

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**CORYOL®** таблетки 6.25 mg**CORYOL®** таблетки 12.5 mg**CORYOL®** таблетки 25 mg**2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 6.25 mg, 12.5 mg или 25 mg carvedilol.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Показания**

- Лечение на есенциална хипертония: Coryol може да се използва самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства.
- Лечение на хронична стабилна ангина пекторис.
- Лечение на хронична сърдечна недостатъчност.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Coryol трябва да се взема след хранене, за да се забави абсорбирането му и да се предотврати ортостатичния му ефект.

Дозировката трябва да се определи индивидуално. Лечението трябва да започне с малки дози, които се увеличават постепенно на всеки 7 до 14 дни за постигане на оптимален клиничен ефект. След първата доза, както и при всяко увеличение на дозата се препоръчва 1 час след приемането на лекарствения продукт да се измери кръвното налягане на пациента, за да се изключи възможна хипотония.

При необходимост лечението с Coryol трябва да се спира постепенно в продължение на 1 до 2 седмици.

Ако лечението е било преустановено за повече от две седмици, то трябва да бъде възобновено с най-ниската доза.

Есенциална хипертония

Първоначалната доза Coryol е 12.5 mg, приемана сутрин след закуска или 6.25 mg Coryol два пъти дневно (сутрин и вечер). След 7 до 14 дни от започване на лечението, възможно е дори след 2 дни, дозата да бъде увеличена до 25 mg сутрин или по 12.5 mg два пъти дневно. След 14 дни дозата може отново да бъде увеличена на 2 пъти по 25 mg Coryol дневно.

Цялата дневна доза за лечение на хипертония не трябва да надвишава 2 пъти по 25 mg Coryol дневно.

Хронична стабилна ангина пекторис

Първоначалната доза Coryol е 12.5 mg, приемана два пъти дневно след хранене. След 7 до 14 дни от лечението дозата може да бъде увеличена на 2 пъти по 25 mg на ден. Ако 14 дни след започване на лечението тази доза не дава резултат и ако пациентът я понася добре, дозата може да бъде увеличена на 2 пъти по 50 mg дневно. Цялата дневна доза за лечение на хронична ангина пекторис не трябва да надвишава 50 mg Coryol, приеман два пъти дневно. При пациенти на възраст над 70 години тази доза не трябва да надвишава 25 mg, приемани два пъти дневно.

Хронична сърдечна недостатъчност

Coryol се препоръчва като допълнително средство към основното лечение с лекарствени продукти, като диуретици АСЕ инхибитори и/или дигиталисови продукти. Може да се прилага като заместващо лечение, когато пациентите не

понасят ACE инхибитори. Coqul може да се прилага само след като дозите на съответния диуретик, ACE инхибитор или дигиталисов продукт (ако се предписани такива продукти) са съответно балансирани.

Дозировъчната схема е строго индивидуална. Пациентите трябва да се под непрекъснато медицинско наблюдение за поносимостта към лекарствения продукт в първите 2 до 3 часа след прием на началната доза и след прием на всяка нова завишена доза. Появата на брадикардия (честота на пулса под 55 удара в минута) е сигнал за намаляване на дозата Coqul. При появата на признаци на хипотензия най-напред се намалява дозата на диуретика или ACE инхибитора, ако тези мерки са недостатъчни, тогава се намалява и дозата на Coqul.

В началото на лечение с Coqul или след завишаване на дозата може да се наблюдава преходно влошаване на симптомите на сърдечна недостатъчност. В такъв случай трябва да се увеличи дозата на диуретика. Понякога се налага да се намали временно дозата на Coqul или да дори да се спре. Когато пациентът се стабилизира клинично лечението с Coqul и/или увеличаването на дозите може да се започне отново. Ако симптомите на сърдечната недостатъчност се влошат към по-тежка форма (NYHA class IV), трябва да се направи ревизия на цялостното лечение.

