

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИННИТЕ НА ЛЕКОТ

CARVETREND / КАРВЕТРЕНД
3,125 mg; 6,25 mg; 12,5 mg; 25 mg таблети
Carvedilol

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

CARVETREND/КАРВЕТРЕНД 3,125 mg таблета
CARVETREND/КАРВЕТРЕНД 6,25 mg таблета
CARVETREND/КАРВЕТРЕНД 12,5 mg таблета
CARVETREND/КАРВЕТРЕНД 25 mg таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 3,125 mg; 6,25 mg; 12,5 mg или 25 mg карведилол.

Една Карветренд таблета 3,125 mg содржи 16,770 mg лактоза хидрат.

Една Карветренд таблета 6,25 mg содржи 33,54 mg лактоза хидрат.

Една Карветренд таблета 12,5 mg содржи 67,08 mg лактоза хидрат.

Една Карветренд таблета 25 mg содржи 134,16 mg лактоза хидрат.

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета

Карветренд 3,125 mg таблетите се бели до скоро бели, округли, биконвексни таблети со втисната ознака CA3 од едната страна.

Карветренд 6,25 mg таблетите се бели до скоро бели, округли, биконвексни таблети со втисната ознака CA6 од едната страна.

Карветренд 12,5 mg таблетите се бели до скоро бели, округли, биконвексни таблети со втисната ознака CA12 од едната страна.

Карветренд 25 mg таблетите се бели до скоро бели, округли, биконвексни таблети со втисната ознака CA25 од едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Есенцијална хипертензија

Карведилол е примарно индициран за терапија на есенцијална



1

хипертензија. Може да се користи сам или во комбинација со други антихипертензиви (пр. блокатори на калциумовите канали и диуретици).

Коронарна срцева болест

Карведилол се покажал клинички ефикасен во терапија на коронарна срцева болест. Прелиминарните податоци покажуваат ефикасност и безбедност кај пациенти со нестабилна ангина пекторис и асимптоматска исхемија на миокардот.

Хронична срцева инсуфициенција

Карведилол е индициран за лекување на стабилна и симптоматска, блага, умерена и тешка хронична срцева инсуфициенција (NYHA II-IV) со исхемиска или неисхемиска етиологија во комбинација со стандардната терапија (која вклучува АКЕ инхибитори и диуретици со дигиталис или без него).

Нарушена функција на левата комора по акутен инфаркт на миокардот

Карведилол е индициран за долготрајно лекување по инфаркт на миокардот комплициран со нарушенa функција на левата комора (ежекциона фракција на левата комора (LVEF) $\leq 40\%$ или индекс на подвижност на сидот $\leq 1,3$), во комбинација со АКЕ инхибитори и друга терапија која се препорачува за лекување на пациенти после инфаркт на миокардот.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Начин на употреба

Таблетите треба да се земаат со доволно течност.

Времетраење на терапијата

Терапијата со карвидилол е долготрајна. Лекувањето не треба нагло да се прекинува, туку дозата на лекот треба постепено да се намалува во неделни интервали. Тоа е особено важно во случаите кај пациенти со истовремена коронарна срцева болест.

Есенцијална хипертензија

Препорачаната почетна доза е 12,5 mg еднаш на ден во тек на првите два дена. Потоа се препорачува доза од 25 mg еднаш на ден. Ако е потребно дозата може да се зголемува во интервали од две недели се до препорачаната дневна максимална доза од 50 mg. Оваа доза може да се даде одеднаш (еднаш на ден) или да се подели во две поединечни дози од 25 mg (два пати на ден).

Коронарна срцева болест

Препорачана почетна доза за лекување е 12,5 mg два пати на ден во тек на првите два дена. Потоа, препорачаната доза е 25 mg два пати на ден. Ако е потребно, дозата може дополнително да се зголемува во интервали од барем две недели се до максималната препорачана дневна доза од 100 mg која се зема во поделени дози (две дози на ден).



Симптоматска стабилна хронична срцева инсуфициенција

Дозата треба да се прилагоди така да одговара на индивидуалните потреби на пациентот, а во текот на прилагодувањето на дозата потребна е внимателна контрола од страна на докторот.

Кај пациентите кои примаат диуретици и/или дигоксин и/или АКЕ инхибитори, дозирањето на овие други лекови мора да се стабилизира пред започнувањето на терапијата со карведилол.

Препорачаната почетна доза на карведилол е 3,125 mg, два пати на ден во текот на две недели.

Ако оваа доза добро се поднесува, потребно е постепено зголемување на дозата во интервали од не помалку од две недели, на 6,25 mg два пати на ден, по што следи 12,5 mg два пати на ден и потоа 25 mg два пати на ден. Дозата треба да се зголеми до највисокото ниво кое пациентот го поднесува.

Препорачаната максимална дневна доза кај сите пациенти со тешка хронична срцева инсуфициенција и кај пациенти со блага до умерена хронична срцева инсуфициенција и просечна телесна тежина помала од 85 kg е 25 mg дадена два пати на ден. Кај пациенти со блага до умерена хронична срцева инсуфициенција и телесна маса поголема од 85 kg, препорачаната максимална доза е 50 mg два пати на ден.

