



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

MILENOL таблети 12.5 mg

MILENOL таблети 25 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 таблета содржи 12.5 mg и 25 mg карведилол;

Експцијенси: сахароза, лактоза монохидрат, њовидон, безводен колоиден силикагел, кросповидон, магнезиум стеарат.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- Таблети.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Есенцијална хипертензија:

Milenol (carvedilol) е индициран кај есенцијална хипертензија. Може да се користи како сам или во комбинација со други антихипертензивни, посебно со тиазидните диуретици.

Третман на хронична стабилна ангина пекторис

Заради намалената ресорпција, Milenol се зема после јадење, при што се избегнува опасноста од појава на ортостатска хипотензија. Дозирањето е индивидуално. Третманот се започнува со пониски дози, кои постепено по потреба се зголемуваат на секои 7 до 14 дена се до добивање на оптимален терапевтски ефект. После првата доза и после аплицирање на новата зголемена доза, потребно е кај пациентите да се измери крвниот притисок во исправена положба еден час после аплицирање на повисоката доза. Ова се прави заради можната појава на ортостатска хипотензија.

Доколку третманот со карведилол се прекине повеќе од две недели може да се продолжи повторно со овој препарат земајќи пониска доза, поточно повторно се оди на титирање на дозата.



4.2. ДОЗИРАЊЕ

Есенцијална хипертензија

Почетна доза на Milenol е 12.5 mg на ден, односно по 6.25 mg Milenol, наутро и навечер. После 7 до 14 дена од третманот, дозата може да се зголеми на 25 mg еднаш на ден или по 12.5 mg наутро и навечер. Доколку ефектите сеуште не се задоволителни се зголемува дозата на 2 x 25 mg на ден.

Хронична стабилна ангина пекторис

Почетната доза на Milenol при ваква состојба изнесува 12.5 mg два пати на ден, после јадење. Доколку ефектите не задоволуваат после 7 до 14 дена од третманот, дозата може да се зголеми на 2 x 25 mg на ден. Доколку и после оваа доза не се задоволителни резултатите а пациентот добро го поднесува лекот, после 14 ден дозата може да се зголеми на 2 x 50 mg на ден. Вкупната дневна доза кај хронична ангина пекторис не смее да биде повисока од 50 mg два пати на ден. Доколку пациентите се над 70 годишна возраст, дозата не е пожелно да биде повисока од 25 mg, два пати на ден.

Прилагодување на дозирањето

Ниските почетни дози на Milenol кај постари лица изнесуваат 6.25 mg на ден за третман на хипертензија и 2 x 6.25 mg на ден за третман на стабилна ангина пекторис. Кај пациенти со срцеви заболувања 2 x 3.125 mg (2 x 1/2 таблета од 6.25 mg) на ден во третман на хипертензија и ангина пекорис.

Времетраење на третманот

Наменет е за долготраен третман.

Предозирање

Ако се земе во поголема количина од пропишаната, пациентот веднаш мора да се консултира со лекарот. При земање на поголеми количини од вообичаените може да се јави вртоглавица или замаеност заради намалување на крвниот притисок. Може да се јави и забавување на пулсот. При вакви состојби најдобро е да се намали дозата, или пак привремено да се прекине лекувањето.

Многу високи дози на карведилол можат сериозно да ја нарушат работата на срцето, дишните органи и на крвотокот и да предизвикаат губење на свеста.



При вакви состојби пациентот мора да биде подвргнат на болнички третман. По можност доколку пациентот е во свесна состојба се препорачува испразнување на стомакот со повраќање. Доколку болниот е во бесвесна состојба не се препорачува провоцирање на нагонот за повраќање.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на Milenol или на неговите составни ингредиенты, бронхијална астма или пак хронично опструктивно пулмонално заболување, нестабилно срцево заболување, пулмонална хипертензија, пулмонален и кардиген шок.

Milenol не смее да се дава кај пациенти со брадикардија (помалку од 50 удари во минута) кај пациенти со AV блок и кај пациенти со оштетена црнодробна функција.

4.4 Специјални предупредувања и специјални препораки за употреба

Хипотензија: Лекот не се препорачува за употреба кај пациенти со низок крвен притисок.

