетите треба да се земаат со храна, за да се намали степенот на апсорпција и инциденцата на ортостатски несакани ефекти.

### **4.3 Контраиндикации**

Карведилол не треба да се дава кај пациенти со:

- Преосетливост на активната супстанција или на некоја од помошните состојки наведени во делот 6.1.;
- Нестабилна/декомпензирана срцева слабост за која е потребна интравенска инотропна поддршка;
- Клинички манифестна нарушена функција на црниот дроб;
- *Како и со останатите бета-блокатори:*
- Анамнеза за бронхоспазма или астма;
- Втор и трет степен на атриовентрикуларен (А-В) блок (освен во случаи на постоење на трајно вграден пејсмејкер);
- Тешка брадикардија (<50 удари/мин.);
- Кардиоген шок;
- Синдром на болен синус (вклучувајќи и синоатријален блок);
- Тешка хипотензија (систолен крвен притисок <85 mmHg).

### **4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост**

*Хронична конгестивна срцева слабост:* Кај пациентите со конгестивна срцева слабост влошувањето на срцевата слабост или задршката на течност може да се случи за време на зголемувањето на дозата на карведилол. Доколку се појават такви симптоми, дозата на диуретици треба да се зголеми, а дозата на карведилолот не треба понатаму да се зголемува сè додека повторно не се воспостави клиничка стабилност. Во некои случаи потребно е неопходно намалување на дозата на карведилол или, во ретки случаи, привремено да се прекине употребата. Ваквите епизоди не го спречуваат понатамошното успешно зголемување на дозата на карведилолот.

Карведилолот треба да се користи со претпазливост во комбинација со гликозидите на дигиталис, бидејќи двата медикаменти ја успоруваат А-В спроводливоста (видете во

делот 4.5).

*Бубрежна функција при конгестивна срцева слабост:* Забележано е реверзибилно влошување на бубрежната функција при терапија со карведилол кај пациентите со хронична срцева слабост со низок крвен притисок (систолен крвен притисок <100 mmHg), со исхемична срцева болест и со дифузна васкуларна болест и/или со веќепостоечка бубрежна инсуфициенција.

*Дисфункција на левата комора по акутен инфаркт на миокардот*

Пред да се започне терапијата, пациентите мора да бидат клинички стабилни и мора да примаат АКЕ-инхибитор најмалку 48 часа пред започнување на терапијата со карведилол. Дозата на АКЕ-инхибиторот треба да остане стабилна 24 часа.

*Дијабетес*

Треба да се води грижа при примената на карведилол кај пациентите со дијабетес, бидејќи може да биде поврзана со влошување на контролата на гликоза во крвта или со маскирање и атенуирање на раните знаци и симптоми на акутната хипогликемија. Поради тоа, потребно е редовно следење на нивото на гликоза во крвта кај пациентите со дијабетес кои започнуваат со терапија со карведилол или кога дозата им се зголемува и приспособува на хипогликемичната терапија соодветно (видете во делот 4.5).

Бета-блокаторите можат да ја зголемат инсулинската резистенција и да ги маскираат симптомите на хипогликемија. Сепак, бројни студии веќе покажале дека бета-блокаторите со вазодилаторно својство, како карведилол, се поврзани со поволни ефекти врз гликозата и липидниот профил. Карведилол има скромно дејство врз инсулинската сензитивност и може да подобри некои од симптомите на метаболичниот синдром.

*Хронична опструктивна белодробна болест*

Карведилолот треба да се употребува со претпазливост кај пациентите со хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ) со бронхоспастична компонента кои не примаат орална или инхалаторна терапија и само доколку потенцијалната корист го надминува потенцијалниот ризик. Кај пациентите со предиспозиција за бронхоспазма може да настане респираторен дистрес, како резултат на можното зголемување на отпорноста во дишните патишта. За време на започнувањето со терапија и зголемувањето на дозата на карведилолот, пациентите треба внимателно да се следат и дозата треба да се редуцира доколку се забележат некои знаци на бронхоспазма за време на терапијата.

*Периферна васкуларна болест и Рејнодов феномен*

Карведилолот треба да се применува со претпазливост кај пациентите со периферна васкуларна болест (на пр. Рејнодов феномен), бидејќи бета-блокаторите може да ги предизвикаат или да ги влошат симптомите на артериската инсуфициенција.

*Тиреотоксикоза*

Карведилолот може да ги маскира симптомите на тиреотоксикоза.

*Брадикардија*

Карведилолот може да предизвика брадикардија. Доколку пулсот на пациентот се намалува под 55 удари/мин., дозата на карведилолот треба да се намали.

