

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ НА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ



[Handwritten signature] 1

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Dilatrend 6,25 mg таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 6,25 mg carvedilol.

Помошни супстанции: секоја таблета содржи содржи 51,80 mg лактоза монохидрат и 21,25 mg сахароза.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблети.

Таблетите се со светло жолта боја, округли биконвексни таблети, со билатерална вдлабната линија, означени со VM на едната страна и F1 на другата страна.

Таблетите може да се поделат на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Дополнителна терапија за лечење на симптоматска конгестивна срцева инсуфициенција со цел да се намали морбидитетот и да се подобри општата состојба на пациентот.

Третман на хипертензија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Таблетите треба да се проголтаат со течност. Пациентите со конгестивна срцева инсуфициенција (КСИ), треба да го земаат лекот Dilatrend со храна за да се забави брзината на ресорпција и да се намали појавата на ортостатски ефекти.

Симптоматска конгестивна срцева инсуфициенција

Дозата треба да се прилагодува според индивидуалната потреба, а текот на титрирање внимателно да се следи.

Кај пациентите кои примаат диуретици и/или дигоксин и/или АСЕ инхибитори, дозирањето на овие лекови треба да биде стабилизирано пред да се започне со терапија со Dilatrend.

Возрасни

Препорачана доза за почеток на терапијата е 3,125 mg два пати на ден во тек на две недели. Доколку пациентот ја толерира дозата, истата може да се зголеми, во интервали не помали од две недели, на 6,25 mg два пати на ден, потоа до 12,5 mg два пати на ден и потоа 25 mg два пати на ден. Дозите треба да се зголемат до највисокото ниво кое е толерирано од страна на пациентот. Максималната препорачана дневна доза е 25 mg два пати на ден за пациенти со

телесна тежина помала од 85 kg (185 lbs) и 50 mg два пати на ден кај пациенти со телесна тежина поголема од 85 mg.

Пред секое зголемување на дозата, пациентот треба да биде подложен на проценување од страна на лекар за да се утврдат евентуални симптоми на влошување на срцевата инсуфициенција или вазодилатација. Минливо влошување на срцевата инсуфициенција, вазодилатација или задржувањето на течности треба да се третира со зголемена доза на диуретици или ACE инхибитори или модификација или привремен прекин на терапијата со Dilatrend. Под овие околности, дозата на Dilatrend не треба да се зголемува се додека не се стабилизираат симптомите на влошување на срцевата инсуфициенција или вазодилатација.

Доколку прекилот на терапијата со Dilatrend трае подолго од две недели, терапијата треба повторно да се започне со доза од 3,125 mg два пати дневно и постепено да се зголемува во согласност со погоре опишаните препораки за дозирање.

Постари лица

Исто како за возрасни.

Деца

Безбедноста и ефикасноста кај деца (под 18 години) не е утврдена.

Хипертензија

Се препорачува дозирање еднаш дневно.

Возрасни

Препорачана доза за почеток на терапијата е 12,5 mg еднаш на ден првите два дена. Потоа, препорачаната доза е 25 mg еднаш на ден. Иако ова е адекватна доза кај поголемиот број од пациентите, доколку е неопходно дозата може да се титрира до препорачаната максимална доза од 50 mg дадена еднаш на ден или во поделени дози.

Титрацијата треба да се прави во интервали од најмалку две недели.

Постари лица

Препорачана дневна доза за почеток на терапијата е 12,5 mg. Во некои случаи ова овозможува задоволувачка контрола. Доколку одговорот на дозата не е адекватен, дозата може да се зголеми до препорачаната максимална дневна доза од 50 mg дадена еднаш на ден или во поделени дози.

Деца

Безбедноста и ефикасноста кај деца (под 18 години) не е утврдена.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на било кој од нејзините компоненти на лекот.



Нестабилна/декомпензирана срцева инсуфициенција, која има потреба од интравенска инотропска поддршка.

Клинички манифестирана хепатална дисфункција.

