

# დილატრენდი®

კარვედილოლი

ალფა ( $\alpha$ ) და ბეტა ( $\beta$ ) ადრენერგული რეცეპტორების მახლოკირებელი აგენტები

## 1. აღწერილობა

### 1.1 მედიკამენტის თერაპიული/ფარმაკოლოგიური კლასი

ალფა ( $\alpha$ ) და ბეტა ( $\beta$ ) ადრენერგული რეცეპტორების მახლოკირებელი აგენტები.

ATC კოდი: C07AG02.

### 1.2 დოზირების ფორმა

ტაბლეტები.

### 1.3 მიღების წესი

პერორალური.

ტაბლეტები უნდა ჩაიყლაპოს საკმარისი რაოდენობის სითხესთან ერთად.

### 1.4 სტერილობა/რადიოაქტივობა

მონაცემები არ არის.

### 1.5 ხარისხობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ინგრედიენტი: კარვედილოლი.

ტაბლეტები

ერთი 3.125 მგ ტაბლეტი შეიცავს 3.125 მგ კარვედილოლს.

ერთი 6.25 მგ ტაბლეტი შეიცავს 6.25 მგ კარვედილოლს.

ერთი 12.5 მგ ტაბლეტი შეიცავს 12.5 მგ კარვედილოლს.

ერთი 25 მგ ტაბლეტი შეიცავს 25 მგ კარვედილოლს.

## **2. კლინიკური ნაწილი**

### **2.1 სამკურნალო ჩვენებები**

#### *ჰიპერტენზია*

კარვედილოლი თავდაპირველად შეიქმნა ესენციური ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ. იგი შეიძლება გამოყენებული იქნას იზოლირებულად, ან სხვა ანტიჰიპერტენზიულ საშუალებებთან კომბინაციაში (მაგ. კალციუმის არხების ბლოკატორები, დიურეტიკები).

#### *სტენოკარდია*

ნაჩვენებია კარვედილოლის კლინიკური ეფექტურობა სტენოკარდიის დროს. წინასწარი მონაცემები ადასტურებს მედიკამენტის ეფექტურობას არასტაბილური სტენოკარდიის და მიოკარდიუმის ჩუმი იშემიის დროს.

#### *გულის ქრონიკული უკმარისობა*

თუ უკუჩვენებები არ არსებობს, კარვედილოლი სტანდარტულ მკურნალობასთან ერთად (ACE ინჰიბიტორების და დიურეტიკების ჩათვლით, სათითურას პრეპარატებთან ერთად ან მათ გარეშე) ნაჩვენებია ყველა იმ პაციენტის სამკურნალოდ, რომლებსაც აქვთ იშემიური ან არაიშემიური ეტიოლოგიის სტაბილური და მანიფესტირებული, მსუბუქი, საშუალო ან მძიმე გულის უკმარისობა.

### **2.2 დოზირება და მიღების წესი**

#### *მიღების წესი*

ტაბლეტები უნდა ჩაიყლაპოს საკმარისი რაოდენობის სითხესთან ერთად

#### *მკურნალობის ხანგრძლივობა*

კარვედილოლით მკურნალობა ხანგრძლივი მკურნალობაა. მკურნალობა მკვეთრად არ უნდა შეწყდეს, არამედ მედიკამენტის დოზა ნელნელა უნდა შემცირდეს თითოკვირიანი ინტერვალებით. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია პაციენტებისათვის თანმხლები სტენოკარდიით.

#### *ესენციური ჰიპერტენზია*

რეკომენდებულია მკურნალობის დაწყება დოზით 12.5 მგ დღეში ორჯერ პირველი ორი დღის მანძილზე. შემდგომში, რეკომენდებული დოზაა 25 მგ დღეში ერთჯერ. თუ აუცილებელია, დოზა შესაძლებელია კიდევ გაიზარდოს არანაკლებ ორკვირიანი ინტერვალებით. რეკომენდებული მაქსიმალური დოზაა 50 მგ დღეში ერთ ან ორ მიღებაზე.