Пред секое зголемување на дозата докторот треба да утврди дали се јавуваат кај болниот симптоми на вазодилатација или влошување на срцевата инсуфициенција. Транзиторното влошување на срцевата инсуфициенција или ретенцијата на течности треба да се лекува со зголемени дози на диуретици. Повремено може да биде потребно намалување на дозата на карведилол или во ретки случаи, привремено прекинување на земањето на лекот.

Ако терапијата со карведилол се прекине на подолго од една недела, терапијата треба повторно да се започне со пониската доза (два пати на ден) и да се зголемува во согласност со горенаведените препораки за дозирање.

Ако терапијата со карведилол се прекине за период подолг од две недели, терапијата треба повторно да се отпочне со 3,125 mg два пати на ден, а потоа нагорно да се титрира во согласност со горенаведените препораки за дозирањето.

Симптомите на вазодилатација во почетокот може да се контролираат со намалување на дозата на диуретикот. Ако симптомите потраат, дозата на АКЕ инхибиторот може да се намали (ако болниот го користи), а после тоа, по потреба, и дозата на карведилол. Во такви околности, дозата на карведилол не смее да се зголемува се додека симптомите на влошување на срцевата инсуфициенција или вазодилатација не се стабилизираат.

Нарушена функција на левата комора после акутен инфаркт на миокардот

Дозата треба да се прилагоди према индивидуалните потреби, а во периодот на прилагодување на дозата потребна е внимателна контрола од страна на докторот.



Терапијата може да се започне во текот на хоспитализацијата или амбулантно кога пациентот е хемодинамски стабилен и кога ретенцијата на течностите е минимизирана.

Пред почетокот на терапијата со карведилол: хемодинамски стабилните пациенти мора да примаат АКЕ инхибитори во тек на најмалку 48 часа. При тоа, дозата на АКЕ инхибиторот мора да биде стабилна барем последните 24 часа. Во тој случај лекувањето со карведилол може да се започне во период од 3. до 21 дена по инфарктот на миокардот.

Прва доза на карведилол: препорачаната почетна доза изнесува 6,25 mg. Болните треба да останат под контрола на докторот барем 3 часа по почетната доза (видете дел 4.4).

Следни дози на карведилол: ако пациентот добро ја поднесе првата доза (т.е. пулс > 50 удари во минута, систолен притисок > 80 mmHg и без клинички знаци за неподносливост), дозата треба да се зголеми на 6,25 mg два пати на ден и да се одржува на тоа ниво 3 до 10 дена.

Ако пациентот во тој период развие знаци за неподносливост, а посебно брадикардија < 50 удари во минута, систолен притисок < 80 или ретенција на течности, дозата треба да се намали на 3,125 mg два пати на ден. Доколку пациентот не ја поднесува ниту оваа доза, терапијата треба да се прекине.

Доколку пациентот добро ја поднесува намалената доза, дозата треба после 3 до 10 дена повторно да се зголеми на 6,25 mg два пати на ден.

Понатамошно зголемување на дозата: ако пациентот добро ја поднесува дозата од 6,25 mg два пати на ден, дозата треба да се зголеми во интервали од 3 до 10 дена на 12,5 mg два пати на ден, а потоа на 25 mg два пати на ден. Доза на одржување е максималната доза која пациентот ја поднесува. Препорачаната максимална доза изнесува 25 mg два пати на ден , без оглед на телесната маса на пациентот.

Посебни упатства за дозирање

Пациенти со оштетена бубрежна функција

Према достапните фармакокинетски податоци за употреба на карведилол кај пациенти со различни степени на оштетување на бубрежната функција, (вклучувајќи и затајување на бубрезите), не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со умерено до тешко оштетена бубрежна функција.

Пациенти со оштетена функција на хепар

Карведилол е контраиндициран кај пациенти со клинички манифестна дисфункција на црниот дроб (видете дел 4.3).

Постари пациенти

Нема потреба од прилагодување на дозата кај постарите пациенти.

Педијатриска популација

Не е утврдена безбедност и ефикасност кај деца под 18 години.



4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Пречувствителност на активната супстанција или на било кој од ексципиенсите на лекот.

Нестабилна/декомпензирана срцева слабост, за која има потреба од интравенска инотропна поддршка.

Клинички манифестна хепатална дисфункција.

Како и со другите бета-блокатори:

Анамнеза за бронхоспазам или астма

Втор и трет степен на атриовентрикуларен (AV) блок на срцето, (освен во случаи кога е вграден трајно пејсмејкер)

Тешка брадикардија (< 50 отчукувања на срцето во минута)

Кардиоген шок

Синдром на болен синус (вклучувајќи синоатријален блок)

Тешка хипотензија (sistолен крвен притисок < 85 mmHg).

