

KARVEDILOL / КАРВЕДИЛОЛcarvedilol
таблети**1. ИМЕ НА ЛЕКОТ****KARVEDILOL / КАРВЕДИЛОЛ**
carvedilol**2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ****Таблети 6.25 mg; 12.5 mg; 25 mg****Состав:**

1 таблета содржи 6.25 mg карведилол, помошни супстанции.

1 таблета содржи 12.5 mg карведилол, помошни супстанции.

1 таблета содржи 25 mg карведилол, помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ**4.1. Терапевтски индикации**

Есенцијална хипертензија

Хронична стабилна ангина пекторис

Дополнителна терапија на умерена до тешка стабилна хронична срцева
инсуфициенција**4.2. Дозирање и начин на употреба**

Перорална употреба.

Есенцијална хипертензија

Карведилол може да се употребува за третман на хипертензија, сам или во комбинација со други антихипертензивни, особено тиазидни диуретици. Се препорачува дозирање еднаш дневно. Препорачана максимална единечна доза е 25 mg и препорачана максималната дневна доза е 50 mg.

Возрасни

Препорачана почетна доза е 12.5 mg еднаш на ден за првите два дена. Потоа, третманот се продолжува со доза од 25 mg на ден. Доколку е потребно, дозата може понатаму да се зголемува постепено, во интервали од две недели или подолги.

Постари пациенти

Препорачана почетна доза во е 12.5 mg еднаш на ден, која, може да биде доволна и за продолжување на третманот.



Меѓутоа, ако терапевтски одговор на оваа доза не е соодветен, дозата може понатаму да се зголемува постепено, во интервали од две недели или подолги.

Хронична стабилна ангина пекторис

Се препорачува дозирање два пати на ден.

Возрасни

Препорачана почетна доза е 12.5 mg два пати на ден за првите два дена. Потоа, третманот се продолжува со доза од 25 mg два пати на ден. Ако е потребно, дозата може понатаму да се зголемува постепено, во интервали од две недели или подолги, до препорачаната максимална доза од 100 mg на ден поделена во две дози (два пати дневно).

Постари пациенти

Препорачана почетна доза е 12.5 mg два пати дневно за првите два дена. Потоа, третманот се продолжува со доза од 25 mg два пати на ден, што е препорачаната максимална дневна доза.

Срцева инсуфициенција

Карведилол се употребува за третман на умерена до тешка срцева инсуфициенција во комбинација со конвенционалната основна терапија со диуретици, АКЕ инхибитори, дигиталис и / или вазодилататори. Пациентот треба да биде клинички стабилен (да нема промена во NYHA класа, без хоспитализација поради срцева инсуфициенција) и основната терапија мора да се стабилизира најмалку 4 недели пред третманот со карведилол. Покрај тоа, пациентот треба да има намалена лево вентрикуларна ејекциона фракција и срцевата фреквенција треба да биде поголема 50 удари во минута и систолниот крвен притисок поголем од 85 mm Hg (види дел 4.3).

Почетната доза е 3.125 mg два пати на ден за првите две недели. Ако оваа доза се толерира, дозата може постепено да се зголемува во интервали не помали од две недели до 6.25 mg два пати на ден, а потоа до 12.5 mg два пати на ден и конечно до 25 mg два пати на ден. Дозата треба да се зголеми до највисокото толерантно ниво. Препорачана максимална доза е 25 mg два пати на ден за пациенти со телесна тежина помала од 85 kg и 50 mg два пати на ден за пациенти со телесна тежина над 85 kg, под услов срцевата инсуфициенција да не е тешка. Зголемувањето на дозата на 50 mg два пати на ден треба да се прави внимателно, под строг лекарски надзор на пациентот.

Минливо влошување на симптомите на срцева инсуфициенција може да се јават на почетокот на третманот или како резултат на зголемување на дозата, особено кај пациенти со тешка срцева инсуфициенција и / или кај пациенти на терапија со високи дози на диуретици. Ова обично не бара прекин на терапијата, но дозата не треба да се зголемува. Пациентот треба да биде следен од страна на лекар / кардиолог два часа по започнување на третманот или зголемување на дозата. Пред секое зголемување на дозата, треба да се направат испитување за потенцијалните симптоми на влошување на срцевата инсуфициенција или за симптоми на прекумерна вазодилатација (на пр. ренална функција, телесната тежина, крвен притисок, пулс и ритам). Влошување на срцевата инсуфициенција или задршка на течности, се третира со зголемување на дозата на диуретиците и дозата на карведилол не треба да се зголеми додека пациентот не е стабилизан. Ако се јави брадикардија или во случај на забавување на AV спроводливост, треба да се следи нивото на дигоксин. Понекогаш, може да биде потребно да се намали дозата на карведилол или привремено прекине лекувањето. Дури и во овие случаи,



