

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

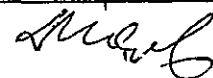
Dilatrend 6.25 / Дилатренд 6.25  
Dilatrend 12.5 / Дилатренд 12.5  
Dilatrend 25 / Дилатренд 25

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към № 117195;  
разрешение за употреба № 11-2196 / 02.07.09

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

636/25-03.03



Всяка таблетка Дилатренд 6.25 съдържа 6.25 мг carvedilol (карведилол).  
Всяка таблетка Дилатренд 12.5 съдържа 12.5 мг carvedilol.  
Всяка таблетка Дилатренд 25 съдържа 25 мг carvedilol.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

##### Симптоматична хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Дилатренд е показан за лечение на стабилна лека, умерена и тежка хронична сърдечна недостатъчност като допълнение към стандартното лечение, напр. диуретици, дигоксин и АСЕ инхибитори при пациенти с еуволемия.

##### Хипертония

Дилатренд е показан за лечение на хипертония.

##### Стенокардия

Дилатренд е показан за профилактично лечение на стабилна стенокардия.

#### 4.2. Дозировка и метод на приложение

Таблетките трябва да се вземат с течност. При пациенти с ХСН Дилатренд трябва да се дава с храна.

##### Симптоматична хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Лечението с Дилатренд трябва да се започва само под наблюдение на лекар в болница след задълбочена оценка на състоянието на пациента.

Преди всяко последващо повишение на дозата клиничното състояние на пациента трябва да се оценява в деня на повишаването от специалист с опит в лечението на сърдечна недостатъчност за уверение, че клиничното

състояние на пациента остава стабилно. Дозата на карведилол не трябва да се увеличава при пациенти с влошаваща се сърдечна недостатъчност от последното посещение или с признаци на декомпенсирана или нестабилна хронична сърдечна недостатъчност.

Дозата трябва да се титрира според индивидуалните нужди.

При пациентите, които получават диуретици и/или дигоксин и/или АСЕ инхибитори, дозировката на другите лекарства трябва да се стабилизира преди започване на лечение с Дилатренд.

### ***Възрастни***

Препоръчваната доза за започване на терапията е 3.125 мг два пъти дневно в продължение на две седмици. Ако тази доза се понася, дозата трябва след това да се увеличи през интервали не по-малки от две седмици до 6.25 мг два пъти дневно, последвано от 12.5 мг два пъти дневно и след това 25 мг два пъти дневно. Дозировката трябва да се увеличи до най-високото ниво, поносимо за пациента.

Препоръчваната максимална дневна доза е 25 мг два пъти дневно за всички пациенти с тежка ХСН и за пациенти с лека до умерена ХСН с тегло под 85 кг. При пациенти с лека до умерена ХСН с тегло над 85 кг препоръчваната максимална дневна доза е 50 мг два пъти дневно.

По време на повишение на дозата при пациенти със систолично артериално налягане под 100 mm Hg може да възникне влошаване на бъбречната и/или сърдечната функция. Поради това преди всяко увеличение на дозата тези пациенти трябва да се оценяват от лекар за бъбречна функция и симптоми на влошаване на сърдечната недостатъчност или вазодилатация. Преходно влошаване на сърдечната недостатъчност, вазодилатация или задръжка на течности може да се лекуват с коригиране на дозата на диуретиците или АСЕ инхибиторите или с промяна или временно преустановяване на лечението с Дилатренд. При тези обстоятелства дозата на Дилатренд не трябва да се увеличава докато симптомите на влошаване на сърдечната недостатъчност или на вазодилатация не се стабилизират.

Ако лечението с Дилатренд се преустанови за повече от две седмици, препоръчва се лечението да започне с 3.125 мг два пъти дневно и да се повишава според горните препоръки за дозиране.

### ***Пациенти в напреднала възраст***

Както при възрастните.

### ***Деца***

Безопасността и ефективността при деца (под 18 години) не са установени.

