

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

ATRAM[®] 6.25

ATRAM[®] 12.5

ATRAM[®] 25

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към И-22628 – И-22628 разрешение за употреба № 16.05.2016	
692/17.03.06	<i>[Signature]</i>

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество: Carvedilol 6,25 mg, 12,5 mg и 25 mg в една таблетка.

3. Лекарствена форма

Таблетки

Външен вид:

ATRAM 6.25: жълти таблетки с единични петна, делителна черта от едната страна и шампована цифра „6” от другата;

ATRAM 12.5: таблетки цвят охра с единични петна, делителна черта от едната страна и шампована цифра „12” от другата;

ATRAM 25: таблетки цвят охра с единични петна, делителна черта от едната страна и шампована цифра „25” от другата;

4. Клинични данни

4.1. Показания

Симптоматична хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Carvedilol е показан за лечение на лека, умерена и тежка хронична сърдечна недостатъчност (II-IV функционален клас по NYHA) като допълнение към стандартното лечение, напр. диуретици, дигоксин и ACE инхибитори при пациенти с еуволемия.

Хипертония

Carvedilol е показан за лечение на хипертония.

Стенокардия

Carvedilol е показан за профилактично лечение на стабилна стенокардия.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Таблетките трябва да се приемат с течност. При пациенти с ХСН ATRAM трябва да се приема с храната.

Симптоматична хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)

Лечението с ATRAM трябва да започва само под лекарско наблюдение, в болница, след задълбочена оценка на състоянието на пациента.

Клиничното състояние на пациента трябва да бъде оценявано от специалист с опит в лечението на хронична сърдечна недостатъчност след всяко следващо



повишаване на дозата в уверение на това, че клиничното състояние на пациента остава стабилно. Дозировката на carvedilol не трябва да се повишава при пациенти с влошаваща се сърдечна недостатъчност от последния преглед и при такива със симптоми на декомпенсирана или нестабилна ХСН.

Дозировката трябва да се определя според индивидуалните нужди.

При пациенти, които приемат дигоксин и/или диуретици и/или ACE-инхибитори, дозировката на тези лекарствени продукти трябва да се стабилизира преди започване на лечението с carvedilol.

Възрастни

Препоръчаната доза при започване на лечението е 3,125 mg два пъти дневно през първите две седмици. Ако пациентът понася добре тази доза, дозировката може постепенно да се увеличава на интервали от поне две седмици до 6,25 mg два пъти дневно, последвана от дозировка 12,5 mg два пъти дневно, а след това 25 mg два пъти дневно. Дозировката трябва да се увеличава до максималната степен на толерантност на пациента.

Максималната препоръчвана доза е 25 mg два пъти дневно за всички пациенти с тежка ХСН и пациенти с лека до умерена ХСН с тегло под 85 kg. При пациенти с лека до умерена ХСН и тегло над 85 kg препоръчаната максимална дневна доза е 50 mg два пъти дневно.

Възможно е влошаване на бъбречната и/или сърдечната функция по време на повишаване на дозировката при пациенти със систолично артериално налягане по-ниско от 100 mm Hg. Поради това преди всяко повишаване на дозата при тези пациенти лекар трябва да оценява бъбречната функция и симптоми на влошаваща се сърдечна недостатъчност или вазодилатация. Преходно влошаване на сърдечна недостатъчност, вазодилатация или задържане на течности могат да се лекуват чрез коригиране на дозата на диуретиците или ACE инхибиторите, понякога дозата на carvedilol трябва да се намали или дори лечението временно да се прекъсне. При тези обстоятелства дозировката на carvedilol не трябва да се увеличава преди стабилизиране на симптомите на влошена сърдечна недостатъчност или вазодилатация.

Ако лечението с carvedilol е прекъснато за период по-дълъг от две седмици, препоръчва се то да започне с дози от 3,125 mg два пъти дневно, които се увеличават постепенно по описания по-горе начин.

Пациенти в напреднала възраст

Дозировката е същата както при възрастни пациенти.