Ортостатска хипотензија: Во почетокот на третманот со Milenol и во моментот на зголемување на дозите може да се очекува ортостатска хипотензија со замаглување пред очите, појава на зурење во ушите и вертиго. Посебно ова е потенцирано кај пациенти кои примаат напоредно и други антихипертензивни или диуретици. Ова може да се превенира со земање на пониски дози од лекот или пак со постепено титрирање на дозата и со земање на лекот после јадење. Кај постарите лица задолжително е започнување на лекувањето со пониски дози.

Дисконинуираност во ирејманот: Доколку третманот со Milenol или пак со други бета-блокатори се прекине наеднаш се очекува појава на тахикардија, диспнеја и егзацербација на ангина пекторис. Дозирањето мора да се редуцира постепено, во тек на 1 до 2 недели.

Срцево заболување: Пациенти со благо или средно заболување на срцето можат да земаат Milenol доколку нивната состојба е задоволително контролирана со дигиталис или диуретици. На почетокот на третманот или пак кога сакаме да ја зголемиме дозата на Milenol, може да дојде до влошување на состојбата. За да се избегнат овие состојби се започнува на почетокот на третманот со доза на Milenol од 3.125 mg два пати на ден. Доколку состојбата кај срцевите болни се влоши, се зголемува дозата на диуретиците а се намалува дозата на Milenol или пак се прекинува со третманот со



овој препарат. Со третманот или пак со зголемувањето на дозата се продолжува после стабилизирање на состојбата на пациентот.

Дијабетес и хиперлипидизам: Бета блокаторите познато е дека можат да ја замаскираат сликата на хипогликемија кај дијабетичните пациенти и кај пациенти со тиреотоксикоза. Нивото на шеќерот во крвта може да се намали или пак да се зголеми кај дијабетични пациенти со срцево заболување.

Општа анестезија: За општа анестезија кај пациенти кои се третирани со бета-блокатори е неопходно да се користат наркотици кои поседуваат благи инотропни ефекти.

Хепатални пореметувања: Milenol иако многу ретко понекогаш може да предизвика хепатални пореметувања. Кај пациенти кај кои е евидентирана хепатална инсуфициенција пожелно е да се прекине со третманот на Milenol. Доколку црнодробната функција се нормализира може повторно да се започне со третманот.

Хронично опструктивно пулмонално заболување: Познато е дека бета-блокаторите можат да предизвикаат бронхијална опструкција. Од тие причини кај пациенти со хронично пулмонално заболување, воглавно Milenol не се препорачува за употреба. Кај пациенти со средно тешко пулмонално заболување давањето на овој препарат мора да биде со посебна претпазливост. Дозите на Milenol кај овие пациенти мора да се редуцираат од вообичаените. Ако во текот на третманот се јават знаци на опструкција на дишните патишта се прекинува веднаш со третманот.

Бета-блокаторите можат да ги потенцираат клиничките знаци за периферна артериска ангиопатија, псоријаза и анафилактичната реакција.

Бета блокаторите можат да ги потенцираат симптомите на Prinzmetal-овата ангина пекторис.

Претпазливост е потребна и кај пациенти со метаболна ацидоза.

4.5. Интеракција со други медикаменти

Пациентите мораат да се воздржат од примена на алкохолот затоа што алкохолот може да го потенцира ефектот на Milenol.

Пациенти кои примаат верапамил или дилтиазем интравенски не е пожелно да земаат Milenol заради опасноста од појава на ортостатска хипотензија и брадикардија.

Понекогаш антиаритмиците, наркотиците, антихипертензивите како и лековите кои се користат за лечење на ангина пекторис,



други бета блокатори , МАО инхибитори , кардијачни гликозиди може да ги потенцираат ефектите на Milenol.

Едновремена администрација на Milenol (carvedilol) и дигоксин резултира со зголемена концентрација на дигоксинот во постигната динамична рамнотежа за 16%.

Едновремена администрација на Milenol (carvedilol) и инсулин или пак орални антидијабетици резултира со појава на хипогликемија и појава на тахикардија. При ваква комбинација пожелно е континуирано мониторирање на гликозата.

Едновремена администрација на Milenol (carvedilol) и рифампицин резултира со намалување на концентрациите на Milenol (carvedilol) во крвта.

Едновремена администрација на Milenol (carvedilol) и циметидин резултира со покачување на концентрациите на Milenol (carvedilol) во крвта. Едновремена администрација на Milenol (carvedilol) и анестетици резултира со синергистички ефекти на овие два препарати на крвниот притисок, поточно со појава на хипотензија.