#### *კორონარული არტერიების დაავადება*

რეკომენდებულია მკურნალობის დაწყება დოზით 12.5 მგ დღეში ორჯერ პირველი ორი დღის მანძილზე. შემდგომში, რეკომენდებული დოზაა 25 მგ დღეში ერთჯერ. თუ აუცილებელია, დოზა შესაძლებელია კიდევ გაიზარდოს არანაკლებ ორკვირიანი ინტერვალებით. რეკომენდებული მაქსიმალური დოზაა 100 მგ დღეში ერთ ან ორ მიღებაზე.

მანიფესტირებული, სტაბილური გულის ქრონიკული უკმარისობა

დოზა უნდა იყოს ინდივიდუალურად შერჩეული და პაციენტი ექიმის საგულდაგულო დაკვირვების ქვეშ უნდა იყოს დოზის მომატების პროცესში. თუ პაციენტი იღებს სათითურას პრეპარატებს, დიურეტიკებს ან აგფ ინჰიბიტორებს, ამ წამლების დოზა დასტაბილურებული უნდა იყოს მანამ, სანამ დაიწყება კარვედილოლით მკურნალობა.

რეკომენდებული საწყისი დოზაა 3.125 მგ დღეში ორჯერ ორი კვირის მანძილზე. თუ პაციენტი ამ დოზას იტანს, დოზა შესაძლოა შემდგომში გაიზარდოს. დოზის მომატებებს შორის ინტერვალი ორ კვირაზე ნაკლები არ უნდა იყოს. დოზა თანდათან იზრდება ჯერ 6.25 მგ-მდე დღეში ორჯერ, შემდეგ 12.5 მგ-მდე დღეში ორჯერ და 25 მგ-მდე დღეში ორჯერ. დოზა უნდა გაიზარდოს იმ მაქსიმუმამდე, რომელსაც პაციენტი იტანს. ყველა პაციენტისთვის მძიმე გულის ქრონიკული უკმარისობით და მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის გულის ქრონიკული უკმარისობით, რომლებიც იწონიან 85 კგ-ზე ნაკლებს, მაქსიმალური რეკომენდებული დოზაა 25 მგ დღეში ორჯერ. პაციენტებისთვის მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის გულის ქრონიკული უკმარისობით, რომლებიც იწონიან 85 კგ-ზე მეტს, მაქსიმალური რეკომენდებული დოზაა 50 მგ დღეში ორჯერ.

დოზის ყოველ მომატებამდე პაციენტი ექიმმა უნდა გამოიკვლიოს და დაადგინოს აქვს თუ არა მას სისხლზარღვტა გაფართოების ან გულის უკმარისობის დამზიმების სიმპტომები. გულის უკმარისობის გარდამავალი დამძიმების და სითხის შეკავების შემთხვევაში დიურეტიკების გაზრდილი დოზებით მკურნალობა უნდა ჩატარდეს. ზოგიერთ შემთხვევაში შესაძლოა საჭირო იყოს კარვედილოლის დოზის შემცირება და იშვიათ შემთხვევებში კარვედილოლის მიღების დროებითი შეწყვეტაც.

თუ კარვედილოლის მიღება სეწყვეტილი იქნა ერთ კვირაზე მეტი დროის განმავლობაში, ხელახალი მკურნალობა უნდა დაიწყოს უფრო დაბალი დოზით (დღეში ორჯერ მიღებით) და მოხდეს დოზის აწევა ნელი ტიტრაციით ზემოთმოყვანილი რეკომენდაციების შესაბამისად. თუ კარვედილოლის მიღება შეწყდა ორ კვირაზე მეტი დროის მანძილზე, ხელახალი მკურნალობა უნდა დაიწყოს 3.125 მგ-დან ზემოთმოყვანილი დოზირების რეკომენდაციების შესაბამისად.

