

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Кориол 3,125 mg таблети
Кориол 6,25 mg таблети
Кориол 12,5 mg таблети
Кориол 25 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

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

Екципиенси:

	Таблети од 3,125 mg	Таблети од 6,25 mg	Таблети од 12,5 mg	Таблети од 25 mg
Лактоза	71,61 mg	68,64 mg	137,28mg	80,75mg
Сахароза	5 mg	5 mg	10 mg	60 mg

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Таблети 3,125 mg: округли, благо биконвексни, бели по боја.

Таблети 6,25 mg: овални, благо биконвексни, бели по боја, означени со разделна линија од едната страна и обележани со “S2” од другата страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

Таблети 12,5 mg: овални, благо биконвексни, бели по боја, означени со разделна линија од едната страна и обележани со “S3” од другата страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

Таблети 25 mg: округли, благо биконвексни, бели по боја, означени со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- Терапија на хипертензија.
- Долготрајна терапија на стабилна ангина пекторис.
- Дополнителна терапија за третман на симптоматска конгестивна срцева слабост

4.2 Дозирање и начин на употреба

Таблетата треба да се земе со малку течност. Пациентите со конгестивна срцева слабост карведилол треба да го земат со храна, за да се намали стапката на апсорпција и да се спречи ризикот од ортостатските хипотензија.

Хипертензија

Се препорачува дозирање еднаш дневно. (Како самостојна терапија или во комбинација со други антихипертензивни лекови како диуретици)



Возрасни

Препорачаната почетна доза е 12.5 mg еднаш дневно, првите два дена. Потоа се препорачува доза од 25 mg еднаш дневно. И покрај тоа што оваа доза е соодветна за повеќето пациенти, доколку е потребно дозата може да се титрира до препорачаната максимална дневна доза од 50mg, еднаш дневно или поделено на две дози.

Титрирањето на дозата треба да се прави на интервал од најмалку две недели.

Постари пациенти

Почетната доза е 12.5 mg на ден. Ова обезбедува задоволителна контрола кај некои пациенти. Доколку одговорот на терапијата не е задоволителен, дозата може да се титрира до препорачаната максимална доза од 50 mg еднаш дневно или поделено на две дози.

Деца

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста кај деца (до 18 години).

Симптоматска конгестивна срцева слабост

Дозирањето мора да се титрира за индивидуални потреби и да се следи за време на зголемување на титрацијата.

За оние пациенти кои земаат диуретици и/или дигоксин и/или АКЕ инхибитори, дозирањето на овие други лекови треба да се стабилизира пред да се започне со терапијата со карведилол (како и срцевиот пулс > 50 bpm и систолен крвен притисок > 85 mm Hg).

Возрасни

Препорачана почетна доза на терапијата е 3,125 mg два пати дневно во период од две недели. Доколку оваа доза се толерира, дозата треба да се зголемува постепено, на интервали од најмалку две недели, до 6,25 mg два пати дневно, потоа 12,5 mg два пати дневно и на крај 25 mg два пати дневно. Дозата треба да се зголеми до најголемата доза која пациентот ја толерира. Препорачана максимална доза е 25 mg два пати дневно кај пациенти кои се со тежина до 85 kg и 50 mg два пати дневно кај пациенти кои се со тежина над 85 kg.

Пред секое следно покачување на дозата пациентите треба да се проценат од страна на лекар за симптомите на влошување на срцевата слабост или вазодилатација. Минливо влошување на срцевата слабост, вазодилатација или задршка на течности може да се третира со зголемување на дозата на диуретици или АКЕ инхибитори или со модифицирање или привремено исклучување на карведилол од терапијата. Под овие услови, дозата на карведилол не треба да се зголемува се додека симптомите на влошување на срцевата слабост или на вазодилатација не се стабилизираат.

Доколку карведилол се прекине во период повеќе од две недели, терапијата треба повторно да започне со доза од 3,125 mg два пати дневно и со нагорна титрација во согласност со горенаведените препораки.

Постари пациенти

Исто како и кај возрасни.

Деца

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста кај деца (до 18 години).

Стабилна ангина пекторис

Возрасни

Препорачана почетна доза на терапијата е 12,5mg два пати дневно во првите два дена. Потоа, препорачана доза е 25mg два пати дневно. Доколку е неопходно, дозата може да се титрира до 50 mg два пати дневно.

