

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### КАРВИЛЕКС CARVILEX

#### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ CARVILEX

#### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една таблетка:

Една таблетка Carvilex 6,25 mg съдържа Carvedilol 6,25 mg.

Една таблетка Carvilex 12,5 mg съдържа Carvedilol 12,5 mg.

Една таблетка Carvilex 25 mg съдържа Carvedilol 25 mg.

#### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

#### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

##### 4.1. Показания

- Лека, средно тежка или тежка сърдечна недостатъчност, като допълнение към стандартното лечение (диуретици, дигиталисови гликозиди, АСЕ инхибитори и други вазодилататори) при пациенти с нормоволемия;
- Хипертония, самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни лекарствени продукти;
- Профилактично лечение на стабилна стенокардия.

##### 4.2. Дозировка и начин на употреба

###### *Начин на приложение*

По лекарско предписание. Приема се перорално.

Таблетките трябва да се приемат перорално с достатъчно количество течност.

Препоръчително е carvedilol да се взема след хранене за да се забави резорбцията му и да се предотврати ортостатичния му ефект.

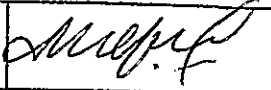
###### **Застойна сърдечна недостатъчност:**

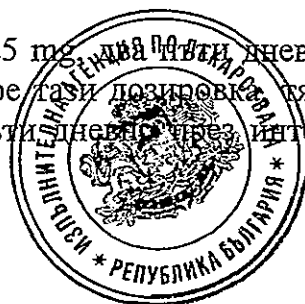
Лечението трябва да се започва само под наблюдение на лекар и след внимателна оценка на състоянието на пациента.

Дозата трябва да бъде индивидуализирана за всеки пациент и внимателно мониторирана в началото на лечението и при промяна в дозировъчния режим. Преди началото на лечение с carvedilol дозите на съответния дигиталис, АСЕ инхибитор или диуретик трябва да бъдат стабилизирани. Препоръчително е преди започване на терапия с carvedilol да се намали максимално задръжката на течности.

###### *Възрастни*

Препоръчителната начална доза carvedilol е 3,125 mg, два пъти дневно за две седмици. При пациентите, които толерират добре тази дозировка, тя може да бъде повишена на 6,25, 12,5 или 25 mg, два пъти дневно чрез интервали от

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към 11-12267 - 11-12269 разрешение за употреба № 30-01-06	
688/17-01-06	



поне две седмици. Дозата трябва да се увеличи до най-високото ниво, поносимо за пациента..

Максималната доза при пациенти с лека до средностепенна сърдечна недостатъчност е 25 mg два пъти дневно за телесно тегло под 85 kg и 50 mg два пъти дневно за тегло над 85 kg.

По време на повишение на дозата при пациенти със стойности на систоличното артериално налягане  $\leq 100$  mmHg може да настъпи влошаване на бъбречната и/или сърдечната функция. Поради това преди всяко повишаване 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 задръжката на течности трябва да се лекуват с коригиране дозата на прилаганите диуретици или ACE инхибитори или с намаляване на дозата или дори временно прекратяване на лечението с carvedilol. Последващо увеличаване на дозата се извършва след стабилизиране на симптомите на влошена сърдечна функция и вазодилатация.

Ако лечението бъде прекратено за повече от две седмици, то трябва да се поднови отново с доза 3,125 mg два пъти дневно, като покачването и трябва да стане по описания вече начин.

#### *Пациенти в напреднала възраст*

Както при възрастните.

#### *Деца*

Безопасността и ефективността на продукта при пациенти на възраст под 18 г не е установена.

#### **Артериална хипертония:**

Препоръчително е приложение един път на ден.

#### *Възрастни*

Дозата трябва да бъде индивидуализирана. Препоръчителната начална доза carvedilol е 12,5 mg, приемана еднократно сутрин след храна. След 7 до 14 дни дозата може да се увеличи до 25 mg сутрин. Ако не се постигне достатъчен ефект, след период от 14 дни, дозата може да се повиши до максимално 50 mg еднократно дневно или разделена в два приема.