Како и со другите бета-блокирачки агенси:

Историја на бронхоспазми или астма

Втор и трет степен на атриовентрикуларен (А – V) блок на срцето, (освен во случаи кога е вграден перманентен пејсмејкер)

Тешка брадикардија (< 50 отчукувања на срцето во минута)

Кардиоген шок

Синдром на синусен јазол (вклучувајќи сино-атријален блок)

Тешка хипотензија (систолен крвен притисок < 85 mmHg).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Хронична конгестивна срцева инсуфициенција: Кај пациенти со конгестивна срцева инсуфициенција, за време на постепено зголемување на дозата на Dilatrend може да дојде до влошување на срцевата инсуфициенција или да се јави ретенција на течности. Доколку се појават такви симптоми, треба да се зголеми дозата на диуретици и дозирањето со Dilatrend не треба да се зголемува се додека повторно не се постигне клиничка стабилност. Понекогаш може да биде потребно да се намали дозата на Dilatrend или во поретки случаи привремено да се прекине со терапијата. Такви епизоди не вклучуваат понатамошно прилагодување на дозата на Dilatrend.

Dilatrend со внимание треба да биде употребен во комбинација со гликозиди на дигиталис, бидејќи и двата лека предизвикуваат успорување на А - V спроводливоста (види дел 4.5)

Реналната функција при конгестивна срцева инсуфициенција: Реверзibilно влошување на реналната функција е забележано при терапија со Dilatrend кај пациенти со хронична срцева инсуфициенција со низок крвен притисок (систолен крвен притисок <100mmHg), исхемично срцево заболување и дифузно васкуларно заболување, и/или постоечка ренална инсуфициенција. Кај пациенти со хронична срцева инсуфициенција со овие ризик фактори, реналната функција треба да се следи во тек на зголемување на дозата на Dilatrend и доколку се појави влошување на реналната инсуфициенција лекот треба да се прекине или да се намали дозата.

Хронично опструктивно белодробно заболување: Carvedilol треба со претпазливост да се користи кај пациенти со хронично опструктивно белодробно заболување (ХОБС) со бронхоспастична компонента кои не примаат перорален или лек за инхалација и само ако потенцијалната добивка е поголема од потенцијалниот ризик. Кај пациенти со тенденција за

бронхоспазми, респираторниот дистрес може да се појави како резултат на можно зголемување на отпорот на дишните патишта. Пациентите треба внимателно да се набљудуваат за време на започнувањето со терапијата и во тек на зголемување на дозата на carvedilol и истата треба да се редуцира доколку за време на терапијата се забележи појава на бронхоспазам.

Дијабет: Треба да се внимава при апликација на Dilatrend кај пациенти со дијабетес мелитус, бидејќи може да биде поврзан со влошување на контролата на глукозата во крвта или раните знаци и симптоми на акутна хипогликемија можат да бидат прикриени или ублажени. Кај пациентите со инсулин-зависен дијабетес, предност главно се дава на лековите кои претставуваат алтернатива на бета – блокатори. Затоа, потребно е редовно следење на глукозата во крвта кај дијабетичари кога се воведува во терапија лекот Dilatrend или кога се зголемува дозата и во согласност со тоа треба да се прилагоди хипогликемиската терапија (види дел 4.5).

Периферно васкуларно заболување и Raynaud-ов феномен: Dilatrend треба внимателно да се користи кај пациенти со периферно васкуларно заболување (на пр. **Raynaud-ов феномен**), бидејќи β -блокаторите може да ги забрзаат или отежнат симптомите на артеријалната инсуфициенција.

Тиреотоксикоza: Dilatrend, може да предизвика прикривање на симптомите на тиреотоксикоza.

Брадикардија: Dilatrend може да предизвика брадикардија. Доколку пулсот на пациентот се забави на помалку од 55 отчукувања во минута, дозата на Dilatrend треба да се намали.

Хиперсензитивност: Треба да се внимава при апликација на Dilatrend кај пациенти со историја на сериозни реакции на хиперсензитивност и кај оние кои се подложени на терапија за десензибилизирање, бидејќи β -блокаторите можат да ја зголемат чувствителноста кон алергените и сериозноста на реакциите на пречувствителност.

Тешки несакани реакции на кожата: Во тек на лекувањето со Dilatrend забележани се многу ретки случаи на тешки несакани реакции како што се токсична епидермална некролиза (TEN) и Stevens-Johnson синдром (SJS) (види дел 4.8). Кај пациенти кај кои се јавиле тешки форми на несакани реакции на лекот манифестирани на кожата, лекувањето со Dilatrend треба трајно да се прекине.

Псоријаза: Пациентите со историја на псоријаза асоцирана со терапија со β -блокатори треба да земаат Dilatrend само откако ќе се процени односот на ризик-бенефит од терапијата.