Началната доза е 3.125 mg два пъти дневно. При добра поносимост на тази доза, тя постепенно (в интервал през две седмици) може да се повишава до достигане на оптималната доза. Следващите дози трябва да са 6.25 mg два пъти дневно, след това 12.5 mg два пъти дневно и накрая 25 mg два пъти дневно. Пациентът трябва да приема най-високите дози, които може да понесе добре. Най-високата препоръчвана доза е 25 mg два пъти дневно. При пациенти тежащи повече от 85 kg, дозата постепенно и внимателно се нагласява до 50 mg два пъти дневно.

Корекция на дозировката

При пациенти в напреднала възраст се препоръчва да се започне с по-ниска доза Coqul: 6.25 mg на ден за лечение на хипертония и 2 пъти по 6.25 mg на ден за лечение на ангина пекторис, а при пациенти със сърдечна недостатъчност препоръчаните дози са: 2 пъти по 3.125 mg (2 пъти по ¼ таблетка от 12.5 mg) на ден за лечение на хипертония и ангина пекторис.

Пропускане на доза

Пропуснатата доза трябва да бъде взета възможно най-бързо. Все пак, ако приближава времето за приемане на следващата доза, пациентът не трябва да се опитва да навакса пропуснатата, а да вземе следващата в определеното време.

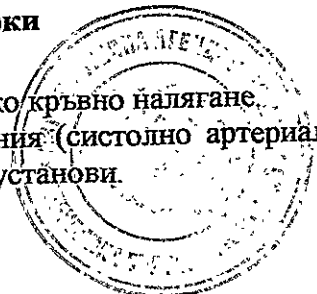
4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към карведилол или към която и да е от съставките на лекарствения продукт, бронхиална астма или хронично обструктивно белодробно заболяване, нестабилна сърдечна недостатъчност или тежка сърдечна недостатъчност (клас IV по NYHA декомпенсирана сърдечна недостатъчност, изискваща интравенозна инотропна терапия), белодробна хипертония, белодробно сърце и кардиогенен шок). Coqul не трябва да се дава на пациенти с тежка брадикардия (под 50 удара на минута в състояние на покой), синдром на болния синусов възел или втора или трета степен AV блок (освен ако не е поставен постоянен пейсмейкър). Coqul не се препоръчва при тежка чернодробна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения за употреба и предпазни мерки

Хипотония:

Лекарственият продукт не се препоръчва на пациенти с ниско кръвно налягане. При поява на брадикардия (под 55 уд/мин) и/или хипотония (систолично артериално налягане под 90 mmHg) лечението с Coqul трябва да се преустанови.



Ортостатична хипотония: Особено в началото на лечението с Corgol и при увеличаване на дозировката е възможно проявлението на ортостатична хипотония със замаяност и световъртеж, понякога със синкоп. Пациентите със сърдечна недостатъчност, пациентите в напреднала възраст и тези, които приемат едновременно и други антихипертензивни и диуретични средства, са изложени на по-голям риск. Тези реакции могат да бъдат предотвратени, като се приема по-ниска първоначална доза Corgol, като внимателно се титрира поддържащата доза и като се взема лекарствения продукт след хранене. Пациентите трябва да бъдат предупредени как да избягват ортостатичните нарушения (да внимават при ставане, при световъртеж да сядат или лягат). На пациентите в напреднала възраст се препоръчва да започнат лечението с по-ниски дози (виж Дозировка и начин на приложение).

Преустановяване на лечението: Ако лечението с Corgol (както и с други β -блокери) се прекрати внезапно, може да се наблюдават изпотяване, тахикардия, диспнея и изостряне на ангина пекторис. Изложени на най-голям риск са пациентите с ангина пекторис, при които е възможен инфаркт на миокарда. Дозировката трябва да бъде намалявана постепенно в продължение на 1 до 2 седмици.

Ако лечението е било преустановено за повече от две седмици, то трябва да бъде възобновено с най-ниската доза.