#### *Пациенти в напреднала възраст*

Препоръчителната начална доза е 12,5 mg дневно. Ако отговорът е неадекватен, дозата може да се увеличи до максималната препоръчвана доза от 50 mg еднократно дневно или разделена в два приема. Повишаването на дозата трябва да се извършва през интервали от най-малко две седмици.

#### *Деца*

Безопасността и ефективността на продукта при пациенти на възраст под 18 г не е установена.



## Лечение на стенокардия

### *Възрастни*

Препоръчителната начална доза carvedilol е два пъти дневно по 12,5 mg след храна за първите два дни. След това препоръчителната доза е 25 mg веднъж дневно.

### *Пациенти в напреднала възраст*

Дозата не бива да надвишава два пъти по 25 mg дневно.

### *Деца*

Безопасността и ефективността на продукта при пациенти на възраст под 18 г не е установена.

### *Пациенти със съпътстващо чернодробно заболяване*

Carvedilol е противопоказан при пациенти с нарушена чернодробна функция (т. 4.3.).

### *Пациенти със съпътстващо бъбречно заболяване*

Не се налага корекция на дозата, докато систоличното артериално налягане е  $\geq 100$  mm Hg.

### *Продължителност на лечението*

Лечението с carvedilol обикновено е продължително. То не трябва да се прекъсва внезапно, а постепенно в продължение на няколко дни с намаляване на прилаганата доза. Това е особено важно при пациенти със съпровождаща коронарна болест.

## 4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към carvedilol или към някое от помощните вещества;
- Бронхиална астма и/или други обструктивни заболявания на дихателните пътища;
- Декомпенсирана сърдечна недостатъчност с подчертана задръжка на течности, налагаща интравенозна инотропна терапия;
- Тежка хипотония (систолично артериално налягане под 85 mmHg);
- Кардиогенен шок;
- Изразена брадикардия (под 50 удара/минута);
- Синдром на болния синусов възел или II-ра и III-та степен AV блок;
- Тежка чернодробна недостатъчност;
- Метаболитна ацидоза;
- Феохромоцитом (освен ако не е адекватно контролиран чрез алфа-блокада)..

## 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност в началото на терапията и при увеличаване на дозировката е възможно да настъпи влошаване на сърдечната недостатъчност или задръжка на течности. Ако съществат такива



симптоми, дозата на диуретика трябва да се коригира, като дозата на carvedilol не трябва да се увеличава до възстановяване на клиничната стабилност. Понякога може да се наложи да се намали дозата на carvedilol или лечението временно да се преустанови. Такива епизоди не изключват последващо успешно покачване на дозата.

При хипертоници, които лекуват хронична сърдечна недостатъчност с дигоксин, диуретици и/или ACE инхибитори, carvedilol трябва да се прилага внимателно, тъй като и дигоксин и carvedilol могат да забавят A-V провеждането.

Carvedilol, както и другите лекарства с бета-блокираща активност, трябва да се прилага внимателно при пациенти със захарен диабет, тъй като ранните белези и симптоми на остра хипогликемия могат да бъдат замаскирани или променени. При инсулин зависими пациенти обикновено се предпочита алтернативно на бета-блокери лечение. При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност и диабет прилагането на carvedilol може да влоши контрола на кръвната захар. Поради това при диабетици, при започване или при коригиране на терапия с carvedilol, трябва да се провежда непрекъснат контрол на кръвната захар и при нужда да се коригира хипогликемизиращото лечение.

При лечение на пациенти със застойна сърдечна недостатъчност и ниско артериално налягане (систолично под 100 mmHg), исхемична болест на сърцето, дифузна съдова болест и/или съпровождаща бъбречна недостатъчност може да се наблюдава обратимо влошаване на бъбречната функция. Това изисква редовен контрол на показателите на бъбречната функция и при нужда намаляване на дозата или временно спиране на лечението.

Носещите контактни лещи трябва да бъдат информирани за възможността от намалено слъзоотделяне.