Интеракција со други лекови: Постојат низа важни фармакокинетски и фармакодинамски интеракции со други лекови (на пр. digoxin, ciclosporin, rifampicin, анестетици, антиревматици. Види дел 4.5).

Феохромоцитом: Кај пациенти со феохромоцитом, α -блокачки агенси треба да започнат да се користат пред да се употреби било кој β -блокачки агент. Иако Dilatrend има и α и β -



блокирачки фармаколошки дејства, не постојат искуства за употреба на carvedilol во вакви услови. Затоа Dilatrend треба внимателно да се аплицира кај пациенти кај кои постои сомнеж за постоење на феохромоцитом.

Prinzmetal варирачка ангина: Лековите со неселективна β -блокаторска активност можат да предизвикаат градна болка кај пациенти со Prinzmetal варирачка ангина. Не постојат клинички искуства со carvedilol кај овие пациенти и покрај тоа што α -блокаторската активност на Dilatrend можат да ги превенира овие симптоми. Кај пациенти за кои постои сомневање дека боледуваат од Prinzmetal варирачка ангина, Dilatrend треба внимателно да се администрира.

Контактни леќи: Лицата кои носат контактни леќи мора да ја имаат во предвид веројатноста за појава на намалено солзење на очите.

Синдром на повлекување: Иако со прекин на терапијата не е забележана појава на ангина, прекилот на терапија со овој лек треба да биде постепен (во тек на период од две недели), особено кај пациенти со исхемично заболување на срцето, бидејќи Dilatrend има бета блокаторска активност.

Лактоза: Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни пореметувања на неподнесување на галактоза, недостаток на Lapp лактоза или малапсорпција на глукоза-галактоза не смеат да го земаат овој лек

Сахароза: Овој лек содржи сахароза. Пациентите со ретки наследни пореметувања на неподнесување на фруктоза, малапсорпција на глукоза – галактоза или инсуфициенција на сахароза – изомалтаза не смеат да го земаат овој лек.

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

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Фармакокинетски интеракции:

Ефекти на Dilatrend врз фармакокинетиката на други лекови

Carvedilol е субстрат и инхибитор на P-glycoprotein. Поради тоа, биорасположивоста на лековите кои се транспортираат со P-glycoprotein може да се зголеми доколку се администрираат заедно со carvedilol. Дополнително, биорасположивоста на carvedilol може да биде модифицирана со индуктори или инхибитори на P-glycoprotein.

Инхибитори како и индуктори на изоензимите CYP2D6 и CYP2C9 можат стереоселективно да го изменат системскиот и/или предсистемскиот метаболизам на carvedilol и така да доведат до зголемување или намалување на концентрацијата на R или S-carvedilol во

плазмата (видете дел 5.2). Примерите на таквите појави се видени кај пациенти или здрави испитаници наведени во продолжение, но податоците не се потполни.

Digoxin: 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 женски пациенти. Затоа се препорачува следење на нивото на digoxin во тек на воведување, прилагодување на дозата или прекин на лечењето со carvedilol (види дел 4.4). Carvedilol нема дејство врз digoxin аплициран интравенски.

Ciclosporin: две студии изведени кај пациенти со извршена трансплантација на бубрег или срце кои перорално примале ciclosporin покажале зголемување на концентрациите на ciclosporin во плазмата по започнување на терапија со carvedilol.

Изгледа дека carvedilol ја зголемува изложеноста на ciclosporin применет по перорален пат за околу 10–20%. За да се задржи концентрацијата на ciclosporin во терапевтскиот ранг, кај овие пациенти, потребно е дозата на ciclosporin да се намали за околу 10-20%. Не е познат механизмот на интеракција, но може да има влијание врз инхибицијата на интестиналниот P – гликопротеин.

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

Дејство на други лекови врз фармакокинетиката на carvedilol

Rifampicin: Во студија изведена кај 12 здрави субјекти, изложеноста на carvedilol се намалила за околу 60% при напоредно администрирање со rifampicin и приметено е намалено дејство на carvedilol на систолниот крвен притисок. Механизмот на интеракција не е познат, но можеби е резултат на индукција на цревниот P-glycoprotein од страна на rifampicin. Потребно е внимателно следење на β -блокаторската активност кај пациенти кои истовремено примаат carvedilol и rifampicin.