Деца

При деца (под 18 години) безопасността и ефикасността не са установени.

Хипертония

Препоръчва се еднократен дневен прием.

Възрастни

Препоръчаната доза за начало на лечението е 12,5 mg един път дневно през първите два дни. След това се препоръчва дозировка от 25 mg един път дневно. Въпреки, че тази доза е достатъчно при повечето от пациентите, при необходимост може да се увеличи



постепенно до максималната препоръчвана дневна доза от 50 mg един път дневно или разделена на два отделни приема. Повишаването на дозата трябва да се извършва на интервали от поне две седмици.

Пациенти в напреднала възраст

Препоръчваната доза за начало на лечението е 12,5 mg един път дневно. При незадоволителен отговор, дозата може постепенно да се увеличи, на интервал от поне две седмици, до максималната препоръчвана дневна доза от 50 mg.

Деца

При деца (под 18 години) безопасността и ефикасността не са установени.

Стенокардия

Възрастни

Препоръчваната доза при започване на лечението е 12,5 mg веднъж дневно през първите два дни. След това се препоръчва доза от 25 mg веднъж дневно.

Пациенти в напреднала възраст

Препоръчваната максимална дневна доза при пациенти в напреднала възраст е 50 mg, разделена на два отделни приема.

Деца

При деца (под 18 години) безопасността и ефикасността не са установени.

Пациенти с чернодробно заболяване

Carvedilol е противопоказан при пациенти с увредена чернодробна функция (виж т.4.3. Противопоказания и т.5.2. Фармакокинетични свойства).

Пациенти с бъбречно заболяване

Не е необходимо коригиране на дозировката докато систоличното артериално налягане е над 100 mm Hg (виж също т.4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба и т. 5.2. Фармакокинетични свойства).

4.3. Противопоказания

Carvedilol е противопоказан при пациенти с подчертана задръжка на течности или претоварване, изискващо интравенозно поддържане на инотропния ефект. Пациенти с обструктивни заболявания на дихателните пътища, увредена функция на черния дроб, свръхчувствителност към carvedilol или към някое от помощните вещества, съдържащи се в таблетките.

Подобно на другите бета-блокери carvedilol не трябва да се прилага при пациенти, които страдат от: бронхиална астма; AV-блок от II и III степен (освен ако не е поставен постоянен пейс-мейкър); тежка брадикардия (сърдечна честота под 50 удара в минута); кардиогенен шок; синдром на болния синусов възел (вкл. синуатриален блок); тежка хипотония (систолично артериално налягане под 85 mm Hg); метаболитна ацидоза и 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, увеличаването на дозировката на carvedilol може да доведе до влошаване на състоянието или задръжка на течности. При



поява на тези симптоми трябва да се увеличи дозировката на диуретика, а дозировката на carvedilol не трябва да се повишава до стабилизиране на клиничното състояние. В някои случаи може да се наложи намаляване на дозата на carvedilol или дори временно прекъсване на лечението. Тези усложнения не изключват възможността за по-нататъшно успешно приложение на carvedilol.

Carvedilol трябва да се прилага внимателно при пациенти, страдащи от хронична сърдечна недостатъчност, лекувани с дигоксин, диуретици и/или ACE-инхибитори, тъй като дигоксин и carvedilol могат да забавят A-V провеждането.

Подобно на другите бета-блокери, при пациенти с диабет началните симптоми на остра хипогликемия могат да бъдат маскирани. При инсулин-зависими пациенти обикновено се предпочита алтернативно на бета-блокадата лечение. При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и диабет, употребата на carvedilol може да е свързана с влошено регулиране на нивото на кръвната захар. Поради това, при пациенти с диабет, при започване на лечението с carvedilol или когато дозата се увеличава, се препоръчва редовно следене на нивото на кръвната захар и компенсирание на възможна хипогликемия.

Обратимо влошаване на бъбречната функция може да се появи по време на лечението с carvedilol при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и ниско кръвно налягане (систолично АН < 100 mm Hg), ИБС и дифузна съдова болест, и/или такива страдащи от бъбречна недостатъчност.