Сърдечна недостатъчност: Пациентите с лека до умерена сърдечна недостатъчност могат да вземат Corgol, при условие че състоянието им се контролира успешно с дигиталис и/или диуретици. При започване на лечението с Corgol или при увеличаване на дозата е възможно влошаване на сърдечната недостатъчност. Това може да бъде избегнато чрез по-внимателно дозиране на Corgol: лечението трябва да започне с половин доза (3.125 mg два пъти дневно). Ако се влоши сърдечната недостатъчност, трябва да се увеличат диуретиците или да се намали дозата Corgol, или лечението с него временно да се преустанови. Дозата може да бъде увеличена отново при стабилизиране на клиничното състояние.

Препоръчва се да се наблюдават пациентите със сърдечна недостатъчност и с тежка хипотония, исхемична болест на сърцето, дифузно съдово заболяване и/или бъбречна недостатъчност, тъй като при тези пациенти може да се влоши (рядко) бъбречната функция. Бъбречната функция се нормализира при прекратяване на лечението.

Диабет и хипертиреоидизъм: β -блокерите забавят сърдечната дейност и следователно могат да маскират симптомите на хипогликемия при диабетици и на хипертиреоидизъм (например тахикардията) при пациенти със заболяване на щитовидната жлеза. Нивото на кръвната захар може да намалява или да се повишава при диабетици със сърдечна недостатъчност.



Обща анестезия: За обща анестезия на пациенти, лекувани с β -блокери, е необходимо да се използват наркотични средства с възможно най-слаб отрицателен инотропен ефект или предварително (постепенно!) да се преустанови лечението.

Нарушена чернодробна функция: Coqul може по изключение да причини нарушение на чернодробната функция. При клинично подозрение за нарушение, чернодробната функция трябва да бъде проверена. В случай на чернодробна недостатъчност пациентът трябва да спре да взема Coqul. По правило чернодробната функция се нормализира след преустановяване на лечението.

Хронично обструктивно белодробно заболяване: Тъй като β -блокерите могат да утежнят бронхиалната обструкция, пациентите с хронично белодробно заболяване по принцип не трябва да ги употребяват. На пациентите с лека форма на заболяването може по изключение да се дава Coqul, при положение, че лечението с други лекарствени продукти не е успешно. При все това се изисква строго мониториране. Важно е тези пациенти да вземат най-малката ефективна доза Coqul. При поява на симптоми на бронхиална обструкция, лечението с Coqul трябва да бъде незабавно преустановено.

β -блокерите могат да влошат клиничното състояние при *периферна артериална ангиопатия, псориазис и анафилактични реакции* и да отслабят отговора на *алергични тестове*.

β -блокерите могат да утежнят *Prinzmetal-ангина пекторис*.

Особено внимание се изисква при *тежка метаболитна ацидоза*.

Пациентите с *феохромоцитом* могат да вземат β -адренорецепторни блокери, само ако предварително са започнали да вземат също и α -блокери.

Безопасността и ефикасността на Coqul при *пациенти под 18-годишна възраст* не са установени и поради това неговата употреба не се препоръчва в педиатрията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

Препоръчва се пациентите да не употребяват алкохол по време на лечението, тъй като той може да потенцира ефекта на Coqul.

Едновременното приложение на Coqul и калциеви антагонисти като верапамил и дилтиазем, не се препоръчва поради риск от ексцесивна брадикардия и AV-блок. При едновременно приложение с калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип се изисква повишено внимание (риск от хипотония). Не се препоръчва едновременната употреба на Coqul с антиаритмични средства клас IA и IC, прилагани интравенозно (риск от тежка миокардна депресия). При едновременното приложение с антиаритмични средства, прилагани перорално е необходимо повишено внимание (клинично проследяване и чест ЕКГ-контрол).

Някои антиаритмични, наркотични, антихипертензивни средства, лекарствата за лечение на ангина пекторис, други β -блокери (вкл. и под формата на капки за очи), намаляващите катехоламините лекарствени продукти (вкл. инхибиторите на моноаминооксидазата, резерпин) и сърдечните гликозиди могат да потенцират ефекта на Coqul. Поради това при определяне на дозировката на тези лекарствени продукти и на Coqul трябва да се внимава. Едновременната употреба на Coqul с дигоксин може да доведе до повишаване концентрацията на дигоксина.