## **Хипертония**

Препоръчва се приложение веднъж дневно.

### ***Възрастни***

Препоръчваната доза за започване на терапията е 12.5 мг веднъж дневно за първите два дни. След това препоръчваната доза е 25 мг веднъж дневно. Въпреки че това е адекватна доза при повечето пациенти, ако е необходимо, дозата може да се повиши до максималната препоръчвана доза от 50 мг веднъж дневно или в разделени приеми.

Повишаването на дозата трябва да се извършва през интервали от най-малко две седмици.

### ***Пациенти в напреднала възраст***

Препоръчва се начална доза от 12.5 мг дневно. Тя е осигурила задоволителен контрол в някои случаи. Ако отговорът е неадекватен, дозата може да се повиши до максималната препоръчвана доза от 50 мг веднъж дневно или в разделени приеми.

Повишаването на дозата трябва да се извършва през интервали от най-малко две седмици.

### ***Деца***

Безопасността и ефективността при деца (под 18 години) не са установени.

## **Стенокардия**

### ***Възрастни***

Препоръчваната доза за започване на терапията е 12.5 мг веднъж дневно за първите два дни. След това препоръчваната доза е 25 мг веднъж дневно.

### ***Пациенти в напреднала възраст***

Препоръчваната максимална дневна доза е 50 мг в разделени приеми.

### ***Деца***

Безопасността и ефективността при деца (под 18 години) не са установени.

### ***Пациенти със съпътстващо чернодробно заболяване***

Дилатренд е противопоказан при пациенти с нарушена чернодробна функция (виж раздел 4.3. *Противопоказания* и 5.2. *Фармакокинетични свойства*).

### ***Пациенти със съпътстващо бъбречно заболяване***

Не се предвижда коригиране на дозата докато систоличното артериално налягане е над 100 mm Hg (виж също и раздел 4.4. *Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба* и 5.2. *Фармакокинетични свойства*).

### 4.3. Противопоказания

Дилатренд е противопоказан при пациенти с подчертана задръжка на течности или претоварване, изискващо интравенозна поддръжка на инотропния ефект.

Пациенти с обструктивни заболявания на дихателните пътища, чернодробна дисфункция, свръхчувствителност към карведилол или някоя друга съставка на таблетките.

Както при другите бета-блокери: анамнеза за бронхоспазъм или астма, сърдечен АВ блок II и III степен (освен ако не е поставен постоянен пейс-мейкър), тежка брадикардия (под 50 удара/мин), кардиогенен шок, синдром на болния синусов възел (включително сино-атриален блок), тежка хипотензия (систолично артериално налягане под 85 mm Hg), метаболитна ацидоза и феохромоцитом (освен ако не е адекватно контролиран чрез алфа-блокада).

### 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност по време на повишаване на дозата на Дилатренд може да възникне влошаваща се сърдечна недостатъчност или задръжка на течности. Ако се появят такива симптоми, дозата на диуретика трябва да се коригира и дозата на Дилатренд не трябва да се увеличава до възстановяване на клиничната стабилност. Понякога може да се наложи да се намали дозата на Дилатренд или лечението временно да се преустанови. Такива епизоди не изключват последващо успешно титриране на Дилатренд.

При хипертензивни пациенти, които лекуват хронична сърдечна недостатъчност с дигоксин, диуретици и/или с АСЕ инхибитор, Дилатренд трябва да се прилага внимателно, тъй като и дигоксин и Дилатренд могат да забавят А-V провеждането.

Както при други лекарства с бета-блокираща активност, Дилатренд може да маскира ранните признаци на остра хипогликемия при пациенти със захарен диабет. При инсулин-зависими пациенти обикновено се предпочита алтернативно лечение на бета-блокери. При пациенти с диабет употребата на Дилатренд може да бъде свързана с влошаване на контрола на глюкозата в кръвта. Поради това се налага редовно проследяване на кръвната глюкоза при диабетици, когато се започва лечение с Дилатренд или се повишава дозата, и хипогликемичната терапия трябва да се коригира съответно.