Лечението с carvedilol не трябва да се прекратява рязко, особено при пациенти с исхемична болест на сърцето. Това трябва да става постепенно (1-2 седмици), като дозата се намалява наполовина през три дни.

При пациенти с периферно съдово заболяване (синдром на Reynaud), carvedilol трябва да се прилага внимателно, поради това че като бета-блокери може да провокира или да утежни симптомите на артериална недостатъчност. Тъй като обаче carvedilol има също и алфа-блокиращи свойства, този ефект в голяма степен е балансиран.

Както и останалите бета-блокери, carvedilol може да замаскира симптомите на тиреотоксикоза.

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

Особено внимателно трябва да се прилага carvedilol при пациенти с анамнестични данни за тежки алергични реакции и при такива подложени на десензибилизиращо лечение, тъй като бета-блокери могат да повишат тежестта на анафилактичните реакции и да отслабят отговора на алергични тестове.

Пациенти с анамнеза за псориазис, свързан с лечение с бета-блокери, трябва да приемат carvedilol само след преценка на съотношението полза/риск.

При пациенти с феохромоцитом трябва да се започне с лечение с алфа-блокери преди приложението на бета-блокери (вкл. carvedilol).



Продукти с неселективно бета-блокиращо действие могат да провокират гръдна болка при пациенти стенокардия, вариант Prinzmetal. Поради това, независимо че carvedilol има и алфа-блокиращо действие, той трябва да се използва внимателно при такива пациенти.

При пациенти с тенденция за бронхоспастични реакции може да се появи респираторен дистрес, като резултат от възможно засилване на съпротивлението на дихателните пътища.

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за пациенти с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

Carvedilol може да потенцира действието на другите антихипертензивни лекарствени продукти.

Едновременното приложение с лекарствени продукти, изчерпващи катехоламините (напр. резерпин и MAO инхибитори) може да доведе до развитие на хипотония и/или тежка брадикардия.

При едновременно приложение на carvedilol с калциеви антагонисти от типа на diltiazem и verapamil е възможно да настъпят нарушения в проводимостта с развитие на екстремна брадикардия и AV-блок. При комбинирано приложение с калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип съществува риск от хипотония.

Едновременната употреба с антиаритмични средства от клас IA и IC, прилагани интравенозно, може да предизвика значимо потискане на миокардния контрактилитет. При перорално приложение на антиаритмичните средства се изисква повишено внимание с често клинично проследяване и ЕКГ контрол.

Carvedilol може да засили ефектите на инсулина или на пероралните хипогликемични средства. Признаците на хипогликемия могат да бъдат замаскирани или слабо изразени. Това изисква редовно мониториране на кръвната захар.

Едновременната употреба на carvedilol с дигоксин може да доведе до повишаване на серумните концентрации на дигоксина. Препоръчва се засилено мониториране на плазмените дигоксинови нивата при започване на лечението, коригиране на дозата или преустановяване приложението на carvedilol. Едновременното приложение на carvedilol със сърдечни гликозиди може да удължи времето на AV-проводимост.

Едновременното приложение на carvedilol и clonidine повишава риска от хипотония и брадикардия. Когато е необходимо лечението с тези продукти да бъде преустановено, първо се прекратява приема на carvedilol и след няколко дни и на clonidine.

Фармакокинетиката на carvedilol може да се промени, ако бъде прилаган едновременно със средства оказващи въздействие върху чернодробните оксидази (CYP2D6). Например cimetidine повишава серумните концентрации на carvedilol, а rifampicin ги намалява.

По време на обща анестезия трябва да се обръща внимание на синергичните негативен инотропен и хипотензивен ефект на carvedilol и някои анестетици.



Едновременното приложение на carvedilol и циклоспорин може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на циклоспорина, поради което е желателно редовно контролиране на плазмените нива и при необходимост коригиране дозата на циклоспорина.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### *Бременност:*

Няма адекватни данни от проучвания за влиянието на carvedilol върху плода при бременни жени.