Фармакокинетиката на Coqul може да се промени, ако той бъде прилаган едновременно със средства, които стимулират или потискат действието на чернодробните ензими (CYP2D6): така например симетидинът повишава серумните концентрации на корведилола, а рифампицинът ги намалява.

Едновременната употреба на Coqul с ерго-алкалоиди увеличава нежелателните реакции върху периферното кръвообращение.

Едновременното приложение на Coqul и циклоспорин може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на циклоспорина, поради което се препоръчва

мониториране на плазмените нива и при необходимост коригиране на дозата на циклоспорина.

Едновременното приложение на Coqul и клонидин повишава риска от хипотония и брадикардия. Когато едновременното лечение с Coqul и клонидин трябва да бъде завършено, първо се прекратява приема на Coqul и след няколко дни – на клонидин. Coqul може да усилва ефекта от хипогликемичните средства и да маскира признаците на хипогликемия. Поради това се препоръчва редовно да се проверява кръвната захар.

4.6 Бременност и кърмене

Не е известно дали карведилолът е вреден за плода. β -адренорецепторните блокери преминават през плацентната бариера и могат да причинят хипотония, брадикардия и хипогликемия у плода. Съгласно класификацията на FDA, карведилолът спада към средствата от група C, които могат да се вземат при бременност.

На бременните жени се препоръчва да не вземат този лекарствен продукт освен в спешни случаи, когато очакваната полза за майката оправдава риска за плода.

Тъй като е възможно карведилолът да се екскретира чрез майчиното мляко, кърменето не се препоръчва по време на лечение с Coqul.

4.7. Отражение върху способността за шофиране и работа с машини

Особено в началото на лечението и при променяне на дозировката, кръвното налягане може да се понижи прекомерно и това да причини замаяност. Поради това на пациентите се препоръчва да не шофират и да не работят с машини, когато се чувстват замаяни.

4.8. Нежелани реакции

Нежеланите реакции, дължащи се на карведилола, обикновено са леки и преходни. Причинно-следствената връзка между нежеланите реакции и лекарствения продукт не е изяснена. Честотата на някои нежелани реакции, като замаяност, хипотония, брадикардия и нарушения на зрението е пропорционална на приеманата доза. Тези явления се наблюдават предимно при увеличаване на дозата, по-често при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, като те по правило са преходни.

Сърдечно-съдова система

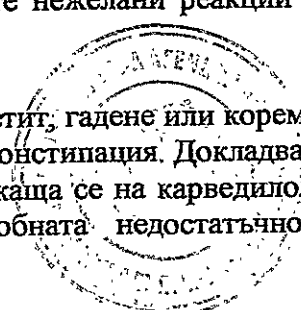
Може да се наблюдават: брадикардия, ортостатична хипотония, нарушение на сърдечната проводимост, палпитации, периферен едем, студени крайници, хипотония и синкоп. Рядко може да се влоши клиничното състояние при пациенти със сърдечна недостатъчност (особено при увеличаване на дозировката) и по изключение при пациенти с ангина пекторис (внезапното преустановяване на лечението може да причини сърдечен инфаркт) и при пациенти с интермитентно накуцване (claudicatio intermittens) и синдром на Raynaud.

Централна нервна система

Може да се наблюдават следните нежелани реакции: световъртеж или замаяност, главоболие (особено при започване на лечението или при коригиране на дозировката), сънливост, безсъние, рядко промени на настроението или на умственото състояние. Замаяност с или без ортостатична хипотония са най-честите нежелани реакции от карведилола (при близо 6% от пациентите).

Стомашно-чревен тракт

Карведилолът може да причини сухота в устата, намален апетит, гадене или коремна болка (до 2%), лека диария, повръщане, флатуленция, рядко констипация. Докладвани са редки случаи на преходна чернодробна дисфункция, дължаща се на карведилола. Ако с биохимични изследвания се потвърди чернодробната недостатъчност, пациентите трябва да спрат да вземат Coqul.