Наблюдавано е обратимо влошаване на бъбречната функция при лечение с Дилатренд при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с ниско артериално налягане (систолично АН под 100 mm Hg), исхемична болест на

сърцето и дифузно съдово заболяване и/или съпътстваща бъбречна недостатъчност. При пациенти с ХСН с тези рискови фактори бъбречната функция трябва да се мониторира по време на повишаването на дозата на Дилатренд и лекарството да се преустанови или дозата да се намали при възникване на влошаване на бъбречната недостатъчност.

Носителите на контактни лещи трябва да се уведомят за възможността за намалено слъзоотделяне.

Въпреки че няма съобщения за стенокардия при спиране на лечението, спирането трябва да е постепенно (1-2 седмици), особено при пациенти с исхемична болест на сърцето, тъй като Дилатренд има бета-блокираща активност.

Дилатренд може да се прилага при пациенти с периферно съдово заболяване. Чистите бета-блокери могат да отключат или да влошат симптоми на артериална недостатъчност. Тъй като обаче Дилатренд има също и алфа-блокиращи свойства, този ефект в голяма степен е балансиран.

Дилатренд, както и другите бета-блокери, може да маскира симптомите на тиреотоксикоза.

Ако Дилатренд индуцира брадикардия, при намаляване на сърдечната честота под 55 удара/мин дозата на Дилатренд трябва да се намали.

Трябва да се внимава при прилагане на Дилатренд на пациенти с анамнеза за сериозни реакции на свръхчувствителност и при болни, подложени на десенсибилизиращо лечение, тъй като бета-блокерите може да увеличат както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактичните реакции.

При пациенти, страдащи от периферното циркулаторно нарушение феномен на Рейно, може да се наблюдава обостряне на симптомите.

При пациенти с анамнеза за псориазис, свързан с лечение с бета-блокери, Дилатренд трябва да се прилага само след преценка на съотношението риск-полза.

При пациенти с феохромоцитом преди приложението на бета-блокери трябва да се започне лечение с алфа-блокери. Няма опит с приложението на карведилол при това състояние. Поради това трябва да се внимава при приложение на Дилатренд на пациенти с подозрение за феохромоцитом.

Лекарства, притежаващи неселективна бета-блокираща активност, може да предизвикат болка в гърдите при пациенти с вариантна ангина на Prinzmetal. Няма клиничен опит с Дилатренд при тези пациенти, въпреки че алфа-

блокиращата активност на Дилатренд може да предотврати такива симптоми. Трябва обаче да се внимава при прилагането на Дилатренд на пациенти с подозрение за вариантна ангина на Prinzmetal.

При пациенти с тенденция за бронхоспастични реакции може да се появи респираторен дистрес като резултат от възможно засилване на съпротивлението на дихателните пътища. Следните предупреждения трябва да се включат във външната опаковка и листовката:

#### ***Опаковка***

Не прилагайте това лекарство, ако сте имали хрипове, дължащи се на астма или друго белодробно заболяване.

#### ***Листовка***

Не прилагайте това лекарство, ако сте имали хрипове, дължащи се на астма или друго белодробно заболяване. Преди това се посъветвайте с лекуващия си лекар или фармацевт.

#### **4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие**

Както при другите бета-блокери, Дилатренд може да потенцира ефекта на други едновременно приемани лекарства с антихипертензивно действие (напр. алфа<sub>1</sub>-блокери) или хипотензията е част от профила им на безопасност.

Пациенти, които приемат продукти с бета-блокираща активност с лекарство, изчерпващо катехоламините (напр. резерпин и инхибитори на моноаминоксидазата), трябва да се наблюдават внимателно за признаци на хипотония и/или тежка брадикардия.