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Хронична конгестивна срцева слабост

Кај пациенти со конгестивна срцева слабост, за време на зголемување на дозите на карведилол може да се случи влошување на срцевата слабост или ретенција на течности. Доколку дојде до појава на вакви симптоми, треба да се зголеми дозата на диуретикот, а не треба да се зголемува дозата на карведилол се додека повторно не се постигне клиничка стабилност. Повремено, може да треба да се намали дозата на карведилол или во ретки случаи привремено да се прекине употребата на лекот. Ваквите епизоди не го спречуваат понатамошното успешно титрирање на карведилол.

Потребна е претпазливост при употреба на карведилол во комбинација со дигиталис гликозиди бидејќи и двата лека можат да ја забават А-V спроводливоста (види дел 4.5).

Ренална функција при конгестивна срцева слабост

При терапија со карведилол кај пациенти со хронична срцева слабост и со низок крвен притисок (sistолен крвен притисок < 100 mmHg), исхемична срцева болест и дифузна васкуларна болест и/или од претходно постоечка бубрежна инсуфициенција, забележано е реверзибилно влошување на бубрежната функција. Кај пациенти со конгестивна срцева слабост со овие ризик фактори, реналната функција треба да се следи во тек на зголемување на дозата на Карветренд и доколку се појави влошување на реналната инсуфициенција лекот треба да се прекине или да се намали дозата.



Хронична опструктивна белодробна болест

Кај пациентите со хронична опструктивна болест на белите дробови со бронхоспастична компонента, а кои не земаат лекови ниту перорално ниту со инхалација, карведилол треба со претпазливост да се употребува и само во оние случаи во кои потенцијалната корист е поголема од потенцијалниот ризик.

Кај пациентите со тенденција кон бронхоспазам може да се јави респираторен дистрес како резултат на можното зголемување на отпорот во дишните патишта. Пациентите треба внимателно да се следат при започнување на терапијата и при зголемување на дозата на карведилол, а дозата на карведилол треба да се намали ако се забележи било каков показател за бронхоспазам во текот на терапијата.

Дијабетес

Потребна е претпазливост при администрација на карведилол кај пациенти со дијабетес мелитус бидејќи може да биде поврзана со влошување на контролата на гликоза во крвта или со маскирање и атенуирање на раните знаци и симптоми на акутна хипогликемија. Кај пациентите со инсулин-зависен дијабетес, предност главно се дава на лекови кои претставуваат алтернатива на бета-блокатори. Затоа, потребно е редовно следење на глукозата во крвта кај дијабетичари кога се воведува во терапија лекот Карветренд или кога се зголемува дозата и во согласност со тоа треба да се прилагоди хипогликемиската терапија (види дел 4.5).

Периферна васкуларна болест и Raynaud-ов феномен

Потребна е претпазливост при употреба на карведилол кај пациенти со периферна васкуларна болест (на пример, Raynaud-ов феномен) бидејќи бета-блокаторите можат да ги предизвикаат или влошат симптомите на артериска инсуфициенција.

Тиреотоксикоза

Карведилолот може да ги прикрие симптомите на тиреотоксикоза.

Брадикардија

Карведилол може да провоцира брадикардија. Ако се намали пулсот на пациентот под 55 отчукувања во минута, треба да се намали дозата на карведилол.

Хиперсензитивност

Потребна е претпазливост при администрација на карведилол кај пациенти со историја на сериозни хиперсензитивни реакции и кај оние кои подлежат на терапија за десензибилизација бидејќи бета-блокаторите можат да ја зголемат и осетливоста на алергени и сериозноста на анафилактичните реакции.

Тешки несакани реакции на кожата

Во тек на лекување со карведилол забележани се многу ретки случаи на тешки несакани реакции како што се токсична епидермална некролиза (TEN) и Stevens-Johnson-ов синдром (SJS) (види дел 4.8). Лекувањето со карведилол треба трајно да се прекине кај пациенти кај кои се јавиле



тешки форми на кожни несакани реакции за кои постои веројатност дека биле предизвикани од употребата на карведилол.

Псоријаза

На пациентите со историја на псоријаза асоцирана со терапија со некој бета-блокатор, карведилол може да им се даде само по внимателна проценка на односот ризик-корист.

Интеракција со други лекови

Постојат низа важни фармакокинетски и фармакодинамски интеракции со други лекови (на пр. дигоксин, циклоспорин, рифампицин, анестетици, антиаритмици. Види дел 4.5).

Феохромоцитом

Кај пациентите со феохромоцитом, пред употребата на некој бета-блокатор треба да се започне терапија со некој алфа-блокатор. Иако карведилол има и алфа и бета-блокаторни фармаколошки својства, нема искуство за употребата на карведилол при оваа состојба. Според тоа, потребна е претпазливост при администрација на карведилол кај пациенти за кои постои сомнеж дека имаат феохромоцитом.

Принцметал (варијант) ангина

Лековите со неселективно бета-блокаторно дејство можат да предизвикаат градна болка кај пациентите со Принцметал (варијант) ангина. Не постои клиничко искуство за употреба на карведилол кај овие пациенти иако алфа-блокаторното дејство на карведилол може да ги превенира овие симптоми. Сепак, потребна е претпазливост при администрација на карведилол кај пациенти за кои постои сомнеж дека имаат Принцметалова ангина.