Дихателна система

Може да настъпят инцидентно: диспнея, бронхоспазъм (повечето при предразположени пациенти) и запушване на носа.

Кръвотворна система

Единични случаи на тромбоцитопения и левкопения са докладвани.

Пикочо-полова система

β -блокери рядко причиняват нарушения в уринирането и импотентност. По изключение може да се влоши бъбречната функция (може да настъпи бъбречна недостатъчност; виж също Специални предупреждения).

Метаболитни и ендокринни жлези

По-често при диабетици може да настъпи хипергликемия (тип II) или хипогликемия (главно тип I). Серумното ниво на триглицеридите може да се повиши (1%), така както и нивото на холестерола (рядко).

Сетива

Може да се наблюдават: зрителни нарушения, намалена слъзна секреция (което е неприятно за пациентите с контактни лещи) и дразнене на очите.

Кожа

Реакции на свръхчувствителност настъпват при по-малко от 1% от пациентите, лекувани с карведилол: пруритус, обрив, уртикария. С другите β -блокери са докладвани отделни случаи на псориазис, алоpecia, горещи вълни и ексфолиативен дерматит.

Мускулно-скелетна система

Болки в мускулите, костите и гръбначния стълб са докладвани рядко.

Други

Умора, наддаване на тегло и рядко парестезия.

4.9 Предозиране

Предозирането може да причини главно хипотония (със замаяност и световъртеж; възможен е също и синкоп) и брадикардия. Обикновено е достатъчно да се намали дозата или временно да се преустанови лечението.

Освен това, предозирането може да причини диспнея поради бронхоспазъм, повръщане, сърдечна недостатъчност, при тежки случаи също кардиогенен шок, нарушение на съзнанието до кома, генерализирани гърчове, нарушена сърдечна проводимост и сърдечен блок.

Трябва да се вземат мерки за отстраняване на неабсорбирания в тялото лекарствен продукт. Жизнените функции на пациента трябва да бъдат мониторирани отблизо в интензивно отделение. Лечението е симптоматично и с агонисти на адренорецепторите.

Възможна терапия: орципреналин и/или глюкагон за поддържане на сърдечната функция и на кръвообращението; атропин и по възможност пейсмейкър при брадикардия; β_2 -симпатикомиметици при бронхоспазъм; норадреналин или норфенефрин при периферна вазодилатация; диазепам при припадъци.

Продължителността на лечението зависи от степента на интоксикацията. В случай на тежка интоксикация може да се удължи времето за елиминиране на карведилола. Пациентът трябва да се държи под наблюдение до стабилизиране на състоянието му.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Corgol действа по два начина. Активната съставка – карведилол, е рацемична смес; енантиомерите имат различен ефект и се метаболизират различно. S(-) енантиомерът оказва блокиращо действие на α - and β -адренорецепторите, докато R(+)-енантиомерът има блокиращ ефект само върху α -адренорецепторите. Чрез кардионеселективно блокиране на β -адренорецепторите, той намалява артериалното налягане, сърдечната честота и сърдечния дебит. Карведилол понижава налягането в белодробната артерия и в дясното предсърдие. Като блокира α_1 -адренорецепторите, той причинява периферна вазодилатация и намалява съпротивлението на съдовете. Благодарение на тези ефекти лекарственият продукт отпуска сърдечния мускул и предотвратява ангина пекторис. При пациенти със сърдечна недостатъчност Corgol увеличава фракцията на изтласкване на лявата камера като подходящо облекчава симптомите на болестта. Подобно действие се наблюдава при пациенти с лява вентрикуларна дисфункция. Карведилол няма вътрешна симпатикомиметична активност.

Ефектът върху кръвното налягане и сърдечната честота се проявява 1 до 2 часа след приемането на лекарствения продукт.

При хипертоници с нормална бъбречна функция карведилол намалява съдовото съпротивление в бъбреците, като не причинява съществени промени в гломерулната филтрация, изтичането на бъбречния кръвоток и екскретирането на електролитите.

По правило карведилолът не оказва значителен ефект върху нивото на липопротеините в серума.