Титрирањето на дозата треба да се прави на интервал од најмалку две недели.



Постари

Препорачана максимална дневна доза е 50mg дадена во поделени дози.

Деца

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста кај деца (до 18 години).

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од екципиентите.
- Нестабилна срцева слабост или декомпензирана срцева слабост.
- Клинички манифестна хепатална дисфункција.
- AV срцев блок од 2 или 3 степен (освен ако е поставен пејсмејкер).
- Тешка брадикардија (< 50 отчукувања во минута).
- Sick sinus синдром (вклучувајќи сино-атријален блок).
- Тешка хипотензија (систолен крвен притисок < 85 mmHg).
- Кардиоген шок.
- Хронична обструктивна белодробна болест со бронхоспазам или астма.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Хронична конгестивна срцева слабост

Кај пациенти со конгестивна срцева слабост, при зголемување на дозата на карведилол може да настане влошување на срцевата слабост или ретенција на течности. Доколку се појават вакви симптоми, треба да се зголеми дозата на диуретикот и дозата на карведилол не треба да се зголемува се додека не се воспостави клиничка стабилност. Повремено, може да има потреба од намалување на дозата на карведилол или во ретки случаи привремен прекин на терапијата. Ваквите епизоди не спречуваат последователно успешно титрирање на карведилолот.

Потребна е претпазливост при употреба на карведилолот во комбинација со гликозиди на дигиталис затоа што и двата лека можат да ја успорат A-V спроводливоста.

Пациенти кои имаат тешка срцева слабост и се постари, имаат низок крвен притисок, намален волумен на течности и електролити треба да се следаат на почеток на третманот заради ризик од хипотензија.

Ренална функција при конгестивна срцева слабост

Реверзибилно влошување на реналната функција беше забележано при терапија со карведилол кај пациенти со хронична срцева слабост со низок крвен притисок (систолен крвен притисок < 100 mmHg), исхемична срцева болест и дифузна васкуларна болест и/или постоечка ренална инсуфициенција. Кај пациенти со срцева слабост со зголемени ризик фактори, треба да се води грижа за реналната функција при титрирање на дозата на лекот. Ако настане поголемо оштетување на реналната функција, дозата на лекот треба да се намали или третманот со карведилол треба да се прекине.

Лево вентрикуларна дисфункција по акутен миокарден инфаркт

Пред започнување на терапијата со карведилол, пациентите со лево вентрикуларна дисфункција по акутен миокарден инфаркт мора да бидат хемодинамски стабилни и да примале АКЕ инхибитор барем во последните 48 часа и дозата на АКЕ инхибиторот треба да биде стабилна најмалку во последните 24 часа.

AV блок од прв степен

Заради неговото негативно инотропно дејство, карведилол треба да се администрира со претпазливост кај пациенти со срцев блок од прв степен.

Хронична обструктивна пулмонална болест



Потребна е претпазливост при употреба на карведилол кај пациенти со хронична опструктивна пулмонална болест (COPD) со бронхоспастична компонента кои не примаат лекови перорално или по пат на инхалација и треба да се употребува само кога потенцијалната корист го надминува можниот ризик.

Кај пациентите со склоност кон бронхоспазам, како резултат на можното зголемување на отпорот на дишните патишта може да се појави респираторен дистрес. Кога кај овие пациенти се препишува карведилол, тие треба внимателно да се следат за време на почетокот на терапијата и при зголемување на дозата на карведилол и доколку се појави бронхијална опструкција за време на терапијата дозата на карведилол треба да се намали.

Дијабетес

Потребно е внимание при администрација на карведилол кај пациенти со дијабетес мелитус затоа што раните знаци на акутна хипогликемија може да бидат маскирани или ублажени. Кај пациенти со дијабетес и со срцева слабост, употребата на карведилол може да биде поврзана со влошување на контролата на глукоза во крвта. Регуларното мерење на глукоза во крвта како и прилагодување на дозата на антидијабетните лекови е многу важно.

Периферна васкуларна болест

Потребна е претпазливост при употреба на карведилол кај пациенти со периферна васкуларна болест затоа што бета-блокаторите можат да ги забрзаат или влошат симптомите на артериска инсуфициенција.