Amiodarone: Во *in-vitro* студија изведена со хумани микрозоми на црниот дроб покажала дека amiodarone и desethylamiodarone ја инхибираат оксидацијата на R и S-carvedilol. Најниската концентрација на R- и S-carvedilol била значително зголемена до 2,2 пати кај пациенти со срцева инсуфициенција кои истовремено примаат терапија со carvedilol и amiodarone во споредба со пациенти кои примаат carvedilol како монотерапија. Ефектот на S-carvedilol се припишува на desethylamiodarone, метаболит на amiodarone, кој е силен инхибитор на CYP2C9. Се препорачува следење на β -блокаторската активност кај пациенти лекувани со комбинација на carvedilol и amiodarone.

Fluoxetine u Paroxetine: во рандомизирана, вкрстена студија со 10 пациенти со срцева инсуфициенција, ко-администрирањето на fluoxetine, силен инхибитор на CYP2C6, резултирало со стереоселективно инхибирање на метаболизмот на carvedilol со зголемување за 77% во просек R(+) на енантиомерот AUC и не статистички зголемување за 35% на S(-) енантиомер AUC во споредба со плацебо групата. Сепак, не се забележани разлики во поглед на несакани реакции, висина на крвен притисок или пулс помеѓу групите. Ефектот на единечна доза на paroxetine, силен CYP2D6 инхибитор, врз фармакокинетиката на



carvedilol била испитувана кај 12 здрави субјекти по еднократно перорално администрирана доза. И покрај значителното зголемување на степенот на експонираност на R и S-carvedilol, кај овие здрави субјекти не се забележани клинички ефекти.

Фармакодинамски интеракции:

Инсулин и перорални хипогликемици: Агенсите со β -блокирачки карактеристики може да го зголемат ефектот на намалување на шеќерот во крвта на инсулинот и пероралните хипогликемици. Симптомите на хипогликемија можат да бидат маскирани или ослабени (посебно тахикардијата). Кај пациенти кои примаат инсулин или перорални хипогликемици се препорачува редовно контролирање на нивото на шеќер во крвта.

Катехоламин-намалувачки агенси: Пациенти кои примаат β -блокирачки лекови и лек кој може да го намали нивото на катехоламините (пр. Reserpine и инхибитори на monoamine oxidase) треба да бидат внимателно набљудувани за знаци на хипотензија и /или тешка брадикардија.

Digoxin: комбинирана терапија со β -блокатори и digoxin може да резултира со дополнително пролонгирање на атриовентрикуларното (AV) време на спроводливост.

Не-дихидропиридини блокатори на калциумови канали или други антиаритмици: во комбинација со carvedilol 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 carvedilol е коадминистриран со diltiazem. Како и со другите агенси со β -блокирачки карактеристики, доколку carvedilol се администрира перорално со не-дихидропиридини блокатори на калциумови канали од типот на verapamil или diltiazem, се препорачува следење на ECG и крвниот притисок.

Clonidine: Истовремена апликација на clonidine со агенси со β -блокирачки карактеристики може да го потенцираат ефектот на снижување на крвниот притисок и да го забават срцевиот ритам. Кога треба да се прекине истовремена терапија со агенси со β -блокирачки карактеристики и clonidine, прво треба да се прекине со β -блокирачкиот агенс. Терапијата со клонидин треба да биде прекината неколку дена подоцна со постепено намалување на дозата.

Антихипертензивни: како и со другите агенси со β -блокирачки карактеристики, Dilatrend може да го потенцира ефектот на другите истовремено администрирани лекови кои имаат антихипертензивно дејство (на пример α_1 -рецептор антагонисти) или поседуваат хипотензија како несакан ефект во својот профил.

Анестетици: се препорачува внимателно следење на виталните знаци во тек на анестезија како резултат на синергистичките негативни инотропни и хипертензивни ефекти на carvedilol и анестетиците (види дел 4.4).

NSAID-лекови: Истовремена употреба на нестероидни анти-инфламаторни лекови (NSAID) и бета-адренергички блокатори може да резултира со зголемување на крвниот притисок и нарушена контрола на крвниот притисок.

Бета-антагонистички бронходилататори: Не-кардиоселективните бета блокатори го попречуваат бронходилататорниот ефект на бета-агонистичките бронходилататори.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Нема соодветно клиничко искуство со carvedilol кај бремени жени.