Наблюдавани са отделни случаи на нарушения на проводимостта (рядко с хемодинамични нарушения), когато Дилатренд и дилтиазем се прилагат едновременно. Поради това, както и при другите лекарства с бета-блокираща активност, внимателно трябва да се проследяват ЕКГ и артериалното налягане, когато се прилагат едновременно калциеви антагонисти от типа на верапамил или дилтиазем, или антиаритмични лекарства клас I. Тези видове лекарства не трябва да се прилагат интравенозно при пациенти, получаващи Дилатренд.

Ефектите на инсулина или оралните хипогликемични средства може да се интензифицира. Поради това се препоръчва редовно проследяване на глюкозата в кръвта.

При пациенти с хипертония, лекуващи се едновременно с Дилатренд и дигоксин, минималните плазмени нива на дигоксина може да се увеличат с приблизително 16%. Препоръчва се засилено мониториране на нивата на

дигоксина при започване на лечението, коригиране на дозата и преустановяване на Дилатренд. Едновременното приложение на Дилатренд и сърдечни гликозиди може да удължи времето на AV провеждане.

Когато едновременното лечение с Дилатренд и клонидин трябва да се преустанови, първо трябва да се спре Дилатренд, няколко дена преди постепенното намаляване на дозата на клонидина.

Може да се наложи предпазливост при пациенти, които получават индуктори на оксидазите със смесени функции, напр. рифампицин, тъй като серумните нива на карведилол може да се намалят, или инхибитори на оксидазите със смесени функции, напр. циметидин, тъй като серумните нива може да се повишат.

По време на обща анестезия трябва да се обърне внимание на потенциалните синергични инотропни ефекти на карведилол и анестетиците.

Наблюдавано е леко увеличение на средните минимални концентрации на циклоспорин след започване на лечение с карведилол при 21 пациенти с бъбречна трансплантация, страдащи от хронично съдово отхвърляне. При около 30% от пациентите дозата на циклоспорин е трябвало да се намали, за да се поддържат концентрациите на циклоспорина в терапевтичните граници, а при останалите не е било необходимо коригиране на дозата. Средно дозата на циклоспорин е била намалена при около 20% от тези пациенти. Поради голямата индивидуална вариабилност на необходимостта от коригиране на дозата, препоръчва се концентрациите на циклоспорина да се проследяват внимателно след започване на лечението с карведилол и дозата на циклоспорина да се коригира съответно.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Няма адекватен опит с Дилатренд при бременни жени.

Дилатренд не трябва да се прилага по време на бременност и кърмене, освен ако очакваната полза надхвърля потенциалния риск. Няма данни от изследванията върху животни за тератогенен ефект на Дилатренд. Ембриотоксичност е била наблюдавана само след прилагане на високи дози при зайци. Значението на тези находки за човека е несигурно. Бета-блокери намаляват плацентарната перфузия, което може да доведе до интраутеринна фетална смърт, раждане на незрели плодове или преждевременно раждане. Освен това изследванията при животни са показали, че карведилол преминава през плацентарната бариера и поради това трябва да се имат предвид възможните последици от алфа- и бета-блокадата за плода и новороденото при човека. При други алфа- и бета-блокери ефектите са включвали перинатален и неонатален дистрес (брадикардия, хипотензия, респираторен дистрес,

хипогликемия, хипотермия). Има повишен риск от сърдечни и белодробни усложнения при новороденото в постнаталния период.

Изследванията върху животни са показали, че карведилол или неговите метаболити се екскретират с кърмата. Не е известно дали карведилол се екскретира в кърмата при човека. Поради това не се препоръчва кърмене по време на прилагане на карведилол.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Както при други лекарства, които предизвикват промени в артериалното налягане, пациентите, вземащи Дилатренд, трябва да се предупредят да не шофират или да работят с машини, ако имат замаяване или свързани симптоми. Това се отнася особено за започването на лечението или промяна на дозата и във връзка с алкохол.

#### **4.8. Нежелани реакции**

Нежеланите събития при ХСН са изброени отделно поради разликата в основното заболяване.