Данните от изпитвания върху животни показват, че carvedilol няма тератогенен ефект. Бета-блокери намаляват перфузията на плацентата, което може да доведе до интраутеринна смърт на плода и преждевременно раждане. Освен това могат да се предизвикат хипотония, брадикардия и хипогликемия у плода и новороденото. Повишава се рискът от сърдечни и белодробни усложнения при новородените.

Поради това на бременните се препоръчва да не вземат този лекарствен продукт освен в извънредни случаи, когато очакваната полза за майката оправдава риска за плода.

##### *Употреба по време на кърмене*

Carvedilol и неговите метаболити се излъчват в кърмата. Поради това по време на лечение с carvedilol не се препоръчва кърмене или то трябва да се прекъсне, ако необходимостта от прилагането на този продукт е неизбежна.

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

В началото на лечението с Carvedilol и при промяна в дозировъчния режим, може да настъпи прекомерно понижаване на артериалното налягане и да се наблюдава временно поява на замаяност и световъртеж, което да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Те обикновено се наблюдават при първоначално приложение или при увеличаване на дозата, по-често при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, като по правило са преходни.

##### При хронична сърдечна недостатъчност

- Сърдечно-съдова система:
  - *Чести:* брадикардия, ортостатична хипотония, 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 II и III степен, прогресиране на сърдечната недостатъчност - предимно при повишаване на дозата.
- Метаболитни:
  - *Чести:* наддаване на тегло, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хипогликемия и влошаване на контрола на глюкозата при пациенти със захарен диабет.
- Централна нервна система:



- *Много чести:* замайване, главоболие, астения, обикновено слабо изразени, като възникват предимно в началото на лечението.
- Хематологични:
  - Рядко тромбоцитопения.
  - В единични случаи левкопения.
- Стомашно-чревна система:
  - *Чести:* гадене, повръщане, диария.
- Кожа 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.

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

#### При хипертония и стенокардия

Профилът е подобен на този, наблюдаван при хронична сърдечна недостатъчност, въпреки че честотата на събитията е по-ниска.

- Сърдечно-съдова система:
  - *Чести:* брадикардия, ортостатична хипотония, хипотензия, особено в началото на лечението.
  - *Не чести:* синкоп, хипотония, нарушение на периферното кръвообращение (студени крайници, обостряне на симптоматиката при пациенти с claudicatio intermittens или феномен на Raynaud), AV-блок, стенокардия, симптоми на сърдечна недостатъчност и периферен оток.
- Централна нервна система:
  - *Чести:* замаяност, главоболие и умора, които обикновено са леки и се появяват най-вече в началото на лечението.
  - *Не чести:* нарушения на съня, парестезии, астения, промени в настроението.
- Метаболитни:
  - Поради бета-блокиращите свойства е възможно проявяването на латентен диабет, манифестният диабет може да се влоши и да се инхибира контра-регулацията на кръвната захар.
- Биохимични промени:
  - Съобщават се изолирани случаи на промени в серумните трансминази.
- Хематологични:
  - В единични случаи тромбоцитопения и левкопения.
- Респираторна система:
  - *Чести:* астма, диспнея и бронхоспазъм при предразположени пациенти.
  - *Редки:* запушване на носа, хрипове, грипopodobни симптоми
- Стомашно-чревна система:
  - *Чести:* намален апетит, гадене, коремна болка, диария, флатулентия
  - *Не чести:* запек, повръщане.
- Кожа и придатъци:



- *Не чести:* кожни реакции (напр. алергичен екзантем, дерматит, уртикария, пруритус, лихен планус подобни реакции, засилено изпотяване). Възможна е появата на псориазични кожни лезии или обостряне на съществуващи такива.
- Други:
  - *Чести:* болки в крайниците, намалено сълзоотделяне.
  - *Не чести:* намалено либидо, нарушения в зрението.
  - *Редки:* сухота в устата, смущения в микцията, очно дразнене.
  - Единични случаи на алергични реакции.