Raynaud феномен

Потребна е претпазливост при употреба на карведилол кај пациенти со нарушувања на периферната циркулација (како Raynaud феномен) затоа што можно е влошување на симптомите.

Тиротоксикоза

Карведилол може да ги прикрие симптомите на тиротоксикоза.

Анестезија и голем оперативен зафат

Потребна е претпазливост кај пациенти кои подлежат на општа операција поради можните синергистични негативни инотропни дејства на карведилол и анестетиците.

Брадикардија

Карведилолот може да предизвика брадикардија. Доколку пулсот на пациентот се намали на помалку од 55 отчукувања во минута, дозата на карведилол треба да се намали.

Хиперсензитивност

Потребно е внимание при администрација на карведилол кај пациенти со историја на сериозни хиперсензитивни реакции и кај оние на терапија за десензитизација затоа што бета-блокаторите можат да ја зголемат осетливоста на алергени и сериозноста на анафилактичните реакции.

Тешки кожни реакции

Многу ретки случаи на тешки кожни реакции, како токсична епидермална некролиза (TEN) и Stevens-Johnson синдром (SJS) биле пријавени при терапија со карведилол. (дел 4.8)

Псоријаза

Кај пациенти со историја на псоријаза асоцирана со терапија со бета-блокатор, карведилол треба да се дава само по проценка на односот ризик-корист.

Истовремена употреба на блокатори на калциумови канали

Потребно е внимателно следење на ЕКГ и крвниот притисок кај пациенти кои примаат истовремена терапија со блокатори на калциумови канали како што се верапамил или дилтиазем или други антиаритмици, особено амиодарон. Интравенската примена на верапамил кај пациенти



кои се на терапија со бета блокатори може да доведе до тешка хипотензија и атрио-вентрикуларен блок.

Феохромоцитом

Кај пациентите со феохромоцитом, треба да се започне терапија со алфа-блокатор пред да се употреби некој од бета-блокаторите. Иако карведилолот има и алфа-блокаторно и бета-блокаторно фармаколошко дејство, нема искуство за употреба на карведилол при оваа состојба. Затоа, потребна е претпазливост при администрација на карведилол кај пациенти за кои постои сомнеж дека имаат феохромоцитом.

Принцметалова варијантна ангина

Лековите со неселективно бета-блокаторно дејство може да предизвикаат градна болка кај пациентите со Принцметалова варијантна ангина. Нема клиничко искуство за употреба на карведилол кај овие пациенти иако алфа-блокаторното дејство на карведилолот може да ги спречи ваквите симптоми. Сепак, потребна е претпазливост при администрација на карведилол кај пациенти за кои постои сомнеж дека имаат Принцметалова варијантна ангина.

Метаболна ацидоза

Карведилол треба да се користи со претпазливост кај пациенти кои имаат метаболна ацидоза.

Контактни леќи

На лицата кои носат контактни леќи треба да им се каже дека е можно намалено лачење на солзи.

Синдром на повлекување од терапија

Терапијата со карведилол не треба одеднаш да се прекинува, особено кај пациентите со исхемична срцева болест. Терапијата со карведилол треба постепено да се прекинува (во период од 2 недели).

Слаби метаболизери на дебрисокин

Пациенти кои се слаби метаболизери на дебрисокин, треба да се мониторираат при започнување со терапијата.

Посебни информации за некои од помошните супстанции

Таблетите Кориол содржат сахароза и лактоза. Пациентите со ретки наследни болести на интолеранција на фруктоза или галактоза, Lapp лактаза дефициенција, глукозно-галактозна малапсорпција или дефициенција на сахараза-изомалтаза, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Фармакокинетски интеракции

Карведилолот е супстрат, како и инхибитор на Р-гликопротеинот. Затоа, биорасположивоста на лековите кои се транспортираат преку Р-гликопротеинот може да се зголеми при истовремена администрација на карведилол. Дополнително на тоа, индукторите или инхибиторите на Р-гликопротеин може да ја модифицираат биорасположивоста на карведилол.

Инхибиторите, како и индукторите на CYP2D6 и CYP2C9 може да го модифицираат системскиот и/или пресистемскиот метаболизам на карведилолот стереоселективно, што води до зголемени или намалени концентрации на R и S-карведилол во плазмата. Некои примери забележани кај пациенти или кај здрави лица се наведени подолу, но листата не е целосна.