титрирањето на дозата на карведилол често може да биде успешно продолжено. Бубрежната функција, нивото на тромбоцити и глукоза (во случај на NIDDM и / или IDDM) треба да се следи редовно за време на титрација на дозата. Сепак, по титрација на дозата, фреквенцијата на мониторингот може да се намали. Ако употребата на карведилол се прекинува на повеќе од две недели, терапијата треба повторно да се започне со доза од 3.125 mg два пати на ден и да се зголемува постепено во согласност со горенаведените препораки.

Бубрежна инсуфициенција

Дозата мора да се утврди за секој пациент индивидуално. Според фармакокинетските параметри, не постои доказ дека е потребно прилагодување на дозата на карведилол кај пациенти со бубрежно инсуфициенција.

Умерена хепатална дисфункција

Може да е потребно прилагодување на дозирањето.

Деца и адолесценти (помлади од 18 години)

Карведилол не се препорачува за употреба кај деца под 18 годишна возраст поради недостаток на податоци за ефикасноста и безбедноста на лекот.

Постари пациенти

Постарите пациенти можат да бидат повеќе подложни на ефектите на карведилол и треба да се следат повнимателно.

Како и со другите бета-блокатори и особено кај пациенти со коронарна болест, прекилот на терапијата со карведилол треба да се направи постепено (види дел 4.4).

Методи на администрација

Таблетите треба да се земаат со соодветна количина на течност. Препорачливо е пациентите со срцева инсуфициенција да го земаат карведилол со храна за да се овозможи апсорпцијата да биде побавна и да се намали ризикот од појава на ортостатска хипотензија .

4.3. Контраиндикации

- Хиперсензитивност на карведилол или на некој од ексципиентите
- Срцева инсуфициенција која припаѓаат на NYHA класа IV од класификацијата на срцевата инсуфициенција, со изразена задршка на течности или волуменско преоптоварување кое бара интравенска инотропна терапија
- Хронична опструктивна белодробна болеста со бронхијална опструкција (види дел 4.4.)
- Клинички значајни хепатална дисфункција
- Бронхијална астма
- AV блок од II или III степен (освен ако е вграде пејсмејкер)
- Тешка брадикардија (<50 удари во минута)
- Sick sinus syndrome – дисфункција на синусниот јазол (вклучително и сино-атријален блок)
- Кардиоген шок
- Тешка хипотензија (систолен крвен притисок под 85 mmHg)
- Ангина Prinzmetal
- Нелекуван феохромоцитом
- Метаболна ацидоза
- Тешки периферни нарушувања на артериска циркулација
- Истовремена интравенска терапија со верапамил или дилтиазем (види дел 4.5.)



4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Предупредувања кои особено се однесуваат на пациенти со срцева инсуфициенција

Кај пациенти со хронична срцева инсуфициенција, карведилол треба да се администрира главно во комбинација со диуретици, АКЕ инхибитори, дигиталис и / или вазодилататори. Почетокот на терапијата треба да биде под надзор на лекар во болница. Терапија треба да се започне, само ако пациентот е стабилизан со конвенционалната основна терапија најмалку 4 недели. Пациенти со тешка срцева инсуфициенција, намлено ниви на сол и намален волумен, постари пациенти или пациенти со низок крвен притисок треба да се следат околу 2 часа по првата доза или после зголемување на дозата, бидејќи може да се јави хипотензија.

Хипотензија поради прекумерна вазодилатација, првично се третира со намалување на дозата на диуретици. Ако симптомите се уште постојат, може да се намали дозата на АКЕ инхибиторот. На почетокот на терапијата или за време на титрација на дозата на карведилол, може да се јави влошување на срцевата инсуфициенција или задршка на течности. Во овие случаи, дозата на диуретикот треба да се зголеми. Сепак, понекогаш е потребно да се намали или да се прекине употребата на карведилол. Доза на карведилол не треба да се зголемува пред симптомите, кои се должат на влошување на срцевата инсуфициенција или хипотензија поради вазодилатација, да се под контрола.