5.2. Фармакокинетични свойства

Карведилолът се абсорбира бързо и пълно след приемането му. Той почти напълно се свързва с плазмените протеини. Плазмените концентрации са пропорционални на приетата през устата доза.

Само около 30% от приетото количество карведилол е бионалично поради значителното му метаболизиране при първо преминаване през черния дроб (главно посредством чернодробните ензими CYP2D6 и CYP2C9). Произвеждат се три активни метаболита с блокиращо β -рецепторите действие.

Един от тях - 4'-хидроксифенил, е 13 пъти по-мошен от карведилола за β -блокирането. В сравнение с карведилола активните метаболити имат слабо съдоразширяващо действие. Метаболизмът е стереоселективен и поради това плазмените нива на R(+)-карведилола са 2 до 3 пъти по-високи от тези на S(-)-карведилола. Плазмените нива на активните метаболити са близо 10 пъти по-ниски от нивото на карведилола.

Времето на полуелиминиране е различно – 5 до 9 часа за R(+)-карведилол и 7 до 11 часа за S(-)-карведилол.

Средните плазмени нива на карведилола са с около 50% по-високи при пациенти в напреднала възраст отколкото при по-млади хора.

Храната забавя абсорбирането на лекарството, но не влияе на неговата бионаличност.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Изследвания върху лабораторни животни на острата токсичност на лекарствения продукт показват, че карведилолът е слабо токсичен.

Оралните LD₅₀ стойности са били над 2.9 g/kg при мишки, над 5 g/kg при плъхове и над 1 g/kg при кучета. След интраперитонеално приложение стойностите LD₅₀ са били 1.61 до 1.81 g/kg при мишки и 0.77 до 1.35 g/kg при плъхове. След интравенозно приложение тези стойности са били 27 mg/kg при мишки и 25 mg/kg при плъхове.

Не са наблюдавани токсични промени при плъхове след орално приложение на 30 mg/kg карведилол дневно (близо 100 пъти повече от терапевтичната доза при хора) в продължение на 13 седмици или при кучета по 10 mg/kg. При по-високи дози все пак се откриват единични морфологични и функционални промени в черния дроб, далака, и матката при плъхове и намаляване на локомоторната активност и на телесното тегло при кучета. Дози от > 200 mg/kg/на ден причиняват седация и намаляване на телесното тегло при плъхове в зряла възраст. Наблюдава се също намаляване на броя на няколко последователни котила, удължаване времето на износване, по-малко на брой жълти тела и оплодени яйца в матката. Пълна резобция се наблюдава при 18% от фетусите. При доза от 60 mg/kg/дневно (10 пъти максималната препоръчвана доза за хора) не се наблюдават токсични промени или нарушения на плодовитостта. Карведилол и/или неговите метаболити (като другите бета-блокери) преминават през плацентната бариера и се екскретират през майчиното мляко. По-висока смъртност е наблюдавана при новородени от плъхове, третирани с 60 mg/kg/дневно. При плъхове, получавали дози карведилол до 75 mg/kg/дневно в продължение на 2 години, карведилолът не е показал канцерогенен ефект. Карведилол няма мутагенен ефект при изпитване на генотоксичността му, при *in vitro* микронуклеарни тестове при хамстери или *in vivo* тестове с човешки лимфоцити.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Sucrose, lactose, povidone, colloidal anhydrous silica, crospovidone, magnesium stearate.

6.2 Несъвместимости

Няма несъвместимости.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява на температура до 30°C. Да се съхранява на недостъпни за деца места.

6.5 Опаковката

Блистерна опаковка (алум. фолио, PVC/PVDC червено фолио):

28 таблетки по 6.25 mg

28 таблетки по 12.5 mg

28 таблетки по 25 mg

6.6 Инструкции за употреба

Няма специални инструкции за употреба

7. Име и адрес на производителя и притежателя на разрешението за употреба

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

8 НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9 ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

10. ДАТА НА ОДОБРЕНИЕТО ИЛИ НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА КХП May 19, 1999