Дигоксин: Концентрацијата на дигоксин во плазмата се зголемува за приближно 15% при истовремена администрација на дигоксин и карведилол. И двата лека ја инхибират AV спроводливоста. Се препорачува зголемено следење на нивото на дигоксин во крвта при започнување, прилагодување или прекин на терапијата со карведилол (погледнете во точка 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост).



Рифампицин: Во една студија кај 12 здрави лица, администрацијата на рифампицин го намали нивото на карведилол во плазмата за приближно 70%, веројатно преку индукција на Р-гликопротеин што води до намалување на интестиналната апсорпција на карведилол.

Циметидинот ја зголемува AUC вредноста за приближно 30%, но не предизвикува промени на C_{max} . Потребно е внимателно следење на пациентите кои примаат индуктори (како рифампицин) или инхибитори (како циметидин) на различни видови на оксидаза ензими при истовремена терапија со карведилол.

Сепак, врз основа на релативно слабото влијание на циметидин врз нивото на карведилол, веројатноста за некоја клинички значајна интеракција е минимална.

Циклоспорин: Две студии кај пациенти со трансплантација на бубрег и срце кои примаа перорално циклоспорин покажаа зголемување на концентрациите на циклоспорин во плазмата по започнување на терапијата со карведилол. Кај приближно 30% од пациентите, дозата на циклоспоринот мораше да биде намалена со цел да се одржи концентрацијата на циклоспоринот во рамките на терапевтскиот опсег, додека кај останатите не беше потребно прилагодување. Во просек, дозата на циклоспоринот мораше да биде намалена за приближно 20%. Поради големата варијабилност на концентрациите на циклоспорин помеѓу различни индивидуи, се препорачува внимателно следење на концентрацијата на циклоспорин по започнување на терапијата со карведилол и соодветно прилагодување на дозата на циклоспорин.

Амиодарон: Кај пациентите со срцева слабост, амиодаронот го намали клиренсот на S-карведилол веројатно преку инхибиција на CYP2C9. Просечната концентрација на R-карведилолот во плазмата не беше променета. Поради тоа, постои можен ризик за зголемена β -блокада предизвикана од покачување на концентрацијата на S-карведилол во плазмата.

Флуоксетин: Во една рандомизирана, вкрстена студија кај 10 пациенти со срцева слабост, истовремената администрација на флуоксетин, силен инхибитор на CYP2D6, резултираше со стереоселективна инхибиција на метаболизмот на карведилол со 77% зголемување на просечната AUC вредност на R(+) енантиомерот. Сепак, не беше забележана разлика во несаканите дејства, крвниот притисок или бројот на срцеви отчукувања помеѓу двете групи.

Пароксетин: повторливи дози на пароксетин, кој е јак инхибитор на CYP2D6, на фармакокинетиката на единечна доза на карведилол било проучена на 12 здрави доброволци. Изложеноста на R-карведилол се зголемило просечно за 150% а за S-карведилол просечно за 90% при истовремена употреба со пароксетин.

Фармакодинамски интеракции

Инсулин или перорални хипогликемици: Лековите со β -блокаторни својства може да го зголемат дејството на инсулин и на пероралните хипогликемици за намалување на шеќерот во крвта. Знаците на хипогликемија можат да бидат маскирани или ублажени (особено тахикардијата). Затоа, кај пациентите кои земаат инсулин или перорални хипогликемици, се препорачува редовно следење на глукозата во крвта.

Лекови кои го намалуваат нивото на катехоламинот: Потребно е внимателно следење на пациентите кои истовремено земаат лекови со β -блокаторни својства и некој лек кој може да го намали нивото на катехоламинот (како ресерпин и инхибитори на моноамино оксидаза), поради можна појава на знаци на хипотензија и/или тешка брадикардија.

Дигоксин: Комбинираната употреба на бета-блокатори и дигоксин може да доведе до адитивна пролонгација на атриовентрикуларното (AV) време на спроводливост.

Верапамил, дилтиазем, амиодарон или други антиаритмички: Во комбинација со карведилол можат да го зголемат ризикот за пореметувања на AV спроводливоста (погледнете во точка 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост).