Контактни леќи

На пациентите кои носат контактни леќи треба да им се каже дека е можна намалена лакримација.

Прекинување на терапија

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

Лактоза

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост на галактоза, Lapp лактаза дефициенција, гликозагалактозна малапсорција, не треба да го земаат овој лек.

Не е покажано дека употребата на карведилол кај пациенти со симптоматска конгестивна срцева слабост го намалува морталитетот.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Фармакокинетски интеракции

Ефекти на карведилол врз фармакокинетиката на други лекови



Карведилол е супстрат како и инхибитор на П-гликопротеините. Поради тоа, биорасположивоста на лековите кои ги пренесува П-гликопротеинот може да се зголеми кога се употребуваат истовремено со карведилол. Додатно, индукторите или инхибиторите на П-гликопротеинот може да ја променат биорасположивоста на карведилол.

Инхибиторите, како и индукторите на изоензимите CYP2D6 и CYP2C9 можат стереоселективно да го променат системскиот и/или пресистемскиот метаболизам на карведилол и така да доведат до зголемување или намалување на концентрациите на R и S-карведилол во плазмата (видете дел 5.2). Примери за ваква појава регистрирани кај пациенти или здрави испитаници се наведени во продолжението, но листата не е комплетна.

Дигоксин: Во одредени студии кај здрави особи и пациенти со срцева инсуфициенција покажана е зголемена изложеност на дигоксин до 20%. Значително поголемо дејство е забележано кај машки пациенти во однос на женските пациенти. Затоа се препорачува следење на нивото на дигоксин во тек на воведување, прилагодување на дозата или прекин на лечењето со карведилол (види дел 4.4). Карведилол немал дејство врз дигоксин администриран интравенски.

Циклоспорин: Две студии изведени кај пациенти со извршена трансплантирања на бубрег или срце кои перорално примале циклоспорин покажале зголемување на концентрациите на циклоспорин во плазмата по започнување на терапија со карведилол. Изгледа дека карведилол ја зголемува изложеноста на циклоспорин применет по перорален пат за околу 10-20%. За да се задржи концентрацијата на циклоспорин во терапевтскиот ранг, кај овие пациенти, потребно е дозата на циклоспорин да се намали за околу 10-20%. Не е познат механизмот на интеракција, но може да има влијание врз инхибицијата на интестиналниот П - гликопротеин.

Како резултат на широка интериндивидуална варијабилност во нивото на циклоспорин се препорачува внимателно следење на концентрациите на циклоспорин по започнување на терапија со карведилол и дозата на циклоспорин соодветно да се прилагоди. Во случаи на интравенско администрирање на циклоспорин, не се очекува интеракција со карведилол.

Дејство на други лекови врз фармакокинетиката на карведилол

Рифампицин: Во испитувањето кое е спроведено кај 12 здрави испитаници, примената на рифампицин го намалила плазматското ниво на карведилол за околу 60% и бил забележано намалување на систолниот крвен притисок. Механизмот на оваа интеракција не е познат но можно е да биде поврзан со индукција на интестиналниот П-гликопротеин од рифампицин. Потребно е внимателно следење на бета-блокаторската активност кај пациенти кои истовремено примиат карведилол и рифампицин.



Амиодарон: In-vitro студија изведена со хумани хепатални микрозоми покажала дека амиодарон и десетиламиодарон ја инхибираат оксидацијата на R и S-карведилол. Концентрација на R- и S-карведилол била значително зголемена за 2,2 пати кај пациенти со срцева слабост кои истовремено примале терапија со карведилол и амиодарон во споредба со пациенти кои примале карведилол како монотерапија. Ефектот на S-карведилол се препишува на десетиламиодарон, метаболит на амиодарон, кој е силен инхибитор на CYP2C9. Се препорачува следење на бета-блокаторската активност кај пациенти лекувани со комбинација на карведилол и амиодарон.

Флуоксетин и пароксетин: Во рандомизирано, вкрстено испитување во кое биле вклучени 10 пациенти со срцева инсуфициенција, истовремената употреба на флуоксетин, јак инхибитор на изоензимот CYP2D6, резултирала со стереоселективна инхибиција на метаболизмот на карведилол и просечно зголемување од 77% на вредностите на AUC (површината под крива) на R(+) енантиомерот и не статистички зголемување за 35% на S(-) енантиомер AUC во споредба со плацебо групата. Меѓутоа, не се регистрирани разлики во несаканите дејства, крвниот притисок ниту пулсот помеѓу тераписките групи. Ефектот на единечна доза на пароксетин, силен CYP2D6 инхибитор врз фармакокинетиката на карведилол била испитувана кај 12 здрави субјекти по еднократно перорално администрирана доза. И покрај значителното зголемување на степенот на експонираност на R и S-карведилол, кај овие здрави субјекти не се забележани клинички ефекти.