Пациентите, които носят контактни лещи, трябва да бъдат информирани за възможността от намалено слъзоотделяне.

Въпреки, че няма съобщения за стенокардия при спиране на лечението, спирането трябва да става постепенно (1-2 седмици), особено при пациенти страдащи от ИБС, поради бета-блокиращата активност на carvedilol.

Carvedilol може да се прилага при пациенти с периферно съдово заболяване. Чистите бета-блокери могат да предизвикат или да влошат симптомите на артериална недостатъчност. Тъй като carvedilol притежава и алфа-блокиращи свойства, този ефект се балансира до голяма степен.

Carvedilol подобно на другите бета-блокери може да маскира симптомите на тиреотоксикоза.

Carvedilol може да причини брадикардия. Ако сърдечният пулс се понижи под 55 удара/минута, дозата на carvedilol трябва да се намали.

Необходимо е внимание когато се предписва carvedilol на пациенти със сериозни прояви на свръхчувствителност в анамнезата и такива, подложени на десенсибилизация, тъй като бета-блокерите могат да увеличат както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактичните реакции.

При пациенти с увредено периферно кръвообращение (синдром на Raynaud) може да се наблюдава влошаване на симптомите.

Пациенти с псориазис в анамнезата, предизвикан от лечение с бета-блокери в миналото, могат да бъдат лекувани с carvedilol само след внимателно обмисляне на съотношението полза/риск при това лечение.



Пациенти, страдащи от феохромоцитом, трябва да бъдат лекувани с алфа-блокери преди употребата на бета-блокери. Няма опит с употребата на carvedilol при тези условия. Поради това е необходимо повишено внимание когато се предписва carvedilol на пациенти с подозиран феохромоцитом.

Лекарствени продукти с неселективна бета-блокираща активност могат да предизвикат болка в гърдите при пациенти, страдащи от вариантна ангина на Prinzmetal. Няма клиничен опит с прилагането на carvedilol при тези пациенти, независимо, че алфа-блокиращата му активност може да потисне тези симптоми. Във всички случаи, когато има съмнение за вариантна ангина на Prinzmetal трябва много внимателно да се предписва carvedilol.

При пациенти, склонни към бронхоспастични реакции, е възможно да се появят затруднения при дишане, като резултат от повишено съпротивление на дихателните пътища. Пациентът трябва да бъде наблюдаван при започване на лечението и при повишаване на дозата на carvedilol и дозата на carvedilol трябва да се намали в случай на индикации за бронхоспазм.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Carvedilol, подобно на другите бета-блокери, усилва действието на едновременно прилаганите антихипертензивни средства (напр. алфа₁-рецепторни антагонисти) или лекарствени продукти, при които хипотензията е нежелана лекарствена реакция.

Пациенти, приемащи както лекарствени продукти с бета-блокираща активност, така и такива, които изчерпват катехоламините (напр. резерпин и инхибитори на моноаминоксидазата) трябва да се наблюдават внимателно за признаци на хипотония и/или тежка брадикардия.

В отделни случаи е наблюдавано нарушаване на проводимостта (само по изключение с хемодинамичен отговор) при едновременно прилагане на carvedilol и дилтиазем. Поради това, както и при други лекарствени продукти с бета-блокираща активност, в случай на едновременна употреба на carvedilol и калциеви антагонисти от типа на верапамил или дилтиазем, или антиаритмични средства клас I, трябва внимателно да се следят ЕКГ и кръвното налягане. Тези лекарствени продукти не трябва да се прилагат интравенозно при пациенти, приемащи carvedilol.

Carvedilol засилва ефекта на инсулин и пероралните антидиабетни средства. Поради това се препоръчва нивата на кръвната захар да се следят редовно.

Когато carvedilol и дигоксин се прилагат едновременно при пациенти с хипертония, минималните плазмени нива на дигоксин може да се повишават с приблизително 16%. Поради това се препоръчва строго следене на нивото на дигоксин при започване, по време на титрирането и при прекъсване на лечението с carvedilol. Едновременното приложение на carvedilol и дигиталисови глюкозиди може да удължи времето на AV провеждане.