Клонидин: Истовремената администрација на клонидин со лекови со бета-блокаторни својства може да ги потенцира дејствата на намалување на крвниот притисок и бројот на срцеви отчукувања. При прекин на истовремената терапија со лекови со бета-блокаторни својства и клонидин, бета-блокаторот треба прв да се прекине (постепено). Потоа, може да се прекине терапијата со клонидин преку постепено намалување на дозата (во тек на неколку дена).

Блокатори на калциумови канали: При истовремена администрација на карведилол и дилтиазем, беа забележани изолирани случаи на нарушување на спроводливоста (ретко со хемодинамски компромис). Како што е случај и со другите лекови со бета-блокаторно дејство, доколку карведилолот треба да се администрира перорално со блокатори на калциумови канали како што се верапамил или дилтиазем, се препорачува следење на ЕКГ и крвниот притисок (погледнете во точка 4.4).

Антихипертензивни: Како што е случај и со другите лекови со бета-блокаторно дејство, карведилолот може да го потенцира дејството на истовремено администрираните лекови кои имаат антихипертензивно дејство (како алфа₁-рецепторните антагонисти) или хипотензијата е дел од нивниот профил на несакани дејства.

Анестетици: За време на општа анестезија, потребно е посебно да се внимава на синергистичните негативни инотропни и хипотензивни дејства на карведилолот и анестетикот.

НСАИЛ: Истовремената употреба на нестероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ) и бета-адренергични блокатори може да доведе до зголемување на крвниот притисок и помала контрола на крвниот притисок.

Бета-агонистични бронходилататори: Некардиоселективните бета-блокатори се спротиставуваат на бронходилататорните дејства на бета-агонистичните бронходилататори. Се препорачува внимателно следење на пациентите.

4.6 Бременост и лактација

Бременост

Податоците за употребата на карведилол кај бремени жени се ограничени.

Студиите кај животни не се доволни за утврдување на дејствата врз бременоста, ембрионалниот/феталниот развој и постнаталниот развој (погледнете во точка 5.3). Не е познат потенцијалниот ризик за луѓето.

Лекот Кориол треба да се употребува за време на бременоста само кога е навистина неопходно и кога потенцијалната корист за мајката го оправдува можниот ризик за фетусот.

Бета-блокаторите ја намалуваат плаценталната перфузија што може да доведе до интраутерина фетална смрт и предвремено породување. Дополнително на тоа, може да се појават и несакани дејства (особено хипогликемија и брадикардија) кај фетусот и новороденчето. Постои зголемен ризик за кардијални и пулмонални компликации кај новороденчето во постнаталниот период. Студиите на животни не утврдија докази за тератогеност на карведилолот (погледнете во точка 5.3).

Лактација

Студиите на животни покажаа дека карведилолот или неговите метаболити се излачуваат во млекото. Не е познато дали карведилолот се излачува во мајчиното млеко кај луѓето. Затоа, не се препорачува доене за време на терапијата со Кориол.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не се спроведени студии за испитување на влијанието на лекот врз способноста за возење и ракување со машини.

Поради различните реакции кои се јавуваат кај поединечни пациенти (како зашеметеност, замор), може да се наруши нивната способност за возење, ракување со машини или изведба на



задачи за кои е потребно постојано внимание. Ова е од особено значење на почеток на терапијата или при зголемување на дозата, при промена на терапијата или доколку заедно со лекот Кориол истовремено се конзумира алкохол.

4.8 Несакани дејства

Заклучок за безбедносниот профил

Честотата на несаканите дејства не зависи од дозата, со исклучок на: вртоглавица, зашеметеност, абнормален вид и брадикардија.

Листа на несакани дејства

Ризикот за појава на несакани дејства поврзани со карведилол е сличен при сите индикации. Исклучоците се опишани на крајот на овој дел.

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со карведилол се класифицирани во следните групи по редослед на честота:

- 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 ($< 1/10.000$),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Инфекции и инфестации

- Чести: бронхитис, пневмонија, инфекции на горно-респираторниот тракт, инфекции на уринарниот тракт.

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

- Чести: анемија.
- Ретки: тромбоцитопенија.
- Многу ретки: леукопенија.

Нарушувања на имунолошкиот систем

- Многу ретки: хиперсензитивност (алергиска реакција).

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

- Чести: зголемување на телесната тежина, хиперхолестеролемија, нарушена контрола на глукозата во крвта (хипергликемија, хипогликемија) кај пациенти со претходно постоечки дијабетес.