Фармакодинамски интеракции

Инсулин и перорални хипогликемици: Лековите со бета-блокаторно дејство можат да го зголемат ефектот за намалување на шеќерот во крвта на инсулинот и на пероралните хипогликемици. Знаци на хипогликемија можат да бидат прикриени или атенуирани (особено тахикардијата). Кај пациентите кои земаат инсулин или перорални хипогликемици, се препорачува редовно следење на глукозата во крвта (види дел 4.4).

Лекови кои ги празнат депоата на катехоламини: Пациентите кои земаат лекови со бета блокаторно дејство и некој лек кој може да ги празни депоата на катехоламини (на пример, резерпин и инхибитори на моноамино оксидаза), треба внимателно да се следат за можни знаци на хипотензија и/или тешка брадикардија.

Дигоксин: Истовремената употреба на бета блокатори и дигоксин може да резултира со додатно продолжување времето на атриовентрикуларната (AV) спроводливост (видете дел 4.4).

Недихидропиридински блокатори на калциумови канали или други антиаритмици:

Во комбинација со карведилол можно е зголемување на ризикот од пореметување на AV спроводливоста (види дел 4.4). Изолирани случаи на нарушувања во спроводливоста (ретко со компромитирана хемодинамика) се забележани кога карведилол е коадминистриран со дигитазем. Како и со другите агенси со бета-блокирачки карактеристики, доколку карведилол

се администрира перорално со не-дихидропиридински блокатори на калциумови канали од типот на верапамил или дилтиазем, амиодарон или други антиаритмици се препорачува следење на ЕКГ и крвниот притисок.

Клонидин: Истовремената администрација на клонидин со лекови кои имаат бета-блокаторно дејство може да ги потенцира ефектите на намалување на крвниот притисок и срцевиот ритам.

Кога треба да се прекине истовремената терапија со лековите со бета-блокаторно дејство и клонидин, прво треба бета-блокаторите да се повлечат од терапијата. Терапијата со клонидин може да се прекине неколку дена подоцна преку постепено намалување на дозите.

Антихипертензиви: Како што е случај со другите лекови со бета блокаторна активност, и карведилол може да го потенцира дејството на другите лекови кои се даваат истовремено, а кои имаат антихипертензивно дејство (пр. антагонисти на алфа1-рецептори) или кои имаат хипотензија како дел од профилот на несакани дејства.

Аnestетици: Потребен е внимателен мониторинг на виталните знаци во текот на анестезијата поради синергистичкото негативно инотропно дејство и хипертензивните ефекти на карведилол и анестетикот (видете дел 4.4).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs): Истовремената употреба на нестероидни антиинфламаторни лекови и бета адренергични блокатори може да резултира со зголемување на крвниот притисок и со намалување на контролата на крвниот притисок.

Бета агонистички бронходилататори: Некардиоселективните бета блокатори ги попречуваат бронходилататорните ефекти на бета агонистичките бронходилататори.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Нема соодветно клиничко искуство од примена на карведилол кај бремени жени.

Студиите на животни не се доволни за да се проценат дејствата врз бременоста, ембрионалниот /феталниот развој, породувањето и врз постнаталниот развој (види дел 5.3). Не е познат потенцијалниот ризик за лутето.

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

Бета-блокаторите ја намалуваат плаценталната перфузија што може да доведе до интраутерина фетална смрт и недоносеност и предвремено породување. Исто така, кај фетусот и новороденчето може да настанат несакани дејства (особено хипогликемија и брадикардија). Постои зголемен ризик за кардијални и пулмонарни компликации кај новороденчето во постнаталниот период. Студиите на животни не покажале докази за тератогеност на карведилол (види дел 5.3).



Доење

Студиите на животни покажале дека карведилол и/или неговите метаболити се излачуваат во мајчиното млеко кај стаорци. Не е познато дали карведилол се излачува во мајчиното млеко кај луѓето. Сепак, најголем број од бета-блокаторите, особено соединенија со липофилен карактер преминуваат во млекото кај луѓето иако во различна мера. Според тоа, не се препорачува доење за време на употребата на карведилол.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Не се спроведени студии за испитување на дејствата на карведилол врз способноста за возење или ракување со машини. Како и за другите лекови кои предизвикуваат промени во крвниот притисок, пациентите кои земаат карведилол треба да бидат предупредени да не возат или да управуваат со машини ако имаат вртоглавица или сродни симптоми.