Забележано е реверзибилна влошување на реналната функција за време на терапија со карведилол кај пациенти со срцева инсуфициенција со низок крвен притисок (систолен <100 mm Hg), исхемична срцева болест и генерализирана атеросклероза и / или скриена ренална инсуфициенција. Кај пациенти со срцева инсуфициенција со овие ризик фактори, реналната функција треба да се следи во текот на титрација на дозата на карведилол. Ако се јави значително влошување на реналната функција, дозата на карведилол мора да се намали или терапија мора да се прекине.

Кај пациенти со хронична срцева инсуфициенција третирани со дигиталис, карведилол треба да се дава со претпазливост, бидејќи и дигиталис и карведилол го продолжуваат на времето на AV спроводливоста (види дел 4.5.)

Други предупредувања кои се однесуваат генерално на карведилол и бета-блокатори

Лекови со неселективна бета-блокачка активност може да предизвикаат градна болка кај пациенти со Prinzmetal-ова ангина. Нема клиничко искуство со карведилол кај овие пациенти, иако алфа-блокачкото дејство на карведилол може да ги спречи овие симптоми. Сепак, потребна е претпазливост при администрацијата на карведилол кај пациентите суспектни за Prinzmetal-ова ангина. На пациенти со хронична опструктивна белодробна болест со тенденција кон бронхоспазми, кои не се третирани со орални или инхалациони лекови, карведилол треба да се даде само ако очекуваното подобрување го надминува можниот ризик. Пациентите треба да бидат следени внимателно во почетната фаза и титрацијата на карведилол и дозата на карведилол треба да се намали во случај на бронхоспазам. Карведилол може да ги маскираат симптомите и знаците на акутна хипогликемија. Нарушена контрола на глукоза во крвта може повремено да се јави кај пациенти со дијабетес мелитус и срцева инсуфициенција, која е поврзана со употребата на карведилол. Затоа, потребно е внимателно следење на пациенти со дијабетес кои примаат карведилол, со помош на редовно мерења на глукоза во крвта, особено во текот на титрација на дозата и прилагодување на дозата на антидијабетичните



лекови (види дел 4.5.). Нивото на глукоза во крвта, исто така, треба да биде внимателно следено по подолг период на постење.

Карведилол може да ги маскира симптомите и знаците на тиреотоксикоза.

Карведилол може да предизвика брадикардија. Ако постои намалување на пулсот на помалку од 55 отчукувања во минута и се јват симптоми поврзани со брадикардија, дозата на карведилол треба да се намали.

Кога карведилол се употребува истовремено со блокатори на калциумовите канали како верапамил и дилтиазем или со други антиаритмици, посебно амиодарон, треба да се следат крвниот притисок на пациентот и ЕКГ. Треба да се избегнува истовремена интравенска употреба (види дел 4.5.).

Циметидин треба да се администрира истовремено само со претпазливост, бидејќи ефектите од карведилол може да се зголемат (види дел 4.5.).

Лица кои носат контактни леќи треба да се советуваат за можното намалување на лакрималната секреција.

Треба да се внимава при употребана карведилол кај пациенти со историја на сериозни хиперсензитивни реакции и кај оние кои се подложени на дисензибилизациона терапија, бидејќи бета-блокаторите може да ја зголемат чувствителноста кон алергените и сериозноста на анафилактичките реакции.

Треба да се внимава кога се препишуваат бета-блокатори кај пациенти со псоријаза бидејќи може да дојде до влошување на кожните реакции.

Карведилол треба да се користи со претпазливост кај пациенти со периферни васкуларни заболувања, бидејќи бета-блокаторите може да ги влошат симптомите на болеста. Исто така важи и за оние пациенти со Raynaud-ов синдром, бидејќи може да има егзацербација или влошување на симптомите.

Пациенти кои имаат нарушен метаболизам на дебрисокин, треба внимателно да се следат за време на почетокот на терапијата (види дел 5.2.).

Бидејќи постои ограничено клиничко искуство, карведилол не треба да се администрира кај пациенти со нестабилна или секундарна хипертензија, ортостаза, акутна инфламаторна болест на срцето, хемодинамски релевантна опструкција на срцевите залистоци или излезниот тракт, терминална фаза на периферна артериска болест, истовремена терапија со алфа 1-рецептор антагонисти или алфа 2-рецептор агонисти.