Психијатриски нарушувања

- Чести: депресија, депресивно расположение.
- Помалку чести: нарушено спиење.

Нарушувања на нервниот систем

- Многу чести: зашеметеност, главоболка.
- Помалку чести: пресинкопа, синкопа, парестезија.

Нарушувања на очите

- Чести: нарушувања на видот, намалено солзење (суво око), иритација на очите.

Кардијални нарушувања

- Многу чести: срцева слабост.
- Чести: брадикардија, едем, хиперволемија, прекумерно задржување на течности.



- Помалку чести: атриовентрикуларен блок, ангина пекторис.

Васкуларни нарушувања

- Многу чести: хипотензија.
- Чести: ортостатска хипотензија, пореметувања во периферната циркулација (ладни екстремитети, периферна васкуларна болест, егзацербација на интермитентна клаудикација и Raynaud феномен).

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

- Чести: диспнеа, пулмонален едем, астма кај предиспонирани пациенти.
- Ретки: назална конгестија.

Гастроинтестинални нарушувања

- Чести: гадење, дијареа, повраќање, диспепсија, абдоминална болка.
- Ретки: Констипација
- Многу ретки: Сува уста

Хепатобилијарни нарушувања

- Многу ретки: покачување на аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и гама-глутамилтрансфераза (GGT).

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

- Помалку чести: кожни реакции (како алергиски егзантем, дерматитис, уртикарија, пруритус, псоријатични лезии и лезии слични на lichen-planus), алопеција.
- Многу ретки: тешки кожни несакани реакции (како Erythema multiforme, Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза).

Мускулно-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво

- Чести: болка во екстремитетите.

Ренални и уринарни нарушувања

- Чести: ренална слабост и абнормалности на реналната функција кај пациенти со дифузно васкуларно заболување и/или постоечка ренална инсуфициенција, нарушено уринирање.
- Многу ретки: уринарна инконтиненција кај жени.

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

- Помалку чести: еректилна дисфункција.

Оптички нарушувања и состојби на местото на администрација

- Многу чести: астенија (вклучувајќи замор).
- Чести: болка.

Опис на индивидуални несакани дејства

Несаканите дејства како што се: зашеметеност, главоболка и астенија вообичаено се благи и веројатно се појавуваат на почетокот на терапијата.

Кај пациентите со конгестивна срцева слабост, за време на зголемување на дозата на карведилол може да настане влошување на срцевата слабост и ретенција на течност (погледнете во точка 4.4).

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

Кај пациентите со хронична срцева слабост со низок крвен притисок, исхемична срцева болест и дифузно васкуларно заболување и/или постоечка ренална инсуфициенција, беше забележано реверзибилно влошување на реналната функција при терапија со карведилол (погледнете во точка 4.4).



Како група на лекови, бета-адренергичните рецепторни блокатори може да предизвикаат латентниот дијабетес да се манифестира, манифестираниот дијабетес да се влоши и да се инхибира механизмот на регулацијата на нивото на глукоза во крвта.

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

Пријавување на несакани реакции

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармакокигуланта 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

Предозирањето претежно може да предизвика хипотензија, брадикардија, срцева слабост, кардиоген шок и срцев арест. Исто така, може да настанат респираторни проблеми, бронхоспазам, повраќање, нарушување на свеста и генерализирани напади.

Третман

Дополнително на општиот супортивен третман, виталните параметри мора да се мониторираат и да се корегираат, ако е потребно, во услови на интензивна нега.

Доколку се појави тешка брадикардија, може да се даде атропин. Заради поддршка на вентрикуларната функција, се препорачува интравенско давање на глугагон или симпатомиметици (добутамин, исопреналин). Доколку е потребно позитивно инотропно дејство, треба да се земат во предвид инхибитори на фосфодиестеразата (PDE). Доколку во профилот на интоксикација доминира периферна вазодилатација, треба да се администрира норепинефрин или норадrenalин со внимателно следење на циркулацијата. Доколку се појави брадикардија резистентна на лекови, потребна е терапија со пејсмејкер.

При бронхоспазам, треба да се дадат бета-симпатомиметици (во облик на аеросоли или интравенски) или може да се администрира аминофиллин со бавно инјектирање или инфузија. Доколку се појават напади, се препорачува бавна интравенска инјекција на диазепам или клоназепам.