*Преосетливост*

При примена на карведилол кај пациентите со анамнеза за сериозни реакции на



преосетливост и кај пациентите кои примаат десензибилизирачка терапија, треба да се води грижа бидејќи бета-блокаторите можат да ја зголемат сензитивноста кон алергените и тежината на хиперсензитивната реакција.

#### *Тешки кожни несакани реакции*

Забележани се многу ретки случаи на тешки кожни несакани реакции како што се токсична епидермална некролиза и Стивенс-Џонсонов синдром при терапијата со карведилол. Карведилолот треба трајно да се прекине кај пациентите кои веќе имале тешки кожни несакани реакции за кои постои веројатност дека биле предизвикани од употребата на карведилол.

#### *Псоријаза*

Пациентите со анамнеза за псоријаза поврзана со примената на бета-блокаторна терапија треба да земаат карведилол само по проценка на односот ризик-корист.

#### *Интеракции со други медицински продукти*

Постојат бројни важни фармакокинетски и фармакодинамски интеракции со други лекови (на пр. дигоксин, циклоспорин, рифампицин, анестетични лекови, антиаритмици).

#### *Феохромоцитом*

Кај пациентите со феохромоцитом треба да се започне со алфа-блокатор пред примена на кој било бета-блокатор. Иако карведилолот има две дејства, алфа и бета-блокаторно фармаколошко дејство, сепак нема искуство за употребата на карведилол при оваа состојба. Поради тоа, потребна е претпазливост при примената на карведилол кај пациентите кај коишто постои сомневање за феохромоцитом.

#### *Принцметал (варијант) ангина*

Лековите со неселективно бета-блокаторно дејство може да предизвикат градна болка кај пациентите со Принцметал (варијант) ангина. Нема клиничко искуство со карведилол кај овие пациенти, иако алфа-блокаторната активност на карведилолот може да ги превенира овие симптоми. Потребна е претпазливост при примена на карведилол кај пациентите кај коишто постои сомневање за Принцметалова (варијант) ангина.

#### *Контактни леќи*

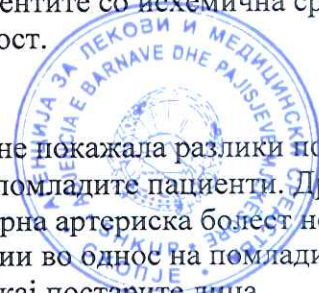
Лицата кои носат контактни леќи треба да бидат советувани за можноста од намалена секреција на солзи.

#### *Синдром на повлекување*

Иако не се пријавени случаи на ангина при прекин на терапијата, прекилот треба да биде постепен (во период од две недели), особено кај пациентите со исхемична срцева болест, бидејќи карведилолот има бета-блокаторна активност.

#### *Постари лица*

Една студија спроведена на постари лица со хипертензија не покажала разлики помеѓу профилот на несакани реакции кај оваа група во однос на помладите пациенти. Друга студија во која биле вклучени постари пациенти со коронарна артериска болест не покажала разлики во однос на пријавените несакани реакции во однос на помладите пациенти. Затоа, не е потребно приспособување на дозите кај постарите лица.



#### *Пациенти со нарушување на бубрежната функција*

Авторегулацијата на крвниот проток е сочувана и гломеруларната филтрација останува непроменета за време на хронична употреба на карведилол. Кај пациенти со умерено до тешко оштетување на бубрежната функција не се потребни промени во однос на препораките за дозирање.

#### *Оштетување на црнодробната функција*

Карведилол е контраиндициран кај пациенти со клинички манифестации на оштетување на црнодробната функција (видете во делот 4.3). Фармакокинетска студија спроведена кај пациенти со цироза покажала дека експозицијата (AUC) на карведилол се зголемила за 6,8 пати кај пациенти со нарушување на хепаталната функција во споредба со здравите лица.

Овој лек содржи лактоза. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Lapp-лактоза дефицит или гликозо-галактозна малапсорбција не треба да го употребуваат овој лек.

Овој лек содржи сахароза. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на фруктоза, гликозно-галактозна малапсорбција или со сахарозно-изомалтозна инсуфициенција не треба да го употребуваат овој лек.

### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција**

#### *Фармакокинетски интеракции*

##### *Дејството на карведилол врз фармакокинетиката на другите лекови*

Карведилолот е супстрат како и инхибитор на Р-гликопротеините. Поради тоа биорасположливоста на лековите кои се транспортираат преку Р-гликопротеините може да биде зголемена при истовремена примена на карведилол. Следствено, биорасположливоста на карведилолот може да биде модифицирана од индукторите или од инхибиторите на П-гликопротеините.