##### **При хронична сърдечна недостатъчност**

###### ***Хематологични***

Рядко тромбоцитопения.

В отделни случаи се съобщава за левкопения.

###### ***Метаболитни***

*Чести:* наддаване на тегло и хиперхолестеролемия. Хипергликемия, хипогликемия и влошаване на контрола на глюкозата в кръвта също са чести при пациенти с наличен захарен диабет (виж раздел 4.5. *Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие*).

###### ***Централна нервна система***

*Много чести:* замаяването, главоболието обикновено са слабо изразени и възникват предимно в началото на лечението. Астения (включително умора).

###### ***Сърдечна-съдова система***

*Чести:* брадикардия, ортостатична хипотензия, хипотензия, оток (включително генерализиран, периферен, застоен и генитален оток, оток на краката, хиперволемия и претоварване с течности).

*Не чести:* синкоп (включително и пресинкоп), AV-блок и сърдечна недостатъчност по време на повишаване на дозата.



### **Стомашно-чревна система**

*Чести:* гадене, диария и повръщане.

### **Кожна и кожни придатъци**

Дерматит и засилено потене.

### **Други**

*Чести:* нарушения на зрението.

*Редки:* остра бъбречна недостатъчност и отклонения в бъбречната функция при пациенти с дифузно съдово заболяване и/или увредена бъбречна функция (виж раздел 4.4. *Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба*).

Честотата на нежеланите реакции не зависи от дозата с изключение на замаяването, нарушенията в зрението и брадикардията.

### **При хипертензия и стенокардия:**

Профилът е подобен на този, наблюдаван при хронична сърдечна недостатъчност, въпреки че честотата на събитията обикновено е по-ниска при пациенти с хипертензия или стенокардия, лекувани с Дилатренд.

### **Биохимия на кръвта и хематологични реакции**

Съобщават се изолирани случаи на промени в серумните трансминази, тромбоцитопения и левкопения.

### **Централна нервна система**

*Чести:* замаяване, главоболие и умора, които обикновено са слабо изразени и възникват предимно в началото на лечението.

*Не чести:* подтиснато настроение, нарушения на съня, парестезия, астения.

### **Метаболитни**

Поради бета-блокиращите свойства също е възможно проявяването на латентен захарен диабет, манифестният диабет може да се влоши и да се инхибира контра-регулацията на кръвната глюкоза.

### **Сърдечна-съдова система**

*Чести:* брадикардия, ортостатична хипотензия, хипотензия, особено в началото на лечението.

*Не чести:* синкоп, хипотензия, нарушения на периферното кръвообращение (студени крайници, PVD, обостряне на интермитентно накуцване и феномен на

Рейно). AV-блок, стенокардия (включително болка в гръдния кош), симптоми на сърдечна недостатъчност и периферен оток.

#### ***Дихателна система***

*Чести:* астма и диспнея при предразположени пациенти.

*Редки:* запушен нос, хрипове и грипоподобни симптоми.

#### ***Стомашно-чревна система***

*Чести:* стомашно-чревно разстройство (със симптоми като гадене, коремна болка и диария).

*Не чести:* запек и повръщане.

#### ***Кожна и кожни придатъци***

*Не чести:* кожни реакции (напр. алергична екзантема, дерматит, уртикария, сърбеж, реакции, подобни на lichen planus, засилено изпотяване). Може да се появят псориаатични лезии или налични лезии да се влошат.

#### ***Други***

*Чести:* болка в крайниците, намалено слъзоотделяне.

*Не чести:* случаи на сексуална импотентност и нарушения на зрението.

*Редки:* сухота в устата, смущения в микцията и очно дразнене.

Има съобщения за отделни случаи на алергични реакции.

### **4.9. Предозиране**

#### ***Симптоми и признаци***

След масивно предозиране може да се очакват дълбоки сърдечно-съдови ефекти като хипотензия и брадикардия. Те може да се последват от сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и сърдечен арест. Може да има също и респираторни проблеми, бронхоспазъм, повръщане, нарушено съзнание и генерализирани гърчове.