Во случаи на тешко предозирање со симптоми на шок, супортивниот третман како што е опишан погоре треба да се продолжи доволно долго време, односно додека не се стабилизира состојбата на пациентот, затоа што може да се очекува продолжен полу-живот на елиминација и редистрибуција на карведилолот од подлабоките регии во организмот. Карведилол се врзува многу за плазма протеините и не може да се елиминира со дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Алфа и бета блокатори, АТС код: C07AG02.

Карведилолот е вазодилаторен неселективен бета-блокатор. Има и антиоксидативни и антипролиферативни својства.

Активната супстанција, карведилол, е рацемат; енантиомерите се разликуваат во нивните дејства и метаболизмот. S (-) енантиомерот има алфа₁- и бета-адренорецепторна блокаторна активност, додека R (+) енантиомерот има само алфа₁- блокаторна активност. Преку кардио-неселективно блокирање на бета-адренорецепторите, го намалува артерискиот крвен притисок, срцевиот ритам и минутниот волумен. Карведилолот го намалува пулмоналниот артериски притисок и десниот атријален притисок. Преку блокирање на алфа₁-адренорецепторите, предизвикува периферна вазодилатација и го намалува системскиот васкуларен отпор. Поради овие дејства, го растеретува срцевиот мускул и превенира развој на ангина пекторис. Кај пациентите со срцева слабост, ја зголемува лево вентрикуларната ежекциона фракција и ги



подобрува симптомите на болеста. Слични дејства беа забележани кај пациенти со лево вентрикуларна дисфункција. Карведилолот нема интринзични симпатомиметски дејства и како и пропранололот, има стабилизирачки својства на мембраната. Плазма ренинската активност е намалена, а задршката на течности е ретка. Дејството врз крвниот притисок и работата на срцето е најизразено 1 до 2 часа по администрацијата.

Кај пациенти со хипертензија со здрави бубрези, карведилолот го намали реналниот васкуларен отпор. Нема значајни промени во гломеруларната филтрација, реналниот плазма проток и екскрецијата на електролити.

Периферниот крвен проток е одржан, па затоа ретко доаѓа до појава на ладни екстремитети кои често се забележуваат при третман со бета-блокатори.

По правило, карведилолот нема влијание врз нивото на липопротеини во серумот.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Карведилолот брзо и приближно целосно се апсорбира по перорално земање. Храната ја забавува стапката на апсорпција на лекот, но нема влијание врз биорасположивоста.

Дистрибуција

Карведилолот приближно целосно се врзува со плазма протеините. Волуменот на дистрибуција е приближно 2 l/kg. Концентрацијата во плазмата е пропорционална со земената доза.

Во просек, нивото на карведилолот во плазмата е 50% повисоко кај постарите пациенти.

Кај пациентите со цироза на црниот дроб, биорасположивоста на карведилолот беше четири пати поголема и максималното ниво во плазмата беше пет пати повисоко отколку кај здрави лица. Кај пациентите со нарушена функција на црниот дроб, биорасположивоста може да се зголеми до 80% поради намаленото дејство на прв премин.

Метаболизам

Само околу 30% од администрираниот карведилолот е биорасположив поради сигнификантен метаболизам на прв премин (претежно по пат на хепаталните ензими CYP2D6 и CYP2C9). Се создаваат три активни метаболити со бета-блокаторно дејство; еден од нив (4'-хидроксифенил дериват) има 13 пати посилено бета-блокаторно дејство од карведилолот. Во споредба со карведилолот, активните метаболити имаат слабо вазодилаторно дејство. Метаболизмот е стереоселективен; затоа, плазма нивото на R(+) карведилолот е 2 до 3 пати повисоко од она на S(-) карведилолот. Нивоата на активните метаболити во плазмата се приближно 10 пати пониски од оние на карведилолот.

Генски полиморфизам

Кај бавните метаболизери на CYP2D6 плазматските концентрации (AUC) на карведилолот биле двојно повисоки во споредба со брзите метаболизери на CYP2D6. Како и да е, достапните податоци укажуваат на тоа дека CYP2D6 генскиот полиморфизам имаа лимитирано клиничко значење при третман со карведилолот.

Елиминација

Полу-животот на елиминација за R(+) карведилолот се движи во опсег од 5 до 9 часа во споредба со 7 до 11 часа за S(-) карведилолот.