Ако е необходимо да се прекрати едновременното лечение с клонидин и carvedilol, първо трябва да се прекъсне лечението с carvedilol, няколко дни преди постепенното намаляване на дозите на клонидин.



Може да е необходимо внимание при пациенти, които приемат индуктори на оксидазите със смесени функции, напр. рифампицин, тъй като серумните нива на carvedilol могат да се понижат, или инхибитори на оксидазите със смесени функции, напр. циметидин, тъй като серумните нива на carvedilol могат да се повишат.

При анестезия, трябва да се обърне внимание на потенциалните синергични инотропни ефекти на carvedilol и анестетиците.

Леко увеличаване на средните минимални концентрации на циклоспорин е наблюдавано след началото на лечението с carvedilol при 21 пациенти след бъбречна транспланция, страдащи от хронично съдово отхвърляне. При около 30% от пациентите дозата на циклоспорин е трябвало да бъде намалена, за да се поддържа концентрацията на циклоспорин в терапевтични граници, докато при останалите не е било необходимо коригиране на дозата. Поради голямата индивидуална вариабилност на необходимостта от коригиране на дозата, се препоръчва концентрацията на циклоспорин да се мониторира внимателно след започване на лечението с carvedilol и при необходимост дозата на циклоспорин да се коригира.

4.6. Бременност и кърмене

До този момент няма адекватен клиничен опит с carvedilol при бременни жени. Carvedilol не трябва да се прилага по време на бременност, ако потенциалният риск превишава ползата от лечението.

Изследванията върху животни не са показали тератогенно действие на carvedilol. Ембриотоксичност е наблюдавана само при зайци след прилагане на високи дози. Значението на тези данни за хората е несигурно. Бета-блокери намаляват плацентарната перфузия, което може да предизвика интраутеринна смърт на плода, раждане на недоносено бебе или преждевременно раждане. Изследванията при животни са показали, че carvedilol преминава през плацентарната бариера и поради това трябва да се имат предвид възможните последици от алфа- и бета-блокадата за плода и новороденото при хора. При други алфа- и бета-блокери те включват перинатален и неонатален дистрес (брадикардия, хипотензия, дихателен дистрес, хипогликемия, хипотермия). Увеличава се рискът от сърдечни и белодробни усложнения в следродовия период.

Изследванията върху животни са показали, че carvedilol и/или неговите метаболити се отделят в кърмата на майките. Не е известно дали се екскретира в кърмата при хора. Поради това не се препоръчва да се кърми по време на лечението с carvedilol.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както и при други лекарствени продукти, които предизвикват промени в кръвното налягане, пациентите използващи carvedilol трябва да бъдат посъветвани да не шофират или да работят с машини, ако имат замаяване или свързани с това симптоми. Това се отнася особено при започване на лечението, при промяна на дозата, както и при употреба на алкохол.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции при пациентите с ХСН са описани отделно, поради разликата в основното заболяване.

Хронична сърдечна недостатъчност

Централна нервна система

Много чести: замаяност, главоболие обикновено са слабо изразени и се наблюдават предимно в началото на лечението. Астения (включително умора).

Сърдечно-съдова система

Чести: брадикардия, ортостатична хипотензия, хипотензия, оток (включително генерализиран, периферен, ортостатичен, генитален, на долните крайници, хиперволемиа и хемодинамично пренатоварване).

Нечести: синкоп (включително перисинкоп), AV-блок и сърдечна недостатъчност по време на повишаване на дозата.

Стомашночревна система

Чести: гадене, диария, повръщане.

Хематология

Редки: тромбоцитопения.

В изолирани случаи е наблюдавана левкопения.

Метаболизъм

Чести: увеличаване на теглото и хиперхолестеролемиа. Хипергликемия хипогликемия и влошен контрол на кръвната захар също са чести при пациенти със съществуващ захарен диабет (виж т. 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

Кожна и кожни придатъци

Дерматит и засилено потене.