#### ***Лечение***

Стомашна промивка или индуцирано повръщане може да бъдат полезни през първите няколко часа след поглъщането.

Освен общите процедури, трябва да се проследяват и коригират виталните показатели, ако е необходимо в условията на интензивно отделение.

Пациентите трябва да се поставят в легнало положение. При наличие на брадикардия може да се даде атропин 0.5 мг до 2 мг венозно и/или глюкагон 1 до 10 мг венозно (последвано от бавна интравенозна инфузия на 2 до 5 мг/час при нужда). Може да се наложи лечение с пейс-мейкър. При прекомерна хипотензия може да се приложат течности интравенозно. Освен това може да се даде норадреналин 5 до 10 мкг венозно, повторени според отговора на артериалното налягане, или 5 мкг/мин в инфузия, титрирана според артериалното налягане. Бронхоспазмът може да се лекува със салбутамол или други бета-агонисти, приложени като аерозол или, при нужда, интравенозно. В случай на гърчове се препоръчва бавно венозно инжектиране на диазепам или клоназепам.

В случай на предозиране със симптоми на шок описаното поддържащо лечение трябва да продължи достатъчно дълго, т.е. до стабилизирането на пациента, тъй като може да се очаква продължително време на полуелиминиране и преразпределение на карведилол от по-дълбоките компартименти.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Карведилол е вазодилатиращ неселективен бета-блоккер с антиоксидантни свойства. Вазодилатацията се медира предимно чрез антагонизъм на алфа<sub>1</sub>-рецепторите.

Карведилол намалява периферното съдово съпротивление чрез вазодилатация и подтиска системата ренин-ангиотензин-алдостерон чрез бета-блокада. Активността на плазмения ренин е намалена и задръжката на течности е рядко.

Карведилол няма вътрешна симпатикомиметична активност като пропранолол, той има мебрано-стабилизиращи свойства.

Карведилол е рацемат от два стереоизомера. Бета-блокадата се приписва на S(-) енантиомера; за разлика от това двата енантиомери показват еднаква алфа<sub>1</sub>-блокираща активност.

Карведилол е мощен антиоксидант, уловител на реактивни кислородни радикали и антипролиферативно средство. Свойствата на карведилол и метаболитите му са доказани в проучвания върху животни *in vitro* и *in vivo* и *in vitro* при редица човешки клетъчни типове.

Клиничните изпитвания са показали, че балансът от вазодилатация и бета-блокада, осигурен от карведилол, води до следните ефекти:

- При хипертензивни пациенти намалението на артериалното налягане не е свързано с едновременно повишение на общото периферно съпротивление, както се наблюдава при чистите бета-блокери. Сърдечната честота е слабо намалена. Поддържат се бъбречният кръвоток и бъбречната функция. Поддържа се периферният кръвоток, поради това студенияте крайници, често наблюдавани при лекарства, притежаващи бета-блокираща активност, рядко се наблюдават.
- При пациенти със стабилна стенокардия Дилатренд показва антиисхемични и антистенокардни свойства. Острите хемодинамични проучвания показват, че Дилатренд намалява камерното пред- и следнатоварване.
- При пациенти с левокамерна дисфункция или хронична сърдечна недостатъчност карведилол е показал благоприятни ефекти върху хемодинамиката и подобрение на левокамерната фракция на изтласкване и размери.
- В едно голямо мултицентрично, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване за смъртността (COPERNICUS) 2289 пациенти с тежка стабилна ХСН от исхемичен и неисхемичен произход на стандартно лечение, са били рандомизирани за лечение с карведилол (1156 болни) или с плацебо (1133 болни). Пациентите са имали левокамерна систолна дисфункция със средна фракция на изтласкване от < 20%. Смъртността по всякакви причини е била намалена с 35% от 19.7% в групата с плацебо до 12.8% в групата с карведилол (Сох пропорционален риск,  $p = 0.00013$ ).