#### 4.9. Предозиране

##### *Симптоми:*

Най-честите симптоми на предозиране включват хипотония (със замаяност, световъртеж, синкоп) и брадикардия. Те могат да се последват от сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и сърдечен арест. При предозиране са възможни и появата на диспнея, бронхоспазъм, повръщане, нарушена сърдечна проводимост, нарушение на съзнанието до кома и генерализирани гърчове.

##### *Лечение:*

При данни за предозиране е необходимо да се евакуира стомашното съдържимо с цел отстраняване на неабсорбирания в тялото продукт, чрез предизвикано повръщане, стомашна сонда и лаваж. Необходимо е да се проследяват жизнените показатели и при нужда да се коригират в условията на отделение за интензивни грижи.

Лечението е симптоматично:

- Поставяне на пациента в хоризонтално положение.
- При изразена брадикардия: atropin 0,5 до 2 mg интравенозно.
- За поддържане на сърдечно-съдовата дейност: венозно приложение на катехоламини (адреналин, допамин, добутамин, орципреналин).
- При медикаментозно резистентна брадикардия трябва да се постави временен расе-maker.
- При бронхоспазъм следва да се приложат бета-миметици (инхалаторно или при липса на ефект - венозно) или аминофилин интравенозно.
- При гърчова симптоматика: бавно интравенозно приложение на диазепам или клоназепам.

Продължителността на лечението зависи от степента на интоксикацията. При тежка интоксикация със симптоми на шок, поддържащото лечение трябва да продължи достатъчно, тъй като може да се очаква удължаване на времето на полу-елиминиране на carvedilol.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

#### АТС Код - C07A G 02

Carvedilol е адренергичен инхибитор, който осъществява неселективна  $\beta$ -блокада,  $\alpha$ -блокада и притежава вазодилатиращи и антиоксидантни свойства.

Carvedilol действа по два начина. Активната съставка carvedilol е рацемична смес, като енантиомерите имат различен ефект и различен метаболитизъм. S(-) енантиомерът оказва блокиращо действие върху  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторите,





докато R(+)-енантиомерът има блокиращ ефект само върху  $\alpha$ -адренорецепторите. Чрез кардионеселективно блокиране на  $\beta$ -адренорецепторите, той намалява артериалното налягане, сърдечната честота и сърдечния дебит. Carvedilol понижава налягането в белодробната артерия и в дясното предсърдие. Като блокира  $\alpha_1$ -адренорецепторите, той причинява периферна вазодилатация и намалява съпротивлението на периферните съдове. Няма вътрешна симпатикомиметична активност. Благодарение на тези ефекти carvedilol води до намаляване на напрежението на миокарда и повлияване на симптомите на стенокардия. При пациенти със сърдечна недостатъчност carvedilol увеличава фракцията на изтласкване на лявата камера. Подобен ефект се наблюдава при пациенти с лява вентрикулна дисфункция.

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

При хипертоници с нормална бъбречна функция carvedilol намалява бъбречното съдово съпротивление, като не причинява съществени промени в гломерулната филтрация, бъбречния кръвоток и екскретирането на електролитите.

Carvedilol не оказва значителен ефект върху нивото на серумните липопротеини.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Двата енантиомера на carvedilol се различават по фармакологичните си свойства, поради което е изследвано и индивидуалното им фармакокинетично поведение. Carvedilol се резорбира бързо и пълно, но претърпява до голяма степен метаболизъм при първо преминаване през черния дроб като абсолютната бионаличност на R(+)-carvedilol е около 30% и е двукратно по-висока от тази на S(-)-енантиомера. Метаболизмът, който се изразява в деметилиране, хидроксилиране на фенолното ядро и образуване на глюкурониди и сулфати, е интензивен. Някои метаболити притежават  $\beta$ -блокерна активност и концентрацията им е около 1/10 от тази на изходното съединение. В биотрансформацията на carvedilol участва главно ензимът цитохром-P450-2D6 (CYP2D6) а също и други ензими на цитохром-P450 системата. Метаболизмът на carvedilol се повлиява от генетичния полиморфизъм на активността на цитохром P-450 2D6 като пациентите с ниска активност имат по-високи плазмени концентрации на R-carvedilol, а плазмените концентрации на S-carvedilol са слабо повишени.