Ова посебно се однесува на почетокот на терапијата или кога се менува терапијата како и при истовремена употреба со алкохол.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Следниве несакани дејства биле пријавени кога се администрирал карведилол: Категориите на зачестеност се следни:

Фреквенциите на јавување на несаканите десјтва се дефинирани на следниов начин:

- многу чести ($\geq 1/10$)
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)
- ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
- многу ретки ($< 1/10,000$)
- не е позната (не може да се процени од расположивите податоци)

Табела 1: Несакани дејства на лекот

Систем орган класа	Несакани дејства	Зачестеност
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Анемија	Често
	Тромбоцитопенија	Ретко
	Леукопенија	Многу ретко
Заболувања на срцето	Срцева слабост	Многу често
	Брадикардија	Често
	Хиперволемија	Често
	Преоптоварување со течности	Често
	Едем	Често
	Антиовентрикуларен блок	Помалку често
	Ангина пекторис	Помалку често
Нарушување очите	Оштетување на видот	Често
	Намалено солзеење (сувост на очите)	Често
	Иритација на очите	Често



Гастроинтестинални нарушувања	Гадење	Често
	Дијареа	Често
	Повраќање	Често
	Диспепсија	Често
	Болка во stomакот	Често
	Констипација	Помалку често
	Сува уста	Ретко
Општи нарушувања и состојби на местото на администрацирање	Астенија (замор)	Многу често
	Едем	Често
	Болка	Често
Хепатобилијарни нарушувања	Зголемено ниво на аланин аминострансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и гама глутамилтрансфераза (GGT)	Многу ретко
Нарушавања на имуниот систем	Пречувствителност (алергиски реакции)	Многу ретко
Инфекции инфекции	Пневмонија	Често
	Бронхитис	Често
	Инфекции на горните дишни патишта	Често
	Инфекција на уринарниот тракт	Често
Пореметувања на метаболизмот исхраната	Зголемување на телесна тежина	Често
	Хиперхолестеролемија	Често
	Отежната контрола на гликозата во крвта (хипергликемија, хипогликемија) кај пациенти со постоечки дијабет	Често
Нарушавања на мускулоскелетното и сврзно ткиво	Болка во екстремитетите	Често
Нарушавања на нервниот систем	Вртоглавица	Многу често
	Главоболка	Многу често
	Синкопа, пресинкопа	Често
	Парестезија	Помалку често
Психијатриски нарушувања	Депресија, депресивно расположение	Често
	Нарушување на сонот	Помалку често
Бубрежни и уринарни	Слабост на бубрезите и абнормалности во	Често

заболувања	функцијата на бубрезите кај пациенти со дифузно васкуларно заболување и/или постоечка бubreжна инсуфициенција	
	Нарушување на мокрењето	Ретко
	Уринарна инконтиненција кај жени	Многу ретко
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките	Еректилна дисфункција	Помалку често
Респираторни, торакални медијастинални пореметувања	Диспнеа	Често
	Белодробен едем	Често
	Астма кај предиспонирани пациенти	Често
	Назална конгестија, симптоми слични на грип	Ретко
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Реакции на кожата (пр. алергиски егзантем, дерматит, уртикарија, пруритус, кожни лезии слични на лишај), алопеција	Помалку често
Васкуларни пореметувања	Хипотензија	Многу често
	Ортостатска хипотензија	Често
	Пореметувања на периферната циркулација (ладни екстремитети, периферно васкуларно заболување, влошување на интермитентна клаудикација и Reynaud-ов феномен)	Често
	Хипертензија	Често

Опис на индивидуални несакани дејства

Зачестеноста на несаканите реакции не зависи од дозата, со исклучок на вртоглавица, абнормалности во видот и брадикардия. Симптомите како зашеметеност, синкопа, главоболка и астемија се вообичаено благи и настануваат на почетокот на терапијата.



Кај пациенти со конгестивна срцева слабост, влошување на срцевата слабост и ретенција на течности можат да настанат при зголемување на дозата на карведилол (видете дел 4.4).

Срцева слабост е често пријавувано несакано дејство и кај плацебо групата и кај пациентите третирани со карведилол (14,5% и 15,4%), соодветно, кај пациенти со лево вентрикуларна дисфункција по акутен миокарден инфаркт.

Реверзibilno влошување на бubreжната функција било забележано при терапија со карведилол кај пациенти со хронична срцева слабост со низок крвен притисок, исхемична срцева болест и дифузно васкуларно заболување и/или постоечка ренална инсуфицијација (види дел 4.4).

Следниве несакани дејства се забележани при употреба на карведилол во пост-маркетинг периодот. Поради тоа што овие податоци биле добиени од популација со непозната големина, не е секогаш можно со сигурност да се процени нивната зачестеност и/или да се потврди причинско-последична врска со употребата на лекот.

Како група на лекови, бета-адренергичните рецепторни блокатори можат да предизвикаат латентниот дијабетес да се манифестира, манифестиралиот дијабетес да се влоши и да се инхибира механизмот за регулација на нивото на гликоза во крвта.

Тешки несакани реакции на кожа (токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson синдром) (видете дел 4.4).

Карведилол може да предизвика уринарна инконтиненција кај жени која се повлекува по прекин на терапијата.

Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано пратење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријавват секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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 може да се јават тешка хипотензија, брадикардија, срцева слабост, кардиоген шок и срцев застој. Можат да настанат и респираторни проблеми, бронхоспазам, повраќање, нарушување на свеста и генерализирани конвулзии.