Инхибиторите како и индукторите на CYP2D6 и CYP2C9 може да го модифицираат системскиот и/или пресистемскиот метаболизам на карведилол стереоселективно, доведувајќи до зголемена или до намалена концентрација на R и S-карведилол во плазмата (видете во делот 5.2). Некои примери набљудувани кај пациенти или кај здрави субјекти се наведени подолу, но листата не е сеопфатна.

*Дигоксин:* Концентрациите на дигоксин се зголемуваат за околу 15% кога карведилол и дигоксин се применуваат истовремено. Препорачливо е интензивно следење на почетокот на терапијата, за време на приспособување на дозата или при прекин на употребата на карведилол.

*Циклоспорин:* Две студии изведени на пациенти со бубрежна и со срцева трансплантација кои примале орален циклоспорин покажале зголемена концентрација на циклоспорин во плазмата како резултат на започнувањето терапија со карведилол. Изгледа дека карведилолот ја зголемува концентрацијата на оралниот циклоспорин за околу 10 до 20%. Во обид да се одржи терапевското ниво на циклоспоринот, неопходно е намалување на дозата на циклоспорин за 10 до 20%. Механизмот на оваа интеракција не е познат, но можно е да се работи за инхибиција на интестиналниот Р-гликопротеин. Поради широката интериндивидуална варијабилност на нивоата на циклоспорин, се препорачува внимателно да се следат концентрациите на циклоспорин по започнувањето на терапија со карведилол и дозата на циклоспорин соодветно да се

приспособи. Во случај на интравенска примена на циклоспорин, не се очекува интеракција со карведилол.

#### *Дејството на другите лекови врз фармакокинетиката на карведилолот*

Инхибиторите, како што се поттикнувачите на CYP2D6 и CYP2C9, можат стерео селективно да го менуваат системскиот и/или пресистемскиот метаблизам на карведилол, што доведува до зголемување на плазматските концентрации или намалување на R и S карведилолот (видете во делот 5.2). Некои примери се забележани кај пациенти или кај здрави лица се опишани подолу. Сепак описот не е сеопфатен.

*Рифампицин:* Во една студија со 12 здрави лица забележано е намалување на концентрацијата на карведилолот за околу 60% при истовремената примена на рифампицин и намалување на ефектот на карведилолот врз систолниот притисок. Механизмот на интеракција не е познат, но можно е да е поради индукција на интестиналниот Р гликопротеин од страна на рифампицинот. Потребно е внимателно следење на бета-блокаторната активност кај пациентите кои истовремено примаат карведилол и рифампицин.

*Амиодарон:* In vitro студија со хумани хепатални микрозоми покажала дека амиодаронот и десетиламиодаронот ја инхибираат оксидацијата на R и S-карведилолот. Концентрацијата на R и S-карведилолот била значајно зголемена за 2,2 пати кај пациентите со срцева слабост кои истовремено примале карведилол и амиодарон во споредба со пациентите кои примале само карведилол како монотерапија. Дејството на S-карведилол се должи на десетиламиодарон, метаболит на амиодарон, кој е силен инхибитор на CYP2C9. Се советува следење на бета-блокаторната активност кај пациентите кои се третираат со комбинација на карведилол и амиодарон.

*Флуоксетин и пароксетин:* Во рандомизирана вкрстена студија на 10 пациенти со срцева слабост, истовремената примена на флуоксетин, силен инхибитор на CYP2D6, резултирала со стереоселективна инхибиција на метаболизмот на карведилол со зголемување за 77% на средната вредност на R(+) енантиомерот на AUC, и незначајно зголемување за 35% на S(-) енантиомерот на AUC, во споредба со плацебо групата. Како и да е, не се забележани разлики во несаканите дејства, крвниот притисок или во срцевата фреквенција помеѓу третираните групи. Дејството на поединечната доза на пароксетин, силен инхибитор на CYP2D6, врз фармакокинетиката на карведилол била испитувана кај 12 здрави лица при поединечна орална апликација. И покрај значајното зголемување на концентрацијата на S и R-карведилол, не се забележани клинички ефекти кај овие здрави лица.

#### *Фармакодинамски интеракции*

*Инсулин или орални хипогликемици:* Лековите со бета-блокаторни својства можат да го зголемат нивото на шеќер во крвта, намалувајќи го ефектот на инсулинот и оралните хипогликемици. Знаците на хипогликемија можат да бидат маскирани или атенуирани (особено тахикардијата) и затоа се препорачува редовно мониторирање на нивото на гликоза во крвта (видете во делот 4.4).

*Лекови кои го намалуваат нивото на катехоламини:* Пациентите кои ги земаат двата лека, лекот со бета-блокирачки својства и лекот кој може да ги деплетира катехоламините (на пр. ресерпин и инхибитори на моноаминооксидаза) треба редовно да се следат за појава на знаци на хипотензија и/или на тешка брадикардија.