Други

Чести: нарушения на зрението.

Редки: остра бъбречна недостатъчност и увреждане на бъбречните функции при пациенти с дифузно съдово заболяване и/или увредена бъбречна функция (виж т. 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Честотата на поява на нежелани лекарствени реакции не зависи от дозировката, с изключение на случаите когато се наблюдават замаяност, зрителни разстройства или брадикардия.

Хипертония и стенокардия

Спектърът на нежеланите лекарствени реакции е идентичен с този, наблюдаван при хронична сърдечна недостатъчност, но честотата на нежеланите лекарствени реакции при пациенти с хипертония и стенокардия, лекувани с carvedilol, е по-ниска.

Централна нервна система

Чести: замаяност, главоболие и отпадналост, които обикновено са леки и като правило се проявяват при започване на лечението.

Нечести: потиснато настроение, нарушения на съня, парестезия, астения.



Сърдечно-съдова система

Чести: брадикардия, ортостатична хипотензия, хипотензия предимно при започване на лечението.

Нечести: синкоп, хипотензия, нарушения на периферното кръвообращение (студени крайници, PVD, обостряне на claudicatio intermittens или феномен на Raynaud), AV блок, стенокардия (включително болка в гърдния кош), симптоми на сърдечна недостатъчност и периферен оток.

Дихателна система

Чести: астма и диспнея при пациенти, които са предразположени.

Редки: запушен нос, хрипове и грипоподобни симптоми.

Стомашночревна система

Чести: стомашночревно разстройство (със симптоми като гадене, коремна болка, диария).

Редки: констипация и повръщане.

Биохимия на кръвта и хематология

Изолирани случаи на промяна в серумните нива на трансаминазите, тромбоцитопения и левкопения.

Метаболизъм

Поради бета-блокиращата активност е възможно манифестиране на латентен захарен диабет, докато съществуващият такъв и регулирането на кръвната захар могат да се влошат.

Кожна и кожни придатъци

Нечести: кожни реакции (напр. алергичен обрив, дерматит, уртикария, сърбеж и реакция подобна на lichen planus, засилено изпотяване).

Други

Чести: болки в крайниците, намалено слъзоотделяне.

Нечести: сексуална импотентност и нарушения на зрението.

Редки: сухота в устата, смущения в уринирането и дразнене на очите.

Има съобщения за отделни случаи на алергични реакции.

4.9. Предозиране

Симптоми

При масивно предозиране е възможно да се развият тежки сърдечно-съдови ефекти, като хипотензия и брадикардия. Те могат да бъдат последвани от сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и сърдечен арест. Наблюдавани са също и респираторни проблеми, бронхоспазъм, повръщане, нарушено съзнание и генерализирани гърчове.

Лечение

Стомашна промивка и предизвикване на повръщане може да са полезни през първите часове след поглъщането на таблетките.

В допълнение към общите процедури, жизнените функции трябва да се следят и при необходимост да се коригират в отделение за интензивни грижи.



Пациентите трябва да се поставят в легнало положение. При брадикардия може да се приложи атропин 0,5 до 2,0 mg i.v. и/или глюкагон 1 до 10 mg i.v. (след това 2 до 5 mg/h като бавна инфузия, ако е необходимо). При брадикардия, резистентна към медикаментозна терапия, трябва да се използва пейс-мейкър. При много тежка хипотензия е възможно да се приложат течности интравенозно. Също така може да се приложи норадреналин 5 до 10 µg i. v., повторени според отговора или 5 µg/min инфузия, титрирана според артериалното налягане. При бронхоспазъм може да се приложи салбутамол или други бета-симпатомиметици, инхалаторно или при необходимост интравенозно. При гърчове се препоръчва бавно интравенозно ижектиране на диазепам или клоназепам.