Комбинираните второстепенни крайни точки от смъртност или хоспитализиране поради сърдечна недостатъчност, смъртност или хоспитализиране поради сърдечно-съдови причини и смъртност или хоспитализиране поради всякакви причини са били значително по-ниски в групата с карведилол в сравнение с плацебо (31%, 27% и 24% намаление съответно, за всичките  $p < 0.00004$ ).

Честотата на сериозните нежелани събития по време на изследването е била по-ниска в групата с карведилол (39.0% срещу 45.4%). По време на започване на лечението честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност е била подобна в групите с карведилол и плацебо. Честотата на сериозно влошаване на сърдечната недостатъчност по време на изпитването е била по-ниска в групата с карведилол (14.6% срещу 21.6%).

Профилът на серумните липиди и електролитите не се повлияват.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Абсолютната бионаличност на карведилол при хора е приблизително 25%. Бионаличността е стереоселективна, 30% за R-формата и 15% за S-формата. Максималното ниво в серума се достига приблизително 1 час след пероралната доза. Съществува линейна връзка между дозата и серумните концентрации.

Храната не повлиява бионаличността или максималната серумна концентрация, въпреки че времето за достигане на максималната серумна концентрация се забавя. Карведилол е силно липофилен, приблизително 98% до 99% се свързват с плазмените протеини. Обемът на разпределение е приблизително 2 L/kg и е увеличен при пациенти с чернодробна цироза. Ефектът на първо преминаване след перорално приложение е приблизително 60-75%; доказан е ентерохепатален кръговрат на изходното вещество при животни.

Карведилол показва значителен ефект на първо преминаване. Схемата на метаболизиране показва, че метаболизмът с глюкуронидизиране е едно от основните стъпала. Деметилирането и хидроксилирането на феноловия пръстен води до образуване на 3 метаболита с бета-блокираща активност.

Средното време на полуелиминиране варира от 6 до 10 часа. Плазменният клирънс е приблизително 590 мл/мин. Елиминирането се извършва главно чрез жлъчката. Първичният път на екскреция е чрез фекалиите. Малка част се елиминира чрез бъбреците под формата на различни метаболити.

Фармакокинетиката на карведилол се влияе от възрастта. Плазмените нива на карведилол са приблизително с 50% по-високи при пациентите в напреднала възраст в сравнение с млади индивиди. В едно проучване на пациенти с циротично чернодробно заболяване бионаличността на карведилол е била четири пъти по-голяма и максималните плазмени нива пет пъти по-високи отколкото при здрави индивиди. Тъй като карведилол се екскретира предимно с фекалиите, малко е вероятно значително кумулиране при пациенти с бъбречно увреждане. При пациенти с увредена чернодробна функция бионаличността е повишена до 80% поради намаления ефект на първо преминаване.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Изследванията върху животни не са показали специални находки от значение за клиничната употреба (въпреки това виж *Бременност и кърмене*).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Lactose, sucrose, povidone, crospovidone, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, red iron oxide E172 (3.125 и 12.5), yellow iron oxide E172 (6.25 и 12.5)

### **6.2. Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3. Срок на годност**

3 години – таблетки от 6.25

4 години – таблетки от 12.5

5 години – таблетки от 25

### **6.4. Специални предпазни мерки при съхранение**

Таблетките трябва да се съхраняват на сухо място под 30°C, защитени от светлина.

### **6.5. Естество и съдържание на опаковката**

Блистерни опаковки от PVC/алуминий, съдържащи 28 или 56 таблетки.

### **6.6. Инструкции за употреба, работа и изхвърляне на продукта**

Не е приложимо.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

F.Hoffmann – La Roche Ltd., Basel, Switzerland.

## **8. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

04.02.1998г – 6,25мг; 12,5mg ; 25mg

## **9. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

10 юли, 2002 г.

Дилатренд е регистрирана търговска марка.