*Дигоксин:* Комбинираната употреба на бета-блокатори и дигоксин може да резултира со дополнително продолжување на времето на атриовентрикуларната (АВ) спроводливост.

*Недихидропиридински блокатори на калциумовите канали или други антиаритмици:* Во комбинација со карведилол може да се зголеми ризикот од појава на нарушувања во атриовентрикуларната спроводливост. Изолирани случаи на нарушување во спроводливоста (ретко со хемодинамска компромитација) се забележани при истовремена примена на карведилол со дилтијазем. Како и со останатите лекови со бета-блокаторни својства, доколку карведилолот се применува орално со недихидропиридински блокатори на калциумовите канали од типот на верапамил или дилтијазем, амиодарон или други антиаритмици, се препорачува следење на ЕКГ и на крвниот притисок.

*Клонидин:* Истовремената примена на клонидин со лекови кои имаат бета-блокаторна активност може да го потенцираат намалувачкиот ефект на крвниот притисок и на срцевата фреквенција. Кога е потребно прекинување на истовремената терапија со лекови кои имаат бета-блокаторна активност и клонидин, прво треба да се прекине бета-блокаторот. Терапијата со клонидин потоа може да се прекине по неколку дена со постепено намалување на дозата.

*Антихипертензивни:* Како и со останатите лекови со бета-блокаторна активност, карведилолот може да го потенцира ефектот на други истовремено аплицирани лекови кои имаат антихипертензивно дејство (на пр. антагонисти на алфа<sub>1</sub>-рецептор) или кои имаат хипотензија како несакано дејство.

*Анестетици:* Потребна е посебна претпазливост при општа анестезија поради синергистичното негативно инотропно и хипертензивно дејство на карведилолот и анестетиците.

*НСАИЛ:* Истовремената употреба на нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) и бета-адренергичните блокатори може да резултира со зголемување на крвниот притисок и со влошување на контролата на крвниот притисок.

*Бета-агонистични бронходилататори:* Неселективните кардијални бета-блокатори дејствуваат спротивно на бронходилататорниот ефект на бета-агонистичните бронходилататори. Се препорачува внимателно следење на пациентите.

#### **4.6 Плодност, бременост и доене**

##### *Бременост*

Нема адекватно клиничко искуство за примена на карведилол кај трудници.

Студиите врз животни не се доволни за да се утврди дејството на карведилол врз бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето и врз постнаталниот развој (видете во делот 5.3). Потенцијалниот ризик кај луѓето не е познат.

Карведилолот не треба да се користи за време на бременост освен ако потенцијалната корист не го надминува потенцијалниот ризик.

Бета-блокаторите ја намалуваат плацентарната перфузија, што може да доведе до интраутерина фетална смрт и недоносеност т.е предвремено породување. Додатно,



може се појават несакани дејства (особено хипогликемија и брадикардија) кај фетусот и кај новороденчето. Можна е појава на зголемен ризик од кардиоваскуларни и од пулмонални компликации кај новороденчето во постнаталниот период. Студиите врз животни со карведилол не покажале јасно тератогено дејство (видете во делот 5.3).

#### Доење

Студиите врз животни покажале дека карведилолот и/или неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко од стаорци. Екскрецијата на карведилол во хуманото мајчино млеко не е утврдена. Не е познато дали карведилолот се излучува во мајчиното млеко. Како и да е, повеќето бета-блокатори, особено оние со липофилен состав, иако во различен степен, преминуваат во мајчиното млеко. Поради тоа, доењето не се препорачува за време на примената на карведилол.

#### 4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Не се спроведени студии за дејството врз способноста за возење и за ракување со машини.

Терапијата со карведилол може да предизвика различни индивидуални реакции (на пр. вртоглавица, замор) што може да влијае на способноста за возење, за ракување со машини или за работење без примена на соодветна цврста заштита. Ова се однесува особено кога се започнува или кога се менува терапијата и во комбинација со алкохол.

#### 4.8. Несакани дејства

(а) Резиме на безбедносен профил

Честотата на несаканите дејства не е дозно зависна, освен вртоглавицата, промените во видот и брадикардијата.

(б) Табеларна листа на несакани дејства

Ризикот за сите несакани дејства поврзан со карведилол е сличен за сите индикации.

Исклучоците се опишан во делот (в).