Кај пациенти со феохромоцитом, треба да се започне со третман со алфа-блокатори пред да се започне употребата на било кој бета-блокатор. Иако карведилол има и алфа- и бета- блокирачко дејство, нема доволно искуство за неговата употреба кај оваа болест. Затоа потребна е предпазливост кај овие пациенти.

Поради негативното дромотропно дејство, карведилол треба да се дава со претпазливост кај пациенти со блок од прв степен на срцето.

Бета-блокаторите го намалуваат ризикот од аритмии при анестезија, сепак ризикот од хипотензија може да се зголеми. Затоа е потребна претпазливост при употреба на одредени анестетици. Сепак, поновите студии сугерираат на бенефит од бета-блокаторите во превенција на периперативниот срцев морбидитетот и намалување на инциденцата на кардиоваскуларни компликации.

Како и со другите бета-блокатори, употребата на карведилол не треба да се прекине нагло. Ова особено се однесува за пациенти со исхемична срцева болест. Терапијата со карведилол треба да се прекинува постепено во рок од две недели, на пр. со намалување на дневната доза за половина на секои три дена. Доколку е потребно, во исто време треба да започне со заменска терапија за да се превенира егзацербација на ангина пекторис.

КАРВЕДИЛОЛ таблетите содржат лактоза. Пациенти со ретки наследни проблеми



во однос на неподносливост на галактоза, Lарр лактоза дефицит или глюкозо-галактозна малапсорбија не може да го употребуваат овој лек.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Антиаритмици

Пријавени се изолирани случаи на нарушување на спроводливоста (ретко е компрометирана хемодинамиката), ако се даваат истовремено перорално карведилол и перорално дилтиазем, верапамил и / или амиодарон. Како и со другите бета-блокатори, ЕКГ и крвниот притисок треба внимателно да се следат кога истовремено се администрира со блокатори на калциумовите канал од типот на верапамил и дилтиазем, поради ризикот од нарушување на AV спроводливоста или ризик од срцева инсуфициенција (синергиски ефект). Внимателно следење треба да се направи во случај на истовремена администрација на карведилол и амиодарон (перорално) или класа I антиаритмици. Кај пациенти кои примаат амиодарон, пријавени се брадикардија, срцев удар и вентрикуларна фибрилација, кратко време по започнување на терапијата со бета-блокатор. Постои ризик од срцева инсуфициенција во случај на истовремена интравенска терапија со класа Ia или Ic антиаритмици.

Истовремена употреба со резерпин, гванетидин, метилдопа, гванфацин и МАО инхибитори (со исклучок на МАО-Б инхибитори) може да доведе до дополнително намалување на срцевата фреквенција. Препорачливо е и следење на хипотензија и виталните знаци.

Дихидропиридини

Администрацијата на дихидропиридини и карведилол треба да се направи под строг надзор, бидејќи се пријавени срцева слабост и тешка хипотензија.

Нитрати

Ги зголемуваат хипотензивните ефекти.

Срцеви гликозиди

Зголемувања на нивоата на дигоксин за околу 16% и на дигитоксинот за околу 13% се забележани кај хипертензивни пациенти, при истовремена употреба на карведилол и дигоксин. Се препорачува следење на плазматските концентрации на дигоксин при отпочнување, прекинување или прилагодување на терапијата со карведилол.

Други антихипертензивни лекови

Карведилол може да го потенцира ефектот на другите истовремено администрирани антихипертензивни (на пр. $\alpha 1$ -рецептор антагонисти) и лекови со антихипертензивни несакани дејства како што се барбитурати, фенотиазини, трициклични антидепресиви, вазодилататори и алкохол.

Циклоспорин

Кај 21 пациент со трансплантиран бубрег, кои имаат хронично васкуларно отфрлање, на почеток на терапијата со карведилол, забележано е мало зголемување на концентрацијата на циклоспорин. Кај околу 30% од пациентите, дозата на циклоспорин морала да се намали со цел да се одржи концентрацијата на циклоспорин во терапевтски опсег, додека во останатиот дел не било потребно прилагодување. Во просек, дозата на циклоспорин била намалена за 20% кај овие пациенти. Поради широката интрандивидуална варијабилност во потребите за прилагодување на дозата, се препорачува внимателно следење на концентрациите на циклоспорин по започнување на терапијата со карведилол и соодветно прилагодување на дозата на циклоспорин.