В случай на тежка интоксикация със симптоми на шок, поддържащата терапия трябва да продължи достатъчно дълго време, тоест до стабилизирането на пациента, тъй като може да се очаква удължаване на времето на полуживот и преразпределение на carvedilol.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: бета-блокери

АТС код: C07AG02

Механизъм на действие:

Carvedilol е вазодилатор, неселективен бета-блокери с антиоксидантни свойства. Вазодилатацията се осъществява предимно чрез селективна блокада на алфа1-адренорецепторите. Carvedilol понижава периферното съдово съпротивление чрез вазодилатация и потискане чрез бета-блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Активността на плазмения ренин намалява и само в редки случаи се наблюдава задържане на течности.

Carvedilol не притежава вътрешна симпатикомиметична активност подобно на пропранолол, има мембраностабилизираци свойства.

Carvedilol е рацемична смес от два стереоизомера. Бета-блокадата се свързва с S(-) енантиомера; за разлика от това двата енантиомера показват еднаква алфа1-блокираща активност.

Carvedilol е мощен антиоксидант, улавя реактивните кислородни радикали и е антипролиферативно средство. Антиоксидантните свойства на carvedilol и неговите метаболити са доказани при изследвания върху животни както *in vitro* така и *in vivo* и при *in vitro* изследвания върху редица видове човешки клетки.

Клиничните изследвания са показали, че балансът между вазодилатацията и бета-блокадата при carvedilol води до следното:

√ При пациенти с хипертония, понижаването на кръвното налягане не е свързано с едновременно нарастване на общото периферно съдово съпротивление, както това се наблюдава при чистите бета-блокери. Сърдечната честота ^{напада лека} Бъбречният кръвоток и бъбречната функция остават непроменени. Периферният кръвен поток също



не се повлиява и поради това усещането за студени крайници (често срещано при прилагане на чисти бета-блокери) се наблюдава рядко.

√ При пациенти със стабилна стенокардия carvedilol показва антиишемични и антиангинозни свойства. Остри хемодинамични изследвания показват, че carvedilol понижава пред- и следнатоварването на камерите.

√ При пациенти с левокамерна дисфункция или с хронична сърдечна недостатъчност carvedilol има благоприятен ефект върху хемодинамичните параметри и подобряването на изгласквачата фракция.

√ При мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване за смъртността (COPERNICUS) 2289 пациенти с тежка стабилна ХСН с исхемичен и неисхемичен произход, на стандартно лечение, са рандомизирани за лечение с carvedilol (1156 пациенти) и плацебо (1133 пациенти). Пациентите са имали левокамерна систолна дисфункция със средна фракция на изгласкване < 20%. Смъртността по всякакви причини е била намалена с 35% от 19,7% в плацебо-групата до 12,8% в групата с carvedilol (Сох пропорционален риск, $p = 0,00013$).

Комбинираните второстепенни крайни точки от смъртност или хоспитализиране поради ХСН, смъртност или хоспитализиране поради сърдечно-съдови причини и смъртност или хоспитализиране поради всякакви причини са значително по-ниски в групата с carvedilol сравнени с плацебо-групата (31%, 27% и 24% намаление, съответно за всички $p = 0,00004$).

Честотата на сериозните нежелани лекарствени реакции по време на изследването е по-ниска в групата с carvedilol (39,0% срещу 45,5%). По време на започване на изследването честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност е подобна в групите с carvedilol и плацебо. Честотата на сериозно влошаване на сърдечната недостатъчност по време на изследването е по-ниска в групата с carvedilol (14,6% срещу 21,6%).

Поддържа се нормално съотношение между липопротеините с висока плътност и липопротеините с ниска плътност (HDL/LDL). Електролитният баланс не се повлиява.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсолютната бионаличност на carvedilol при хора е около 25%. Бионаличността е стереоселективна, 30% за R-формата и 15% за S-формата. Максимална серумна концентрация на carvedilol се достига за 1 час след перорален прием. Зависимостта между приетата доза и серумната концентрация е линейна. Бионаличността и максималната серумна концентрация не се влияят от храната; удължава се времето необходимо за достигане на максималната концентрация. Carvedilol е високо липофилно съединение, приблизително 98 до 99% се свързват с плазмените протеини. Обемът на разпределение е приблизително 2 l/kg и нараства при пациенти с цироза на черния дроб. First-pass ефектът след перорален прием е приблизително 60-75%.