Категориите на честота се:

Многу чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100$ и $< 1/10$
Не многу чести	$\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$
Ретки	$\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$
Многу ретки	$\leq 1/10\ 000$

Непозната фреквенција (не може да се процени од достапните податоци)

**Табела 1 Несакани дејства**

Класификација по органски системи	Несакани дејства	Честота
Инфекции и инфестации	бронхитис, пневмонија, инфекции на горните дишни патишта, инфекции на уринарните патишта	често
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	анемија	често
	тромбоцитопенија	ретко
	леукопенија	многу ретко
Нарушувања на имунолошкиот систем	хиперсензитивност (алергиски реакции)	многу ретко
Нарушувања на метаболизмот и на	пораст на телесната тежина,	често

исхраната	хиперхолестеролемија, нарушена гликемиска контрола (хипергликемија, хипогликемија) кај пациенти со претходно постоечки дијабетес	
Психијатриски нарушувања	депресија, депресивно расположение	често
	нарушувања на спиењето	не многу често
Нарушувања на нервниот систем	вртоглавица, главоболка	многу често
	пресинкопа, синкопа, парестезии	не многу често
Нарушувања на окото	абнормалности во видот, нарушување на видот, намалено создавање солзи (суво око), иритација на очите	често
Срцеви нарушувања	срцева слабост	многу често
	брадикардија, отоци (вклучително и генерализирани отоци, периферни отоци, гравитациски и генитални отоци, отоци на долните екстремитети, хиперволемија, задршка на течности)	често
	атриовентрикуларен блок, ангина пекторис (градна болка)	не многу често
Васкуларни нарушувања	хипотензија	многу често
	ортостатска хипотензија, нарушувања на периферната циркулација (ладни екстремитети, периферна васкуларна болест, егзацербација на интермитентна клаудикација и Рејнодов феномен)	често
Респираторни, градни и медијастинални нарушувања	диспнеја, белодробен едем, астма кај предиспонирани пациенти	често
	назална конгестија	ретко
Гастроинтестинални нарушувања	гадење, дијареја, повраќање, диспепсија, стомачна болка	често
	опстипација	не многу често
Хепатобилијарни нарушувања	зголемена аланин- аминотрансфераза (ALT), аспартат-аминотрансфераза (AST) и гама- глутамилтрансфераза (GGT)	многу ретко
Нарушувања на кожата и на	кожни реакции	не многу често

ПОТКОЖНИТЕ ТКИВА	(на пр. егзантем, дерматитис, уртикарија, пруритус, псоријатични и лезии слични на лихен планус), алопеција	
	тешки кожни реакции (на пр. мултиформен еритем, Стивенс-Џонсон-ов синдром, токсична епидермална некролиза)	многу ретко
Нарушувања на мускулноскелетниот систем и на сврзните ткива	болка во екстремитетите	често
Бубрежни и уринарни нарушувања	бубрежна слабост и абнормалности во бубрежната функција кај пациентите со дифузна васкуларна болест и/или со подлежачка бубрежна инсуфициенција, нарушувања во микцијата	често
	уринарна инконтиненција кај жени	многу ретко
Нарушувања во репродуктивниот систем и градите	еректилна дисфункција	не многу често
Општи нарушувања и состојби на местото на апликација	астенија (замор)	многу често
	болка	често
Други	сува уста	ретко

#### (в) Опис на избрани несакани дејства

Вртоглавицата, синкопата, главоболката и астенијата вообичено се благи и почесто се појавуваат на почетокот на терапијата.

Кај пациентите со конгестивна срцева слабост може да се појави влошување на срцевата слабост и задршка на течности при зголемување на дозата на карведилол (видете во делот 4.2).

Срцевата слабост е многу често пријавуван несакан ефект и кај пациентите кои примале плацебо (14,5%) и кај пациентите кои примале карведилол (15,4%), кај пациенти со лево вентрикуларна дисфункција по акутен миокарден инфаркт.

Реверзибилно нарушување на бубрежната функција е забележано при терапија со карведилол кај пациентите со хронична срцева слабост и со низок крвен притисок, со исхемична болест на срцето и со дифузна васкуларна болест и/или со веќе постоечка бубрежна инсуфициенција (видете во делот 4.2).

Како класа, блокаторите на бета-адренергичните рецептори може да предизвикаат латентниот дијабетес да стане манифестен, манифестниот дијабетес да се влоши и да се инхибира регулацијата на гликоза во крвта.

Карведилолот може да предизвика уринарна инконтиненција кај жените, која се решава по прекилот на употребата на лекот.