Антидијабетици вклучувајќи инсулин

Може да се интензивира ефектот на инсулин и на оралните антидијабетици на намалување на нивото на глукоза во крвта. Симптомите на хипогликемија можат да бидат маскирани. Кај пациенти со дијабетес потребно е редовно следење на нивото на глукоза во крвта.

Клонидин

Во случај на прекинување на употребата на двата лека, карведилол и клонидин, карведилол треба да се прекине неколку дена пред да почне постепеното прекинување на клонидин.

Инхалациона анестезија

Се советува за претпазливост во случај на употреба на анестезија, поради синергетски, негативен инотропен и хипотензивен ефект на карведилол и одредени анестетици.

НСАИЛ, естрогени и кортикостероиди

Се намалува антихипертензивен ефект на карведилол поради ретенција на вода и натриум.

Лекови кои ги индуцираат или инхибираат цитохром P450 ензимите

Пациенти кои примаат лекови кои ги индуцираат (на пр. рифампицин и барбитурати) или ги инхибираат (на пр. циметидин, кетоназол, флуоксетин, халоперидол, верапамил, еритромицин) цитохром P450 ензимите, треба да бидат внимателно набљудувани за време на истовремена терапија со карведилол. Серумските концентрации на карведилол може да бидат намали од страна на првите лекови и зголемени од страна на вторите лекови.

Рифампицин ја намалува плазматската концентрација на карведилол за околу 70%. Циметидин ја зголемува AUC за околу 30%, но не предизвикува промена на C_{max}. Потребно е внимание кај оние пациенти кои примаат лекови од типот на рифампицин, бидејќи серумското ниво на карведилол може да се намали, или лекови од типот на циметидин, бидејќи серумското ниво на карведилол може да се зголеми. Сепак, врз основа на релативно малиот ефект на циметидин врз нивото на карведилол, веројатноста за некаква клинички значајна интеракција е минимална.

Симптомиметици со алфа-миметички и бета-миметички ефекти

Ризик од хипертензија и сериозна брадикардија.

Ерготамин

Зголемена вазоконстрикција.

Невромускулни блокатори

Зголемен невромускулен блок.

4.6. Бременост и лактација

Бременост

Нема адекватни податоци за употреба на карведилол кај бремени жени. Студии кај животни покажале репродуктивна токсичност (види дел 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат.

Бета-блокаторите ја намалуваат плацентарната перфузија, што може да резултира со интраутерина фетална смрт и незрелост и предвремено породувања. Покрај тоа, несакани дејства (особено хипогликемија, хипотензија, брадикардија, респираторна депресија и хипотермија) можат да се појават кај фетусот и новороденчето. Постои зголемен ризик од срцеви и белодробни компликации кај новороденчето во постнаталниот период. Карведилол не треба да се употребува во текот на бременоста, освен ако е јасно потребно (тоа е ако потенцијалната корист за мајката е поголема од потенцијалниот ризик за фетусот / новороденото). Третманот треба



да се прекине 2-3 дена пред терминот за породување. Ако тоа не е можно новородените треба да се следат во првите 2-3 дена од животот.

Лактација

Карведилол е липофилен и според резултатите од студиите кај животни во лактација, карведилол и неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко и, поради тоа, мајките кои примаат карведилол не треба да дојат.

4.7. Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Овој лек има минорно влијание врз способноста за возење или ракување со машини. Некои поединци може да имаат намалена будност особено на почеток и за време на прилагодување на терапијата.

4.8. Несакани дејства

а) Резиме на безбедносниот профил

Фреквенцијата на несаканите дејства не е дозно-зависна, со исклучок на вртоглавица, нарушување на видот и брадикардија.

б) Листа на несакани дејства

Ризикот за појавување на несакани дејства поврзани со карведилол е сличен во сите индикации. Исклучоци се опишани во подточка (в).

Несааканите дејства по честота на јавување се делат на:

Многу чести $\geq 1/10$

Чести $\geq 1/100$ и $< 1/10$

Помалку чести $\geq 1/1000$ и $< 1/100$

Ретки $\geq 1/10000$ и $< 1/1000$

Многу ретки $< 1 / 10.000$

Инфекции и инфестации

Чести: бронхитис, пневмонија, инфекции на горните дишни патишта, инфекции на уринарниот тракт

Пореметувања на крвта и лимфниот систем

Чести: анемија

Ретки: тромбоцитопенија

Многу ретки: леукопенија

Нарушувања на имуниот систем

Многу ретки: хиперсензитивност (алергиска реакција)