Едновремена администрација на Milenol (carvedilol) и кардијачни гликозиди резултира со продолжување на спроводливоста низ AV чворот.

4.6. Бременост и доење

Не постојат соодветни сознанија за ефектите на Milenol во текот на бременост и доење. Експерименталните податоци укажуваат на тоа дека Milenol (carvedilol) нема тератогени ефекти.

Генерално е познато е дека бета блокаторите ја редуцираат плацентарната перфузија, што од своја страна резултира со интраутерино изумирање на плодот. Регистрирани се и појави на хипогликемија и брадикардија кај плодот после примена на бета блокатори. Регистрирани се и појави на пулмонални компликации кај новороденото доколку неговата мајка примала бета блокатори во текот на бременост.

Се препорачува примена на Milenol (carvedilol) само доколку евентуалната корист од овој препарат е далеку над потенцијалните ризици од него. Истото ова важи и за мајки кои дојат.

4.7. Ефекти на способноста за возење или управување со машини за работа

Особено во почетокот на третманот кога се титрира дозата може да се јави пад на крвниот притисок со појава на вртоглавица. Во овој период се препорачува одбегнување на возење на моторни возила и управување со машини за работа.



4.8 Несакани дејства

- **централен нервен систем:** главоболка, мачнина промени во сонот, парестезија
- **кардиоваскуларен систем:** брадикардија, постурална хипотензија, синкопа, промени во периферната циркулација, клаудикацио интермитанс, едем, ангина пекторис, Ав блок,
- **респираторен систем:** асма, диспнеа
- **гастроинтестинален тракт:** наузеја, абдоминална болка, диареја, констипација, повраќање.
- **кожа:** реакции на кожата (алергиски, уртикарија, пруритус,
- **крв:** промени во серумските трансминази, тромбоцитопенија, леукопенија
- **метаболизам:** слично како бета блокаторите има ефекти на дијабетот, ги зголемува липопротеините.
- **осианатио:** болки во екстремитетите, сексуална импотенција, пореметено видно поле, редуцирана лакримација, пореметување во реналната функција.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

Milenol (carvedilol) спаѓа во групата на бета блокатори - неурохормонални антагонисти, препарати кои се наменети за долготраен третман на стабилна ангина пекторис (за оваа индикација е регистриран во 40 земји) и за лечење на есенцијалната артериска хипертензија и хронично срцево заболување (за оваа регистрација досега регистриран е во повеќе од 60 земји).

Milenol (carvedilol) е бел или бело-жолт прашок кој е лесно растворлив во вода (0.01 mg/ml). Тој е нехигроскопен. Постојат два енантиомера кои имаат слични фармаколошки карактеристики. Така постои R(+)-carvedilol и S(-) carvedilol. И двата облика R и S имаат слична α_1 адренорецепторно-блокаторна активност. Само S(-)-carvedilol енантиомерот поседува β -адренорецепторно блокаторна активност и анти-оксидативни карактеристики.

5.1. Фармакодинамски карактеристики

Карведилолот е неурохормонален антагонист кој поседува повеќе ефекти:

- неселективна бета блокада;
- алфа блокада;
- антиоксидантни особености.





Карведилолот врши редукција на периферниот васкуларен преку вазодилатација и супресија на ренин-ангиотензин-алдостерон системот преку бета блокада.

Бета блокаторната активност на Milenol (carvedilol) е докажана во многубројни ин витро и ин vivo испитувања.

Milenol (carvedilol) има ефекти како и пропранолол со скоро идентична моќност, и со слична кардиоселективност и слична интринзична симпатомиметска активност (1,2).

Вредноста за RA_2 за β_1 и β_2 блокаторната активност на пропранолол и карведилол изнесува 9.03. Во подеднакви дози (еквипотентни дози) двата препарати имаат подеднаква активност на стабилизирање на мембранската активност.

Ефективната доза 50 (ED_{50}) за карведилол за инхибиција со изопреналин предизвиканата тахикардија изнесува 0.9 mg/kg за кучиња и 1.1 mg/kg за стаорци. Овие дози се покажале ефикасни како антиангинозни и антиисхемични при експериментално предизвиканата коронарна исхемија кај анималните модели.

Оралните дози на карведилолот за намалување на крвниот притисок кај спонтано-хипертензивните стаорци изнесувале 3.6 mg/kg.