#### **Пријавување на несаканите дејства**

Ако забележите какво било несакано дејство, треба да го известите Вашиот лекар или фармацевт. Тоа го вклучува и секое можно несакано дејство кое не е наведено во ова упатство. Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите и во Националниот



центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### 4.9. Предозирање

##### *Симптоми и знаци:*

Во случај на предозирање можна е појава на тешка хипотензија, брадикардија, срцева слабост, кардиоген шок и срцев удар. Исто така може да се појават респираторни проблеми, бронхоспазма, повраќање, нарушување на свеста и генерализирани грчеви.

##### *Терапија:*

Како дополнување на општите постапки, потребно е следење на виталните параметри и, доколку е потребно, нивно соодветно третирање, во услови на интензивна нега. Атропинот може да се користи во случај на прекумерна брадикардија, додека за поддршка на вентрикуларната функција потребно е интравенско давање на глукагон или симпатикомиметици (добутамин, изопреналин). Во случај да треба да се постигне позитивен инотропен ефект, може да се употребуваат инхибитори на фосфодиестерази (ФДЕи). Ако во профилот на интоксикација доминира периферна вазодилатација, треба да се даде норфенефрин или норадреналин, следени со постојано мониторирање на циркулаторната состојба. Во случај на брадикардија која е резистентна на терапија, може да биде потребна имплантација на пејсмејкер.

Доколку постои бронхоспазма, треба да се дадат бета-симпатикомиметици (во облик на аеросол или интравенски) или, пак, аминофилин кој може да се даде како спора интравенска инјекција или како инфузија. Доколку се појават конвулзии, препорачливо е да се даде дијазепам или клоназепам во спора интравенска инфузија.

##### **Важна забелешка**

Во случај на тешко предозирање со појава на симптоми на шок, супортивниот третман опишан погоре треба да продолжи доволно долго, односно додека пациентот се стабилизира, бидејќи можно е продолжување на полуживотот на елиминација и редистрибуција на карведилолот од подлабоките компартмани. Траењето на супортивниот третман/антидот зависи од тежината на интоксикацијата. Супортивниот третман треба да се одржи се додека не се постигне стабилизација на состојбата на пациентот.

## 5 ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

### 5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: алфа и бета-блокатори.

АТЦ код: C07AG02.

Карведилолот е вазодилататорен неселективен бета-блокатор. Вазодилатацијата најчесто е посредувана преку алфа-1-рецепторен антагонизам.

Карведилолот ја намалува периферната васкуларна резистенција преку вазодилатација и супресија на системот ренин-ангиотензин-алдостерон преку бета-блокада.

Активноста на плазматскиот ренин е намалена и задршката на течности е ретка.

Карведилолот нема интринзична симпатомиметична активност и како пропранололот има стабилизирачки својства врз мембраната.



Карведилолот е рацемска смеса од два стереоизомери. Во животински модели и двата енантиомери покажуваат блокаторска способност врз алфа-1 адренергичните рецептори. Блокаторските особини врз бета адренергичните рецептори не се селективни за бета-1 и за бета-2 и се асоцирани со S(-) енантиомерот на карведилолот.

Карведилолот е моќен антиоксидант и ги отстранува слободните кислородни радикали. Овие особини на карведилолот и на неговите метаболити се покажани во *in vitro* и *in vivo* студии кај животни и во *in vitro* студии на различни типови на човечки клетки. Клиничките студии покажале дека балансот на вазодилатација и бета-блокада предизвикана од карведилолот резултира со следниве ефекти:

#### *Пациенти со хипертензија*

Кај пациентите со хипертензија карведилолот го намалува крвниот притисок поради комбинација на блокада на бета-рецепторите и на вазодилатација, како резултат на блокада на  $\alpha_1$  рецепторите. Некои од ограничувањата на бета-блокаторите не се манифестираат од бета-блокаторите кои предизвикуваат вазодилатација, како што е карведилолот. Кај пациентите со хипертензија намалувањето на крвниот притисок не е поврзано со истовремено зголемување на вкупниот периферен отпор, како што било случај со чистите бета-блокатори. Пулсот бил благо намален. Реналниот крвен проток и реналната функција биле одржани. Периферниот крвен проток бил одржуван, заради што ретко се забележуваат студени екстремитети.

#### *Оштетување на бубрежната функција*

Неколку отворени студии покажале дека карведилолот е ефикасен кај пациентите со ренална хипертензија. Истото е покажано и кај пациентите со хронична бубрежна инсуфициенција или кај оние кои се на хемодијализа или по ренална трансплантација. Карведилолот предизвикува постепено намалување на крвниот притисок и за време на деновите кога пациентот е на дијализа и за време на деновите кога не е на дијализа и ефектот на снижување на крвниот притисок е споредлив со оној забележан кај пациентите со нормална бубрежна функција.

Врз основа на резултатите од споредбени испитувања на хемодијализни пациенти, заклучено е дека карведилолот е поефективен и подобро се толерира од блокаторите на калциумови канали.