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Чести: зголемување на тежината, хиперхолестеролемија, нарушена контрола на гликемијата во крвта (хипергликемија, хипогликемија) кај пациенти со постоечки дијабетес

Психијатриски нарушувања

Чести: депресија, депресивно расположение

Помалку чести: нарушувања на спиењето, збунетост

Нарушувања на нервниот систем

Многу чести: вртоглавица, главоболка

Помалку чести: пресинкопа, синкопа, парестезија

Нарушувања на видот

Чести: оштетување на видот, намалено солзење (суво око), иритација на очите

Нарушувања на срцето

Многу чести: срцева инсуфициенција

Чести: брадикардија, едем, хиперволемијата, преоптоварување со течност



Помалку чести: атриовентрикуларен блок, ангина пекторис

Васкуларни нарушувања

Многу чести: хипотензија

Чести: ортостатска хипотензија, пореметувања на периферната циркулација (ладни екстремитети, периферна васкуларна болест, егзацербација на интермитентна клаудикација и Reynaud-ов феномен)

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Чести: диспнеја, белодробен едем, астма кај предиспонирани пациенти

Ретки: назална конгестија

Гастроинтестинални нарушувања

Чести: гадење, дијареа, повраќање, диспепсија, абдоминална болка

Ретки: сува уста

Хепатобилијарни нарушувања

Многу ретки: зголемување на аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и гамаглутамилтрансфераза (GGT)

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Помалку чести: кожни реакции (на пр. алергиски егзантем, дерматитис, уртикарија, пруритус, псоријатични и лихен планус лезии на кожата и зголемено потење), алопеција

Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзното ткиво

Чести: болка во екстремитетите

Ренални и уринарни нарушувања

Чести: ренална инсуфициенција и бубрежна функција абнормалности кај пациенти со дифузни васкуларна болест и / или основната бубрежна инсуфициенција

Уринирањето нарушувања

Многу ретки: уринарна инконтиненција кај жени

Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките

Невообичаени: еректилната дисфункција

Општи нарушувања и нарушувања на местото на примена

Многу чести: астенија (замор)

Чести: болка

в) Опис на избрани несакани реакции

Вртоглавица, синкопа, главоболка и астенија обично се благи и се со поголема веројатност да се јават на почетокот на третманот.

Кај пациенти со конгестивна срцева инсуфициенција, влошување на срцевата инсуфициенција и задршка на течности може да се случи за време на титрација на дозата карведилол (види дел 4.4.).

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

Реверзибилно влошување на реналната функција е забележано при употреба карведилол, кај а пациенти со хроничн срцева инсуфициенција со низок крвен притисок, исхемична болест на срцето и дифузна васкуларна болест и / или скриена бубрежна инсуфициенција (види дел 4.4.).

Како класа, бета-адренергичните блокатори може да предизвикаат латентентниот дијабетес да стане манифестен, манифестираниот дијабетес да се влошат и да се инхибира регулацијата на глукоза во крвта.

Карведилол може да предизвика уринарна инконтиненција кај жени кој се решава по прекинот на лекот.



4.9. Предозирање

Симптоми и знаци

Предозирањето предизвикува тешка хипотензија, брадикардија, срцева инсуфициенција, кардиоген шок и кардијален арест. Можат да настанат и респираторни проблеми, бронхоспазам, повраќање, нарушена свест и генерализирани напади.

Третман

Покрај општата супортивна терапија, потребно е да се следат и да се корегираат виталните параметри, ако е неопходно, во услови на интензивна нега.

Атропин може да се употреби во случај на тешка брадикардија, додека за поддршка на вентрикуларната функција се препорачува интравенска употреба на глугагон или симпатомиметици (добутамин, изопреналин). Ако е потребен позитивен инотропен ефект, треба да се употребат инхибитори на фосфодиестераза (PDE). Ако интоксикацијата се карактеризира со периферната вазодилатација, тогаш треба да се даде норфенефрин или норадреналин, со континуирано следење на циркулацијата. Во случај на брадикардија резистентна на лекови, треба да се иницира терапија со пејсмејкер.

При бронхоспазам, треба да се дадат β -симпатомиметици (во облик на аеросол или интравенски) или аминофилин како спора инјекција или инфузија. Доколку дојде до појава на напади, се препорачува спора администрација на интравенска инјекција на диазепам или клоназепам.

Карведилол се врзува силно за протеини. Поради тоа, не може да се отстрани со дијализа.