Карведилолот примарно се излучува во фецесот, затоа не настанува сигнификантна акумулација кај пациентите со ренални нарушувања. Кај пациенти со цироза на црн дроб, максималните плазма концентрации биле зголемени за 4.4 пати во споредба со здрави индивидуи.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Студиите за акутна токсичност покажаа ниска перорална токсичност на карведилолот: LD₅₀ вредностите беа повеќе од 2–8 g/kg кај глувците и стаорците и повеќе од 1 g/kg кај кучињата. По повторена администрација на карведилолот кај стаорци при дози од 200 mg/kg/дневно или



повисоки, беше забележана седација, намалено покачување на телесна тежина, солзење и птоза. Хистопатолошките испитувања покажаа дека црниот дроб е таргет орган на токсичното дејство. Беше утврдено дека NOEL за токсичност е 60 mg/kg/дневно (10 пати повеќе од максималната доза кај луѓето). Повторената перорална администрација на карведилол кај кучињата (250 mg/kg/дневно, 13 недели) предизвика намалена локомоторна активност, повраќање, саливација и птоза и донекаде ја намали телесната тежина, го зголеми нивото на калиум во серумот и тежината на црниот дроб (морфолошки промени не беа забележани).

Долготрајната администрација на карведилол кај машки и женски стаорци го намалува бројот на успешни спарувања, го продолжува времето на парење, го намалува бројот на жолти тела и бројот на имплантации и го зголемува ризикот за загуба на ембрионот по имплантација.

Карведилолот предизвикува токсичност кај гравидни стаорци, ја намалува тежина на фетусот и го зголемува бројот на фетуси со одложен скелетен развој. Не е ембриотоксичен и тератоген кај зајаци, но го зголемува ризикот за загуба на ембрионот по имплантација. Студиите кај стаорци покажаа дека карведилолот и/или неговите метаболити ја минуваат плаценталната бариера и се излучуваат во млекото; ја намалуваат родилната тежина, предизвикуваат одложен постнатален развој и го зголемуваат морталитетот.

Неколку *in vitro* и *in vivo* тестови покажаа дека карведилол нема мутагено дејство. При долго-трајните (2-годишни) студии кај глувци и стаорци не беа утврдени канцерогени дејства при дози 12 до 16 пати поголеми од максималната доза кај луѓето.

Дејства при неклиничките студии беа забележани само при изложувања за кои се смета дека доволно го надминуваат максималното изложување на луѓето што укажува на мала значајност за клиничката употреба.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

сахароза
лактоза монохидрат
повидон
колоидна безводна силика
кросповидон
магнезиум стеарат (E572)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години.

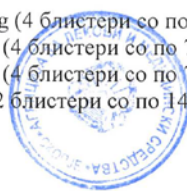
6.4 Начин на чување

Кориол таблети од 3,125 mg:
Не се потребни посебни услови за чување.

Кориол таблети од 6,25 mg, Кориол таблети од 12,5 mg, Кориол таблети од 25 mg:
Да се чуваат во оригиналното пакување.

6.5 Пакување

Блистер (А1 фолија, А1 фолија): 28 таблети од 3,125 mg (4 блистери со по 7 таблети), во кутија.
Блистер (А1 фолија, А1 фолија): 28 таблети од 6,25 mg (4 блистери со по 7 таблети), во кутија.
Блистер (А1 фолија, А1 фолија): 28 таблети од 12,5 mg (4 блистери со по 7 таблети), во кутија.
Блистер (А1 фолија, А1 фолија): 28 таблети од 25 mg (2 блистери со по 14 таблети), во кутија.



6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Кориол таблети 3,125 mg: 15-6451/14

Кориол таблети 6,25 mg:

Кориол таблети 12,5 mg:

Кориол таблети 25 mg:

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение:

Кориол таблети 3,125 mg: 29.11.2004

Кориол таблети 6,25 mg: 01.07.2002

Кориол таблети 12,5 mg: 01.07.2002

Кориол таблети 25 mg: 01.07.2002

Датум на последната обнова:

Кориол таблети 3,125 mg: 31.12.2014

Кориол таблети 6,25 mg:

Кориол таблети 12,5 mg:

Кориол таблети 25 mg:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2018