#### *Пациенти со коронарна артериска болест*

Кај пациентите со коронарна артериска болест се покажало дека карведилолот има антиисхемични и антиангинални особини, што останале при доготрајна терапија. Студии за акутна хемодинамика покажале дека карведилолот ги намалува и *preload*-от и *afterload*-от на коморите.

#### *Пациенти со левовентрикуларна дисфункција или со конгестивна срцева слабост*

Кај пациентите со левовентрикуларна дисфункција или со конгестивна срцева слабост карведилолот покажал поволни ефекти врз хемодинамиката и врз подобрувањето на левовентрикуларната ежекциона фракција и димензии.

Карведилолот не покажал несакани реакции на липидниот профил, при што е задржан нормалниот сооднос на LDL (липопротеин со ниска густина) и HDL (липопротеин со висока густина). Серумските електролити се непроменети.

#### *Оштетување на бубрежната функција*

Карведилолот го намалува морбидитетот и морталитетот кај пациентите на дијализа со дилатативна кардиомиопатија. Метаанализа на плацебо контролирани клинички студии



кои вклучиле голем број пациенти (>4000) со блага до умерена хронична бубрежна болест докажале дека терапијата со карведилол кај пациенти со лево вентрикуларна дисфункција, со или без симптоматска срцева слабост, ја намалува стапката на сите причини за морталитет како и сите настани поврзани со срцевата слабост.

## 5.2 Фармакокинетски својства

### *Апсорпција*

По орална примена на капсули од 25 mg на здрави лица, карведилолот брзо се апсорбира со максимална плазматска концентрација  $C_{max}$  од 21 mg/L, а се достигнува за приближно 1,5 часа ( $t_{max}$ ). Вредностите за  $C_{max}$  се линеарно поврзани со дозата. По оралната примена, карведилолот е подложен на екстензивно прво метаболизирање, што резултира со апсолутна биорасположливост од околу 25% кај здрави машки лица. Карведилолот е рецемат и S-(-)-енантиомерот изгледа дека се метаболизира побрзо од R-(+)-енантиомерот, покажувајќи апсолутна орална биорасположливост од 15% споредено со 31% за R-(+) енантиомерот. Максималната плазматска концентрација на R- карведилолот е приближно 2 пати повисока од таа на S-карведилолот.

In vitro студиите покажале дека карведилолот е супстрат на протекувачкиот P-гликопротеински транспортер. Улогата на P-гликопротеинот во преносот на карведилол била исто така потврдена кај in vivo здрави субјекти.

### *Дистрибуција*

Карведилолот е високо лиофилен покажувајќи плазма-протеинска поврзаност од околу 95%. Волуменот на дистрибуција се движи помеѓу 1,5 и 2L/kg.

### *Метаболизам*

Кај луѓето карведилолот во најголем дел се метаболизира во црниот дроб преку оксидација и конјугација во различни метаболити кои се елиминираат главно во жолчката. Ентерохепаталната циркулација на матичната супстанција се докажала кај животни.

Деметилацијата и хидроксилацијата на фенолниот прстен продуцира 3 активни метаболити со блокирачка активност врз бета-адренергичните рецептори.

Според претклиничките студии, бета-блокирачката активност на метаболитот 4-хидроксифенол е околу 13 пати повисока во однос на карведилолот. Трите активни метаболити имаат слаба вазодилаторна активност, во споредба со карведилол. Кај луѓето концентрациите се 10 пати пониски отколку концентрацијата на матичната супстанција. Два од хидрокси-карбазолните метаболити се многу силни антиоксиданти, при што манифестираат 30 до 80 пати повисока активност отколку карведилолот.

Фармакокинетичките студии кај луѓе покажале дека оксидативниот метаболизам на карведилол е стереоселективен. Резултатите од in vitro студиите сугерираат дека различни цитохром P450 изоензими можно е да бидат вклучени во процесот на оксидација и на хидроксилација, вклучувајќи CYP2D6, CYP3A4, CYP2B1, CYP2C9, како и CYP1A2.

Студии кај здрави волонтери и кај пациенти покажале дека R-енантиомерот е предоминантно метаболизиран од CYP2D6. S-енантиомерот е главно метаболизиран од CYP2D6 и CYP2C9.

### *Генетски полимеризам*

Резултатите од клиничките фармакокинетски студии кај луѓе покажале дека CYP2D6



играат главна улога во метаболизмот на R и S-карведилолот. Како последица на тоа плазматските концентрации на R и S-карведилолот се покачени кај CYP2D6 бавните метаболизери. Важноста на CYP2D6 генотипот во фармакокинетиката на R и S-карведилолот била потврдена од фармакокинетски студии на одредена популација, додека други студии не ги потврдиле овие тврдења. Заклучено е дека генетскиот полимеризам на CYP2D6 може да биде со ограничено клиничко значење.