Студиите изведени на животни се недоволни во однос на податоци за ефектите врз бременоста, ембрионалниот / феталниот развој, породувањето и постнаталниот развој (види дел 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат.

Carvedilol не треба да се користи во текот на бременоста, освен ако потенцијалната корист не го надминува потенцијалниот ризик.

Бета блокаторите ја редуцираат плацентната перфузија, што може да резултира со интраутерина смрт на плодот, недоволна развиеност и предвремено породување. Дополнителни несакани ефекти (посебно хипогликемија и брадикардија) може да се јават кај фетусот и новороденчето. Може да има зголемен ризик за кардијални и пулмонарни компликации кај новороденчето во постнаталниот период. Студиите на животни не обезбедија доволно докази за тератогеност на carvedilol (види дел 5.3).

Доење

Испитувањата изведувани на животни покажуваат дека carvedilol и/или неговите метаболити се екскретираат во млекото на стаорци. Не е утврдено дали carvedilol се екскретира во хуманото мајчино млеко. Сепак, најголем број од β -блокаторите, особено соединенија со липофилен карактер, во различна мера преминуваат во млекото кај луѓето. Затоа не се препорачува доење после администрација на carvedilol.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Не се вршени испитувања кои се однесуваат на ефектите на carvedilol врз возењето или управувањето со машини.

Како и за другите лекови кои предизвикуваат промени во крвниот притисок, пациентите кои земаат carvedilol треба да се советуваат да не возат или да не управуваат со машини доколку имаат искуство со поспаност или поврзани симптоми. Ова се однесува посебно на почетокот или во тек на промена на терапијата и во комбинација со алкохол.

4.8 Несакани дејства

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

Многу чести $\geq 1/10$

Чести $\geq 1/100$ и $\geq 1/10$



Невообичаени $\geq 1/1000$ и $< 1/100$

Ретки $\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$

Многу ретки $< 1/10\ 000$

Табела 1 Несакани реакции на лекот

Систем Орган Класа	Несакана реакција	Зачестеност
<i>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</i>	Анемија	Често
	Тромбоцитопенија	Ретко
	Леукопенија	Многу ретко
<i>Заболувања на срцето</i>	Срцева слабост	Многу често
	Брадикардија	Често
	Хиперволемија	Често
	Преоптоварување со течности	Често
	Едем	Често
	Атриовентрикуларен блок	Невообичаено
	Ангина пекторис	Невообичаено
<i>Нарушување на очите</i>	Оштетување на видот	Често
	Намалено солзење (сувост на очите)	Често
	Иритација на очите	Често
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>	Гадење	Често
	Дијареа	Често
	Повраќање	Често
	Диспепсија	Често
	Болка во стомакот	Често
	Констипација	Невообичаено
	Сува уста	Ретко
<i>Оптички нарушувања и состојби на местото на администрање</i>	Астенија (замор)	Многу често
	Едем	Често
	Болка	Често
<i>Хепатобилијарни нарушувања</i>	Зголемено ниво на аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и гама-глутамилтрансфераза (GGT)	Многу ретко
<i>Нарушувања на имуниот систем</i>	Пречувствителност (алергиски реакции)	Многу ретко
<i>Инфекции и инфестации</i>	Пневмонија	Често
	Бронхитис	Често
	Инфекции на горните дишни патишта	Често
	Инфекција на уринарниот тракт	Често
<i>Пореметувања на метаболизмот и исхраната</i>	Зголемување на телесна тежина	Често
	Хиперхолестеролемија	Често
	Отежната контрола на гликозата во крвта (хипергликемија, хипогликемија) кај пациенти со постоечки дијабет	Често

<i>Нарушувања на мускулноскелетно и сврзно ткиво</i>	Болка во екстремитетите	Често
<i>Нарушувања на нервниот систем</i>	Вртоглавица	Многу често
	Главоболка	Многу често
	Синкопа, пресинкопа	Често
	Парестезија	Невообичаено
<i>Психијатриски пореметувања</i>	Депресија, депресивно расположение	Често
	Нарушувања на сонот	Невообичаено
<i>Бубрежни и уринарни заболувања</i>	Слабост на бубрезите и абнормалности во функцијата на бубрезите кај пациенти со дифузно васкуларно заболување и/или постоечка бубрежна инсуфициенција	Често
	Нарушување на мокрењето	Ретко
	Уринарна инконтиненција кај жени	Многу ретко
<i>Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките</i>	Еректилна дисфункција	Невообичаено
<i>Респираторни, торакални и медиастинални пореметувања</i>	Диспнеа	Често
	Белодробен едем	Често
	Астма кај предиспонирани пациенти	Често
	Назална конгестија, симптоми слични на грип	Ретко
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>	Реакции на кожата (пр. алергиски егзантем, дерматит, уртикарија, пруритус, кожни лезии слични на лишај), алопеција	Невообичаено
<i>Васкуларни пореметувања</i>	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 одредени несакани реакции