Терапија

Пациентите треба да се следат поради можност од појава на горе наведените знаци и симптоми и да се интервенира во согласност со проценката на лекарот кој ја води болеста и во согласност со стандарната практика за пациенти предозирани со бета-блокатори (пример атропин, трансвенозен пејсинг, глукагон, инхибитор на фосфодиестераза како амрион или милрион, бета-симпатомиметици).

Гастроична лаважа или индуцирано повраќање може да бидат корисни во првите неколку часа по ингестија.

Во случаи на тешко предозирање проследено со шок, мора да се продолжи со супорттивна терапија која овде е објаснета доволно долг период, т.е. додека пациентот не се стабилизира, бидејќи треба да се очекува пролонгирање на полуживотот на елиминација и редистрибуција на карведилол од подлабоките делови.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:

Блокатори на алфа и бета адренергичните рецептори.

АТС-код: C07AG02.

Карведилол е вазодилатирачки не-селективен бета-блокатор. Вазодилатацијата првенствено се пренесува преку антагонизмот на алфа₁ рецепторот.

Карведилол преку вазодилатацијата го намалува периферниот васкуларен отпор и по пат на бета блокада го супримира системот ренин-ангиотензин-алдостерон. Активноста на ренин во плазма е намалена, и ретко доаѓа до задржување на течности.

Некои од ограничувањата на традиционалните бета-блокатори не се исти како бета-блокаторите со вазодилатирачко дејство, како што е карведилол.

Карведилол нема интризична симпатомиметична активност, и слично на пропранолол, има стабилизирачко дејство на мем branата.

Клиничките испитувања на мем branата покажале дека рамнотежата меѓу вазодилатацијата и бета-блокаторите која се постигнува со карведилол доведува до следниве дејства.

- Кaj хипертензивни пациенти, намалувањето на крвниот притисок не е поврзано со истовремено зголемување на вкупниот периферен отпор, коj што e забележан каj бета-блокаторите. Пулсот e благо намален. Се одржува протокот на крвта чрез бубрезите и бubreжната функција. Исто така се одржува и периферниот проток, така да ретко доаѓа до појава на ладни екстремитети (коj инаку често се јавуваат каj лековите со бета-блокаторска активност).

- Кај пациентите со дисфункција на левата комора или хронична срцева слабост, карведилол покажал позитивно дејство на хемодинамиката и подобрување на лево вентрикуларната ејекционата фракција и големина.

Клиничка ефикасност

Ренални оштетувања

Неколку отворени студии покажале дека карведилол е ефикасен лек кај пациенти со ренална хипертензија. Истото важи и за пациенти со хронична бубрежна слабост или пациенти кои се на хемодијализа или пациенти по трансплантирања на бубрег. Карведилол предизвикува постепено намалување на крвниот притисок и во деновите кога се врши дијализа и во деновите кога нема дијализа, а ефектите на снижување на крвниот притисок се споредливи со ефектите кај пациенти со нормална функција на бубрезите.

Врз основа на резултатите добиени од споредбени испитувања кај пациенти на хемодијализа, заклучено е дека карведилол е поефикасен од блокаторите на калциумови канали и подобро се толерира.

Карведилол го намалува морбидитетот и морталитетот кај пациенти на дијализа со дилатирана кардиомиопатија. Мета-анализи од плацебо-контролирани клинички испитувања кои вклучуваат голем број на пациенти (>4000) со блага до умерена хронична болест на бубрезите зборуваат во прилот на употреба на карведилол кај пациенти со дисфункција на лева комора со или без симптоматска слабост на срцето со цел намалување на смртноста од било која причина како и несаканите реакции поврзани со инсуфицијацијата на срцето.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

По перорално администрацирање на карведилол во облик на капсули од 25 mg на здрави лица, истиот се апсорбира брзо со максимална концентрација во плазмата C_{max} од 21 mg/L постигната по околу 1,5 час (t_{max}). Вредностите на C_{max} се во линеарна зависност од дозата. По перорално администрацирање, карведилол е подложен на обемен првичен метаболизам кој резултира со апсолутна биорасположливост од околу 25% кај здрави машки лица. Карведилол е рацемат и неговиот S-(+)-енантиомер изгледа како метаболизира побрзо од R-(+) енантиомерот, покажувајќи апсолутна орална биорасположливост од 15% во споредба со 31% во корист на R-(+) енантиомерот. Максималните концентрации на R-карведилол во плазмата се приближно два пати повисоки од оние на S-карведилол.

Ин витро студиите покажале дека карведилол е супстрат на efflux транспортер P-гликопротеин. Улогата на P-гликопротеинот во биорасположливоста на карведилол била потврдена и во ин виво студии кај здрави лица. Храната не ја афектира биорасположливоста или максималната серумска концентрација иако времето да се постигне максимална серумска концентрација е одложено.



Дистрибуција

Карведилол е изразито липофилно соединение кое приближно 95% се врзува за плазматските протеини. Волуменот на дистрибуција изнесува околу 1,5-2 l/kg.