Carvedilol показва значителен first-pass ефект. Схемата на метаболизиране показва, че едно от основните стъпала е глюкуронидизирането. Три активни метаболита, със свойства на бета-блокери, се образуват при деметилиране и хидроксилване на фенолното ядро.



Средното време на полуживот на carvedilol е в интервала от 6 до 10 часа. Плазменият клирънс е приблизително 590 ml/min. Елиминира се главно чрез жлъчката. Първичният път на отделяне е чрез фекалиите. Малка част се отделя чрез бъбреците под формата на различни метаболити.

Фармакокинетиката на carvedilol се влияе от възрастта. Плазмените нива на carvedilol са приблизително 50% по-високи при пациенти в напреднала възраст, в сравнение с тези при по-млади пациенти. При изследване, проведено с участието на пациенти, страдащи от цироза на черния дроб, бионаличността на carvedilol е 4 пъти по-висока и максималната плазмена концентрация е 5 пъти по-висока, отколкото при здрави индивиди. Тъй като carvedilol се екскретира главно с фекалиите, малко вероятно е значително кумулиране при пациенти с бъбречно заболяване. При пациенти с увреден черен дроб бионаличността се повишава до 80%, поради намаления first-pass ефект.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Изследванията за канцерогенност, проведени върху плъхове и мишки при концентрации до 75 mg/kg/day, респ. до 200 mg/kg/day (38 до 100 пъти по-високи от препоръчаната максимална доза при хора) са показали отсъствието на канцерогенен ефект.

Carvedilol не показва мутагенно действие при тестове *in vivo* и *in vitro* проведени върху бозайници и други животински модели.

Прилагането на carvedilol при бременни женски плъхове в дози, токсични при бременност (≥ 200 mg/kg = 100 пъти по-висока от препоръчаната максимална доза), води до намаляване на плодовитостта (слаба репродуктивна активност, по-ниска честота на образуване на жълти тела и влошена имплантация). Дози ≥ 60 mg/kg (30 по-високи от препоръчаните максимални дози) предизвикват забавяне на физическото израстване/развитие на младите животни. Дози от 200 mg/kg, респ. 75 mg/kg (38-100 пъти по-високи от препоръчаните максимални дози) при плъхове и зайци действат ембриотоксично (обаче не предизвикват малформации в ембриона).

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

ATRAM 6.25

Помощни вещества	Количество
Sucrose	13.285 mg
Povidon 30	0.638 mg
Lactose monohydrate	90.193 mg
Silica colloidal anhydrous	0.531 mg
Croscarmellose sodium	2.444 mg
Magnesium stearate	1.594 mg
Ferri oxide yellow	



ATRAM 12.5 и 25

Помощни вещества	ATRAM 12.5	ATRAM 25
Sucrose	12.500 mg	25.000 mg
Povidon 30	0.600 mg	1.200 mg
Lactose monohydrate	84.865 mg	169.730 mg
Silica colloidal anhydrous	0.500 mg	1.000 mg
Croscarmellose sodium	2.300 mg	4.600 mg
Magnesium stearate	1.500 mg	3.000 mg
Ferri oxide yellow	0.230 mg	0.460 mg
Ferri oxide red	0.005 mg	0.010 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5. Данни за опаковката

Блистер от бяло, непрозрачно PVC/PVDC/Al фолио, указание за употреба, картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка:

ATRAM 6.25: 15 или 30 таблетки

ATRAM 12.5: 15 или 30 таблетки

ATRAM 25: 30 или 90 таблетки

6.6. Препоръки при употреба

За перорално приложение.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ZENTIVA a.s.,

Prague, Czech Republic

8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствен продукт (подновяване на разрешението)

Дата на последна редакция на текста: 060605