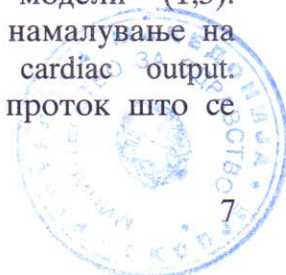
Вазорелаксирачка активност

Карведилол при констрикција предизвикана со норадреналин, предизвикува дозно зависна релаксација на аортниот стрип. Во компарација со пропранолол не се регистрирани позначајни разлики. Многубројни автори укажуваат дека оваа вазо-релаксација се должи на неговата α_1 блокаторна активност.

Вредноста на RA_2 за α_1 блокаторната активност изнесува 7.97. Овие вредности одговараат на вредностите кои се добиени со калциумовите антагонисти.

Хемодинамски ефекти

Поединечна интравенска или орална доза на карведилол го намалува артерискиот притисок кај хипертензија предизвикана експериментално кај различните животински модели (1,3). Намалувањето на крвниот притисок се должи на намалување на вкупниот периферен отпор без промени на cardiac output. Карведилолот го намалува и коронарниот крвен проток што се



должи на намалувањето на крвниот притисок. Намалувањето на крвниот притисок нема ефекти на протокот во бубрезите.

Кардиопротективни ефекти

Докажано е дека карведилол поседува антиангинозни и анти-исхемични ефекти. Ова е докажано во многу експериментални испитувања и во многу клинички испитувања.

Во многубројни претклинички испитувања изведени кај животни кај кои експериментално била предизвикана коронарна исхемија и инфаркт биле следени кардиопротективните ефекти на карведилол. Добиените резултати укажуваат на силни кардиопротективни ефекти на карведилол кои биле значајно поизразени во однос на пропранололот. Докажано е дека карведилол ја намалува инциденцата од појава на експериментално предизвиканите коронарни исхемии и појава на експериментално предизвиканите инфаркти, како и намалување на големината на инфарктите.

Антиоксидантни ефекти

Докажано е дека карведилол ја зголемува антиоксидантната активност преку чистење на кислородните и хидроксилните слободни радикали. Оваа способност е докажана во многубројни експериментални студии. Ефективните концентрации на карведилол се движат од 1-10 $\mu\text{mol/L}$. И двата енантиомери поседуваат подеднаква јачина. Во многубројни клинички испитувања оваа активност е компарирана со метопролол и доксazosин. Добиените резултати од вакви испитувања укажуваат на значајно подобри ефекти со карведилол.

Во овие испитувања докажана е и инхибицијата на липидната пероксидација на карведилол.

Многубројни други испитувања укажуваат дека карведилол врши инхибиција на оксидацијата на липопротеините со ниска густина LDL. Оваа способност е посебно значајна кај генерирањето на артериосклеротичните промени. Во клинички испитувања овие ефекти се докажани со доза на карведилолот од 25 mg/kg. Во овие испитувања вакви ефекти не се добиени со АЦЕ инхибиторите и калциумовите антагонисти.

Фармакодинамски ефекти на останатите системи

Многубројните фармаколошки испитувања се направени за да се утврдат евентуалните несакани ефекти на останатите системи.



Освен ефектите кои се дадени во индикациите, испитувани се ефектите на карведилол врз централниот нервен систем, респирацијата, евентуалните ефекти на аналгезијата, ефектите на гастроинтестиналниот тракт, ефектите на реналната функција, ефектите на метаболните функции посебно ефектите на глюкозата во крвта.

Сите овие испитувања укажуваат дека карведилол не поседува несакани ефекти на горенаброените функционални системи.

Фармакодинамски интеракции

Хемодинамските и електрофизиолошките интеракции на карведилол и дилтиазем биле испитувани кај анестезирани кучиња кај кои двата препарата биле аплицирани интравенски.

Добиени се значајно посилни ефекти со комбинацијата во однос на апликацијата на дилтиазем како монотерапија. Крвниот притисок не отстапил позначајно во однос на карведилол ако се дава како монотерапија.

Комбинација на карведилол со диуретиците не покажал некои позначајни отстапувања во однос на карведилол ако се даде сам. Не биле регистрирани никакви отстапувања на ЦНС, гастроинтестиналниот тракт, на метаболните процеси во организмот.

6.0. Фармакокинетика

Карведилол е високо липофилна субстанца и препарат кој многу се врзува за протеините од плазмата.