Зачестеноста на несаканите реакции не зависи од дозата, со исклучок на вртоглавица, абнормалности во видот и брадикардија. Вртоглавицата, синкопата, главоболката и астенијата се обично благи и најчесто се јавуваат на почеток на лекувањето.



Кај пациенти со конгестивна срцева инсуфициенција, може да се јави влошување на срцевата инсуфициенција и задржување на течности за време на постепеното зголемување на дозата на carvedilol (види дел 4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот).

Срцевата инсуфициенција често е забележана како несакана реакција кај пациентите третирани со плацебо (14,5%) како и кај пациентите третирани со carvedilol (15,4%), кај пациентите со дисфункција на лева комора по акутен миокарден инфаркт.

Забележано е реверзибилно нарушување на функцијата на бубрезите кај пациенти лекувани со carvedilol кои се заболени од хронична срцева слабост со низок крвен притисок, исхемична срцева болест и дифузно срцево заболување и/или постоечка бубрежна инсуфициенција (види дел 4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот).

Следниве несакани дејства се забележани при употреба на carvedilol 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 утврди причинско-последична врска со употребата на лекот.

Како ефект на класа на лекови, блокаторите на бета-адренергичните рецептори може да предизвикаат манифестација на латентен дијабетес, веќе постоечкиот дијабетес може да се влоши, и може да се забават повратните информации за контрола на глукоза во крвта.

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

Carvedilol може да предизвика уринарна инконтиненција кај жени, која се повлекува по прекин со терапијата.

Пријавување на сомневање за несакани реакции

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, значајно е да се пријавуваат сомнежи за несакани реакции. На овој начин се овозможува континуирано следење на односот бенефит/ризик од употребата 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 јави тешка хипотензија, брадикардија, срцева инсуфициенција, кардиоген шок и срцев удар. Исто така може да се јават и проблеми со дишењето, бронхоспазми, повраќање, нарушена свесност и генерализирани напади.

Третман:

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 стандардната пракса за пациенти предозирани со β -блокатори (пример atropine, трансвенозен пејсинг, глугагон, инхибитор на фосфодиестераза како амринон или милринон, β -симпатомиметици).

Гастрична 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 супортивна терапија која овде е објаснета доволно долг период, т.е. додека пациентот не се стабилизира, бидејќи треба да се очекува пролонгирање на полу-животот на елиминација и редистрибуција на carvedilol од подлабоките делови.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: алфа (α) и бета (β) блокирачки агенси. АТС код: C07AG02

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

Carvedilol 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 β -блокатори не се исти како β -блокаторите со вазодилатирачко дејство, како што е carvedilol.

Carvedilol нема интринзична симпатомиметична активност, и слично на пропранолол, има стабилизирачко дејство на мембраната.

Клиничките испитувања на мембраната покажале дека рамнотежата помеѓу вазодилатацијата и бета-блокаторите која се постигнува со carvedilol доведува до следниве дејства:

- Кај хипертензивни пациенти, намалувањето на крвниот притисок не е поврзано со истовремено зголемување на вкупниот периферен отпор, кој што е забележан кај бета блокаторите. Пулсот е благо намален. Се одржува протокот на крвта низ бубрезите и бубрежната функција. Исто така се одржува и периферниот проток, така да ретко доаѓа до појава на ладни екстремитети (кои инаку често се јавуваат кај лековите со бета-блокаторска активност).
- Кај пациентите со дисфункција на левата комора или хронична срцева слабост, carvedilol покажал позитивно дејство на хемодинамиката и подобрување на лево вентрикуларната ејекционата фракција и големина.

Клиничка ефикасност

Ренални оштетувања



Неколку отворени студии покажале дека carvedilol 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 трансплантација на бубрег. Carvedilol 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 carvedilol е поефикасен од блокаторите на калциумовите канали и подобро се толерира.