Во случаи на тешко предозирање со симптоми на шок, треба да се продолжи со супортивна терапија доволно долг период, односно додека не се стабилизира состојбата на пациентот, бидејќи може да постои продолжен полуживот на елиминација и редистрибуција на карведилол од подлабоките делови во организмот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: алфа и бета блокатори

АТС код: C07AG02

Карведилол е вазодилаторен неселективен бета-блокатор, го намалува периферниот васкуларен отпор со селективна блокада на алфа 1 рецепторите и го супримира ренин-ангиотензинскиот системот преку неселективна бета-блокада. Се намалува плазма ренин активност и ретенцијата на течности е ретка.

Карведилол нема интринзично симпатомиметско дејство. Како и пропранолол, има стабилизирачки дејства на мембраната.

Карведилол е рацемат на два стереоизомера. Во животински модели се покажало дека двата енантиомера имаат алфа-адренергична блокаторна активност.

Неселективната бета1- и бета 2- адреноцепторна блокада се припишува главно на S (-) енантиомер.

Антиоксидантните својства на карведилол и неговите метаболити се демонстрирани во *in vitro* и *in vivo* студии на животни и *in vitro* во разни типови на човечки клетки.



Кај хипертензивни пациенти, намалувањето на крвниот притисок не е поврзано со придружно зголемување на периферниот отпор, како што е забележано со чисти бета-блокатори. Срцевата фреквенција е малку намалена. Ударниот волумен останува непроменет. Реналниот проток на крв и реналната функција останува непроменета, исто како и протокот на периферна крв. Според тоа, ретко се случуваат појави од типот на ладни екстремитети, кои вообичаено се забележуваат за време на терапија со бета-блокатори. Кај хипертензивни пациенти, карведилол ја зголемува плазматската концентрација на норадреналин.

Во продолжен третман на пациенти со ангина, забележано е дека карведилол има анти-исхемичен ефект и ја ублажува болката. Хемодинамски студии покажале дека карведилол го намалува вентрикуларниот pre-load и after-load. Кај пациенти со лева вентрикуларна дисфункција или конгестивна срцева слабост, карведилол има поволен ефект врз хемодинамиката и лева вентрикуларна ејекциона фракција и димензии.

Карведилол нема негативен ефект врз серумскиот липиден профил или електролити. Односот на HDL (липопротеини со висока густина) и LDL (липопротеини со ниска густина) останува непроменет.

5.2. Фармакокинетика

Апсорпција

Карведилол брзо се апсорбира по перорална администрација. Кај здрави доброволци, максималната серумска концентрација се постигнува за околу 1 час по администрацијата. Апсолутната биорасположивост на карведилол кај луѓето е приближно 25%.

Постои линеарен однос помеѓу дозата и серумската концентрација на карведилол. Внесувањето на храна не влијае на биорасположивоста или максималната серумска концентрација, иако времето потребно да се постигне максималната серумска концентрација е продолжено.

Дистрибуција

Карведилол е високо липофилен. Врзувањето за плазма протеини е околу 98 до 99%. Волуменот на дистрибуција е околу 2 l / kg и се зголемува кај пациенти со цироза на хепатот.

Метаболизам

Во студии кај луѓето и животински, покажано е дека карведилол екстензивно се метаболизира до неколку метаболити кои се излачуваат главно преку жолчката. Ефектот на првиот помине (first pass effect) по перорална администрација е околу 60-75%. Кај животни, демонстрирана е ентерохепатичната циркулација на главната супстанција.

Карведилол е екстензивно се метаболизира во хепатот, главно преку глюкуронидација. Деметилација и хидроксилација на фенолниот прстен продуцира 3 активни метаболити, кои имаат блокирачка активност на бета-адренергичните рецептори.

Според предклинички студии, бета-блокирачкото дејство на метаболитот 4 - хидроксифенол е околу 13 пати поголема од онаа на карведилол. Трите активни метаболити имаат слаба вазодилаторна активност, во споредба со карведилол. Кај луѓето, нивните концентрации се околу 10 пати помали од главната супстанција. Два од карбазол-хидрокси метаболити те се екстремно моќни антиоксиданси, кои покажуваат 30-80 пати поголем потенцијал од тој на карведилол.

Елиминација

Просечниот полуживот на елиминација на карведилол е околу 6 часа. Плазмата



клиренсот е околу 500-700 ml / мин. Елиминација е главно преку жолчката, а екскрецијата е главно преку фецесот. Мал дел се елиминира преку бубрезите во форма на различни метаболити.