Фармакокинетика кај животни

Во експерименти изведени на стаорци со маркиран ¹⁴C карведилол укажуваат дека тој се ресорбира во висок процент (70%) од гастроинтестиналниот тракт. Абсолютната биорасположивост на во овие испитувања изнесувала околу 20%. Ова укажува на неговиот прв премин низ црниот дроб. Билијарната екскреција и ентерохепатичната циркулација изнесува околу 85-89% од орално аплицираната доза.

Ауторадиографски е докажано дека карведилолот се дистрибуира во најголем дел во гастроинтестиналниот тракт и црниот дроб. Не била регистрирана дистрибуција на карведилолот во ЦНС. Кај стаорците утврдени се релативно високи концентрации на карведилолот во црвените крвни зрнца. Кај останатите животински



специеси не биле регистрирани вакви концентрации на карведилолот во црвените крвни зрнца. Кај животни кои доеле биле регистрирани концентрации на карведилолот во млекото во проценти изразено околу 7%.

Во фармакокинетски испитувања изведени кај мајмуни со маркиран карведилол, максималните концентрации се постигнуваат после 3 часа од оралната апликација на лекот. Околу 65% се елиминира преку фецесот.

Фармакокинетика кај луѓе

Ајсорџија:

Milenol (carvedilol) после орална апликација брзо се ресорбира. Максималните серумски концентрации се постигнуваат за околу 1 час. Околу 98 до 99% од Milenol (carvedilol) се врзува за протеините од плазмата.

Milenol (carvedilol) е липофилна субстанца со волумен на дистрибуција од 2 l/kg. Кај пациенти со цироза волуменот на дистрибуција е поголем.

Се метаболизира во повеќе метаболити кои претежно се елиминираат преку жолчните патишта.

Првиот премин низ црниот дроб изнесува 65-75%.

Елиминацијата на Milenol (carvedilol) е претежно преку фецесот. Полуживотот на елиминација изнесува од 6-10 часа. Плазматскиот клиренс изнесува 590 мл/мин. Сосема мал дел од овој препарат се елиминира преку бубрезите.

Абсолютната биорасположивост на Milenol (carvedilol) изнесува околу 25%. Храната нема ефекти на биорасположивоста на Milenol (carvedilol).

Кај пациенти со пореметена црнодробна функција, биорасположивоста може да биде и до 80% со редуциран прв премин низ црниот дроб.

7.0. Токсикологија

Акутна токсичност:

После поединечна апликација на карведилолот утврдени се ниски вредности за LD50 за овој препарат. Кај стаорци и глвци LD50 изнесува > 8000 mg/kg после орална апликација и > 25 mg/kg после интравенска апликација.

Во субхронична и хронична токсичност (43 mg/kg) утврдени се само патохистолошки промени на црнодробното ткиво. Овие промени се регистрирани како хепатоцелуларни фокуси и билијарна



хиперплазија. Кај стаорци биле регистрирани мононуклеарни инфилтрати на миокардиумот.

Тератогеност, канцерогеност, ембриотоксичност, мутагеност:

Многубројни испитувања изведени со карведилолот укажуваат дека овој препарат не поседува канцерогени, мутагени, тератогени и ембриотоксични ефекти.

8.0. Фармацевтски особини на лекот

Експципиенси

Сахароза, лактоза монохидрат, повидон, безводен колоиден силикагел, кросповидон, магнезиум стеарат.

Инкопатибилности

Не се познати.

НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура до 30° C, во оригиналното пакување со цел да се заштити од светлина.

ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

РОК НА УПОТРЕБА

2 години.

Лекот не смее да се употребува по изминување на рокот за употреба наведен на пакувањето.

НАЧИН НА ИЗДАВАЊЕ

Лекот може да се издава само со лекарски рецепт.

ПАКУВАЊЕ

28 таблети (блистер 2 x 14) / кутија.

БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Milenol 12.5mg 15-688/08 од 30.10.2008

Milenol 25 mg 15-689/08 од 30.10.2008

ПРОИЗВОДИТЕЛ

HEMOFARM A.D. ул. Београдски пут бб, Вршац, Р.Србија

НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

HEMOFARM A.D. ФАРМАЦЕВТСКО - ХЕМИСКА
ИНДУСТРИЈА ПРЕТСТАВНИШТВО Скопје
ул. Иво Лола Рибар 39/1-1, Скопје, Р.Македонија