Метаболизам

Кај луѓето, карведилол интензивно се метаболизира во црниот дроб по пат на оксидација и конјугација во различни метаболити кои се елиминираат главно преку жолчката. Ентерохепаталната циркулација на испитуваната супстанца е прикажана кај животни.

Фармакокинетичките студии кај луѓето покажале дека оксидативниот метаболизам на карведилол е стереоселективен. Резултатите од една ин витро студија укажуваат на тоа дека во процесот на оксидација и хидроксилирање можеби се вклучени различни цитохром P450 изоензими вклучувајќи ги CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 како и CYP1A2.

Студиите изведени кај здрави доброволци и кај пациенти покажале дека R-енантиомерот е предоминантно метаболизиран со CYP2D6. S-енантиомерот во најголем дел е метаболизиран со CYP2D6 и CYP2C9.

Генетски полиморфизам

Резултатите од клинички студии во фармакокинетика спроведени врз луѓе покажале дека CYP2D6 игра најважна улога во метаболизмот на R и S карведилол. Како последица, плазма концентрациите на R и S карведилол се зголемуваат кај бавни CYP2D6 метаболизери. Важноста на CYP2D6 генотипот во фармакокинетиката на R и S карведилол била потврдена во популациони студии на фармакокинетиката, додека други студии не го потврдиле ова гледиште. Заклучено е дека CYP2D6 генетски полиморфизам може да има ограничено клиничко значење.

Елиминација

По еднократна перорално администрирана доза на карведилол од 50mg, околу 60% се секреирани во жолчката и се елиминирани со фецесот во облик на метаболити во рок од 11 дена. По еднократна перорална доза, само околу 16% се екскреирани преку урината во облик на карведилол или негови метаболити. Уринарната екскреција на непроменет лек изнесува помалку од 2%. По интравенска инфузија во доза од 12,5 mg кај здрави доброволци, клиренсот на карведилол од плазмата постигнува околу 600 ml/минута и полуживотот на елиминација околу 2,5 часа. Полуживотот на елиминација на капсула од 50 mg утврден кај истите индивиду изнесувал 6,5 часа што реално кореспондира со полу-животот на апсорпција од капсулата. По перорално администрирање, вклупниот телесен клиренс на S-карведилол е приближно два пати поголем од оној на R-карведилол.

Специјални популации

Пациенти со оштетена бубрежна функција

Бидејќи карведилол примарно се екскреира преку фецесот, не веројатна сигнификантна акомулација кај пациенти со ренални оштетувања.

Пациенти со оштетена хепатална функција



Во студија со пациенти со циротични хепатални болести, биорасположливоста на карведилол била четири пати поголема и концентрацијата во плазмата била пет пати повисока од истата кај здрави испитаници.

Пациенти со срцева слабост

Во студија кај 24 пациенти (Јапонци) со срцева инсуфициенција, клиренсот на R- и S-карведилол бил значајно помал, во однос на оној проценет кај здрави доброволци. Овие резултати покажале дека на фармакокинетиката на R- и S- карведилол значајно влијае срцевата инсуфициенција кај пациентите од Јапонија.

Постари пациенти

Возраста нема статистички значаен ефект на фармакокинетиката на карведилол кај пациенти со зголемен крвен притисок.

Деца

Истражувањата кај деца покажале дека тежински прилагодениот клиренс е значително поголем кај деца во споредба со возрасни.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА

Нема податоци од студии изведени врз животни кои укажуваат дека карведилол има какви тератогени ефекти. Ембриотоксичноста била забележана само после големи дози кај зајци. Релевантноста на овие докази кај луѓето не е доволно докажана. Дополнително, студиите изведени врз животни покажале дека карведилол ја поминува плацентната бариера и затоа можните последици од алфа и бета блокади кај фетусот кај луѓето и новороденчињата треба исто така да се земе во предвид (види дел 4.6).

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

микрокристална целулоза; лактоза хидрат; хидроксипропилцелулоза; пченкарен скроб; талк; силициум диоксид, колоиден безводен; магнезиум стеарат.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

3 години

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ



Да се чува во оригиналното пакување.

Лекот да се чува на места недостапни за деца.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

- CARVETREND 3,125 mg таблети: 28 таблети во (PVC/PVDC//AI) блистер
- CARVETREND 6,25 mg таблети: 28 таблети во (PVC/PVDC//AI) блистер
- CARVETREND 12,5 mg таблети: 28 таблети во (PVC/PVDC//AI) блистер
- CARVETREND 25 mg таблети: 28 таблети во (PVC/PVDC//AI) блистер

6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ

Нема посебни барања

7.0 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
Ул.Никола Паралупунов бб 1000 Скопје Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

КАРВЕТРЕНД 3,125 mg таблети: 11-9941/3 од 11.04.2016

КАРВЕТРЕНД 6,25 mg таблети: 11-9942/2 од 11.04.2016

КАРВЕТРЕНД 12,5 mg таблети: 11-9943/2 од 11.04.2016

КАРВЕТРЕНД 25 mg таблети: 11-9944/2 од 11.04.2016

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

02.2011; 04.2016

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август 2018 година