Фармакокинетика кај специјални популации

Пациенти со ренални нарушувања

Кај некои хипертензивни пациенти со умерена до тешка ренална инсуфициенција (креатинин клиренс <30 ml / мин), забележано е зголемување на плазматските концентрации на карведилол за околу 40-50% во споредба со пациенти со нормална ренална функција. Пикот на плазматските концентрации кај пациенти со ренална инсуфициенција исто така се зголемува, во просек од 10-20%. Сепак, имало големи варијации во резултатите. Бидејќи, карведилол примарно се излучува преку фецесот, малку е веројатна значителна акумулација кај пациенти со ренална инсуфициенција.

Кај пациенти со умерена до тешка ренална инсуфициенција нема потреба од прилагодување на дозите на карведилол (види дел 4.2.).

Пациенти со хепатални нарушувања

Кај пациенти со цироза на хепарот, системската достапност на карведилол е зголемена за 80% , како резултат на намален ефект на прв помин (first pass effect). Затоа, карведилол е контраиндициран кај пациенти со клинички манифестно хепатално нарушување (види дел 4.3.)

Употреба кај постари пациенти

Возраста имала статистички значајно влијание врз фармакокинетските параметри на карведилол кај хипертензивни пациенти. Една студија кај постари хипертензивни пациенти не покажала разлика помеѓу профилот на несакани дејства од оваа група и помлади пациенти. Друга студија која вклучувала постари пациенти со коронарна артериска болест не покажала разлика во пријавените несакани дејства во однос оние кои биле пријавени од страна на помлади пациенти.

Педијатриска употреба

Достапните информации за фармакокинетиката кај лица помлади од 18 години се ограничено.

Пациенти со дијабетес

Кај хипертензивни пациенти со тип 2 дијабетес не бил забележан ефект на карведилол врз нивото на глукоза во крвта (на гладно или после тоа) и врз нивото на гликозилизиран хемоглобинот A1. Не било потребно менување на дозата на антидијабетиците.

Кај пациенти со тип 2 дијабетес, карведилол немал статистички значајно влијание врз тестот на толеранција на глукоза. Кај недијабетични хипертензивни пациенти со променета инсулин чувствителност (синдром X), карведилол ја зголемува чувствителноста на инсулин. Истите резултати биле забележани кај хипертензивни пациенти со тип 2 дијабетес.

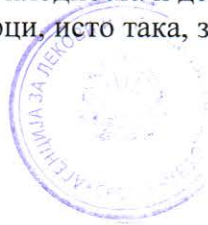
Срцева инсуфициенција

Во една студија со 24 пациенти со срцева инсуфициенција, клиренсот на R-и S-карведилол бил значително помал во однос на тој кај здрави доброволци. Овие резултати сугерираат дека фармакокинетиката на R-и S-карведилол е значително изменета од срцевата слабост

5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Карведилол не покажува мутаген или канцероген потенцијал.

Високи дози на карведилол ја намалуваат плодноста и делуваат на бременоста кај стаорци (зголемена ресорпција). Кај стаорци, исто така, забележано е и намалена



фетална тежина и одложување на скелетниот развој. Кај стаорци и зајаци забележана е појава на ембриотоксичност (зголемување на губење пост-имплантација).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Таблети од 6.25 mg

Лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, повидон, кросповидон, силициум диоксид колоиден безводен, магнезиум стеарат.

Таблети од 12.5 mg

Лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, повидон, кросповидон, силициум диоксид колоиден безводен, магнезиум стеарат, боја хинолин жолта Е 104.

Таблети од 25 mg

Лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, повидон, кросповидон, силициум диоксид колоиден безводен, магнезиум стеарат.

6.2. Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3. Рок на употреба

3 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!

6.4. Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.

Лекот да се чува на места достапни за деца!

6.5. Пакување

Кутија со 30 таблети од 6.25 mg (3 блистера со по 10 таблети)

Кутија со 30 таблети од 12.5 mg (3 блистера со по 10 таблети)

Кутија со 30 таблети од 25 mg (3 блистера со по 10 таблети)

6.6. Упатство за употреба/пакување

За перорална употреба.

6.7. Начин на издавање

Лекот се издава во аптека со рецепт.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ



9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на I-во решение: 31.01.2005

Датум на I-ва обнова: 12.11.2009

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

08/2014



A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized, overlapping loops and strokes.