След перорално приложение максималната концентрация на R(+)-carvedilol е 2.6 пъти по-висока, а площта под кривата плазмена концентрация-време е 2.7 пъти по-голяма от тази на S(-)-енантиомера. Проявяват се значителни интериндивидуални разлики в регистрираните отношения R(+)/S(-) за площта под кривата плазмена концентрация-време и за  $C_{max}$ , но при всеки индивид отношението R(+)/S(-) малко се различава след i.v. и след p.o. приложение. Съществуват и други разлики във фармакокинетичните параметри на двата енантиомера: системният клирънс на S(-)-carvedilol е по-бърз, обемът на разпределение е около два пъти по-голям, времето на полуелиминация е по-дълго отколкото при R(+)-carvedilol.



Carvedilol е с липофилен характер и е над 96% свързан с плазмените протеини. Изследвания, проведени с рацемата на carvedilol показват, че след i.v. приложение времето на полуживот е само 2.4 часа, докато след прием на суспензия то е 4.3 часа, а след прием на капсули – 6.4 часа. Carvedilol достига пикови концентрации, които са пропорционални на приетата доза за 1-2 часа след приема.

Carvedilol има обем на разпределение 1.5 до 2 литра на килограм телесна маса, който показва значително разпределение в екстраваскуларните тъкани. Когато лекарството се приема с храна, резорбцията се забавя с 1-2 часа, но бионаличността му не се променя.

Средното време на полуживот на Carvedilol е в рамките на 6 до 10 часа. Плазменият клирънс е приблизително 590 ml/min. Излъчването е основно през жлъчката. Първичният път на екскретиране е чрез фекалиите. Една малка част се отделя през бъбреците под формата на различни метаболити.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### Токсичност

Изследвания върху лабораторни животни за остра токсичност на carvedilol показват, че той е слабо токсичен.

Оралните стойности за LD<sub>50</sub> са над 2,9 g/kg при мишки, над 5 g/kg при плъхове и над 1 g/kg при кучета. След интраперитонеално приложение стойностите за LD<sub>50</sub> 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 carvedilol дневно (близо 100 пъти повече от терапевтичната доза при хора) или при кучета по 10 mg/kg в продължение на 13 седмици. При повисоки 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.

#### Канцерогенност, мутагенност, фертилитет

При извършени двугодишни изследвания върху плъхове с дози до 75 mg/kg/дневно (12 пъти над максималната препоръчвана човешка доза при сравнение на база mg/m<sup>2</sup>) или на мишки с дози до 200 mg/kg/дневно (16 пъти над максималната препоръчвана човешка доза при сравнение на база mg/m<sup>2</sup>), carvedilol не е показал канцерогенен ефект.

Carvedilol няма мутагенен ефект при изпитвания за генотоксичност, вкл. Ames и CHO/HGPRT, in vitro мононуклеарни тестове при хамстери и in vivo тестове с човешки лимфоцити.

Дози от над 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, значително намаляване броя на жълтите тела и на оплодените яйца в матката. Пълна резорбция се наблюдава при 18% от фетусите. При доза от 60 mg/kg/на ден (10 пъти максималната препоръчвана човешка доза) не се наблюдават статистични промени или нарушения на фертилитета.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Lactose monohydrate

Mannitol

Povidone

Sodium starch glycolate

Magnesium stearate

Talc

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

Срок на годност: 2 (две) години от датата на производство.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

При температура под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

### **6.5. Данни за опаковката**

Таблетки по 10 броя в блистери от PVC/PVDC/Al фолио.

3 блистера по 10 броя таблетки в картонена кутия.

### **6.6. Препоръки при употреба**

Виж т. 4.2.

Лекарственият продукт не се използва след изтичане срока на годност, указан на опаковката.

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

“Актавис” ЕАД

бул. "Княгиня Мария Луиза" № 2

София, България

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Ноември 2005 г.