Carvedilol 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 прилог на употреба на carvedilol 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 инсуфициенцијата на срцето.

5.2 Фармакокинетски својства

Абсорпција

По перорално администрирање на carvedilol 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 администрирање, carvedilol е подложен на обемен првичен метаболизам кој резултира со апсолутна биорасположивост од околу 25% кај здрави машки лица. Carvedilol е рацемат и неговиот S(-) енантиомер изгледа се метаболизира побрзо од R(+) енантиомерот, покажувајќи апсолутна орална биорасположивост од 15% во споредба со 31% во корист на R(+) енантиомерот. Максималните концентрации на R-carvedilol во плазмата се приближно два пати повисоки од оние на S-carvedilol.

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

Дистрибуција

Carvedilol е високо липофилно соединение, кој се врзува за протеините во плазмата околу 95%. Волуменот на дистрибуција се движи од 1,5 до 2 L/kg и е зголемен кај пациенти со цироза на црн дроб.

Метаболизам

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

Фармакокинетичките студии кај луѓето покажале дека оксидативниот метаболизам на carvedilol е стереоселективен. Резултатите од една ин витро студија укажуваат на тоа дека во процесот на оксидација и хидроксилација 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 преобладаантно метаболизиран со CYP2D6. S-енантиомерот во најголем дел е метаболизиран со CYP2D6 и CYP2C9.

Генетски полиморфизам

Резултатите од клинички студии на фармакокинетика спроведени врз луѓе покажале дека CYP2D6 игра најважна улога во метаболизмот на R и S carvedilol. Како последица, плазма концентрациите на R и S carvedilol се зголемуваат кај бавни CYP2D6 метаболитери. Важноста на CYP2D6 генотипот во фармакокинетиката на R и S carvedilol 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 еднакратна перорално администрирана доза на carvedilol од 50 mg, околу 60% се секретирани во жолчката и се елиминирани со фецесот во облик на метаболити во рок од 11 дена. По еднакратна перорална доза, само околу 16% се екскретирани преку урината во облик на carvedilol 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 carvedilol од плазмата достигнува околу 600 ml/минута и полуживотот на елиминација околу 2,5 часа. Полу-животот на елиминација на капсула од 50 mg утврден кај истите индивидуи изнесувал 6,5 часа што реално кореспондира со полу-животот на апсорпција од капсулата. По перорално администрирање, вкупниот телесен клиренс на S-carvedilol е приближно два пати поголем од оној на R-carvedilol.

Специјални популации

Постари пациенти: Возраста нема статистички значаен ефект врз фармакокинетиката на carvedilol кај пациенти со хипертензија.

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

Хепатални оштетувања: Во студија со пациенти со циротични хепатални болести, биорасположивоста на carvedilol била четири пати поголема и пик концентрацијата во плазмата била пет пати повисока од истата кај здрави испитаници.

Бубрежни оштетувања: Бидејќи carvedilol примарно се екскретира преку фецесот, не е веројатна сигнификантна акумулација кај пациенти со ренални оштетувања.



Срцева инсуфициенција: Во студија во која биле вклучени 24 пациенти (Јапонци) со срцева инсуфициенција, клиренсот на R- и S-carvedilol бил значително помал отколку што претходно се проценил кај здрави испитаници. Овие резултати покажуваат дека срцевата инсуфициенција значително ја менува фармакокинетиката на R-и S-carvedilol кај пациентите од Јапонија.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Нема податоци од студии изведени врз животни кои укажуваат дека carvedilol има било какви тератогени ефекти. Ембриотоксичност 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 carvedilol 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. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Експципиенси

Лактоза монохидрат,
сахароза,
повидон К25,
кросповидон тип А,
силика, безводенколоидален,
магнезиум стеарат,
жолт железо оксид (Е 172).

6.2 Инкомпатибилност:

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години

6.4 Посебни мерки при чување на лекот

Лекот не бара посебни услови на чување во однос на температурата. Да се чува во оригиналното пакување заради заштита од влага и светлина.

6.5 Природа и содржина на пакување

30 (3x10) таблети во блистер/кутија.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за употреба и ракување со лек

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ
РОШ МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
11-1901/2

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

Датум на прво одобрение: 26.05.2001

Датум на последно одобрение: 12.06.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2018 година