#### *Елиминација*

По единечна орална употреба на 50 mg карведилол, околу 60% се секретира во жолчката и се елиминира во фецесот во форма на метаболити во тек на 11 дена. По единечна орална доза само околу 16% се екскретираат во урината во форма на карведилол или неговите метаболити. Уринарната екскреција на непроменетиот лек претставува помалку од 2%. По интравенозна инфузија на 12,5 mg кај здрави волонтери, плазматскиот клиренс на карведилол достигнува околу 600 mL/min и полуживотот на елиминација од околу 2,5 часа. Полуживотот на елиминација на 50 mg во форма на капсули следено кај истите индивидуи било 6,5 часа, што одговара на полуживотот на апсорпција на капсулата. По орална примена вкупниот клиренс на S-карведилол е приближно двапати поголем од тој на R-карведилол.

#### *Фармакокинетика во посебни популации*

##### *Оштетување на бубрежната функција*

AUC, елиминацискиот полуживот и максималните плазматски концентрации не се менуваат сигнификантно кај хипертензивни пациенти со оштетување на бубрежната функција. Бубрежната екскреција е намалена за непроменетиот карведилол кај пациенти со оштетување на бубрежната функција. Сепак, промените во фармакокинетските параметри се умерени.

Карведилолот не се елиминира преку дијализа бидејќи не ја поминува мембраната, најверојатно поради големото врзување за плазматските протеини.

##### *Оштетување на црнодробната функција*

Видете во деловите 4.3 и 4.4.

##### *Стари лица*

Возраста нема значајно дејство врз фармакокинетиката на карведилол кај пациентите со хипертензија.

*Срцева слабост:* Во студија со 24 јапонски пациенти со срцева слабост клиренсот на R и S-карведилол бил значително помал отколку што претходно било проценето кај здрави волонтери. Овие резултати сугерираат дека фармакокинетиката на R и S-карведилол е значајно алтерирана од срцевата слабост кај јапонските пациенти.

*Деца:* Истражувањето кај педијатриската популација покажало дека клиренсот според тежината е значајно поголем кај оваа популација споредено со возрасните.

### **5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ**

Во студии за карциногеност кај стаорци и кај глупци каде што се употребувани дози до 75 mg/kg/ден и 200 mg/kg/ден, поединечно (38 до 100 пати повисоки од максималните препорачани дози), карведилол не покажал карциногени ефекти.

Во *in vitro* и во *in vivo* студии спроведени кај цицачи и кај други животински видови, карведилолот не покажал мутагени ефекти.



Давање карведилол во токсични дози кај женски стаорци ( $\geq 200$  mg/kg,  $\geq 100$  пати повисока од максималната препорачана доза) ја заседала фертилноста (не толку често парење, понизок број на жолти тела (corpora lutea) и имплантирања на оплодени јајце клетки).

Студиите спроведени кај животни не откриле дека карведилол има какви било тератогени ефекти. Дози  $>60$  mg/kg ( $>30$  пати повисоки од максималните препорачани дози) предизвикале одложување на растот и на физичкиот развој на потомството. Забележана е ембриотоксичност (зголемен постимплантационен морталитет), но не се појавиле малформации за дози од 200 mg/kg кај стаорци и 75 mg/kg кај зајци (38 до 100 пати поголеми од максималните препорачани дози).

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1 Листа на ексципиенти:

- сахароза (содржи до 5% пченкарен скроб);
- лактоза монохидрат;
- повидон;
- колоиден силициум диоксид, безводен;
- кросповидон;
- магнезиум стеарат.

### 6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.

### 6.3 Рок на траење

Две (2) години.

### 6.4 Специјални мерки за чување

Лекот треба да се чува на температура под 30 °C

Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

### 6.5 Изглед и содржина на пакувањето

Таблетите се спакувани во бел непрозирен блистер (PVC/PVdC /ALU/PVdC фолија). Секој блистер содржи 10 таблети.

Кутијата содржи 30 таблети (3 блистери со 10 таблети) и упатство за корисникот.

### 6.6 Посебни мерки на претпазливост за употреба и ракување

Нема посебни барања.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

## 7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје

бул. Александар Македонски бр.12

1000 Скопје, Република Северна Македонија

тел.: + 389 2 31 04 000

факс: +389 2 31 04 021

[www.alkaloid.com.mk](http://www.alkaloid.com.mk)



8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ
9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА / ОВНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА
10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари, 2022 г.