ვაზოდilatაციის სიმპტომები თავდაპირველად შეიძლება იმართოს დიურეტიკების დოზის შემცირებით. თუ სიმპტომები გრძელდება, აგგ ინჰიბიტორის დოზა (თუ პაციენტი მას იღებს) უნდა შემცირდეს, ამის შემდეგ კი, თუ აუცილებელია, უნდა შემცირდეს კარვედილოლის დოზა. ასეთ შემთხვევაში კარვედილოლის დოზის გაზრდა ხელახლა არ უნდა მოხდეს მანამ, სანამ გულის უკმარისობის გაუარესების ან ვაზოდilatაციის სიმპტომები არ დასტაბილურდება.

### **2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები**

#### *თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება*

თირკმლის ფუნქციის სხვადასხვა ხარისხის დაქვეითების (თირკმლის უკმარისობის ჩათვლით) შემთხვევაში არსებული ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები მიუთითებს იმაზე, რომ თირკმლის საშუალო და მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში კარვედილოლის დოზის შემცირება არ არის აუცილებელი.

#### *ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება*

ღვიძლის დისფუნქციის სიმპტომების მქონე პაციენტებისათვის კარვედილოლი უკუნაჩვენებია (იხ. სექცია 2.3 უკუჩვენებები).

#### *ხანდაზმულები*

ხანდაზმული ადამიანებისათვის დოზირების განსაკუთრებული რეკომენდაციები არ არის.

### **2.3 უკუჩვენებები**

კარვედილოლი არ უნდა მიიღებოდეს თუ პაციენტს აქვს:

- ჰიპერმგრძობელობა კარვედილოლის ან მედიკამენტის რომელიმე კომპონენტის მიმართ
- არასტაბილური/დეკომპენსირებულის გულის უკმარისობა
- კლინიკურად მანიფესტირებული ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა

ისევე როგორც სხვა β-ბლოკერები, კარვედილოლი არ უნდა იქნას გამოყენებული პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ:

- მე-2 და მე-3 ხარისხის AV ბლოკადა (იმ შემთხვევების გარდა, როდესაც იმპლანტირებული აქვს მუდმივი რითმის წამყვანი)
- მკვეთრი ბრადიკარდია (<50 დარტყმაზე წუთში)

- სინუსური კვანძის სისუსტე (სინოატრიალური ბლოკის ჩათვლით)
- მძიმე ჰიპოტენზია (სისტოლური წნევა <85 mmHg)
- კარდიოგენული შოკი
- ბრონქოსპაზმი ან ასთმა ანამნეზში

## **2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები**

### **2.4.1 ზოგადი**

#### *გულის ქრონიკული შეგუბებითი უკმარისობა*

პაციენტებს გულის შეგუბებითი უკმარისობით კარვედილოლის დოზის ტიტრაციით მომატების პროცესში შესაძლოა გამოუვლინდეთ გულის უკმარისობის გაუარესება ან სითხის შეკავება. თუ ასეთი სიმპტომები გამოიყვანდა, დიურეტიკების დოზა უნდა გაიზარდოს, ხოლო კარვედილოლის დოზის მომატება შეჩერდეს სანამ კლინიკური სტაბილურობა არ იქნება მიღწეული. ზოგიერშ შემთხვევაში შესაზლოა საწირო გახდეს კარვედილოლის დოზის შემცირება, ხოლო იშვიათად მისი მიღების დროებითი შეწყვეტაც კი. ასეთი ეპიზოდების მიუხედავად შემდგომში კარვედილოლის ტიტრაცია შესაძლოა წარმატებული იყოს. კარვედილოლი სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული სათითურას გლიკოზიდებთან კომბინაციაში, რადგან ორივე მედიკამენტი ანელებს ატრიოვენტრიკულურად იმპულსის გატარების სისწრაფეს (იხ. სექცია 2.4.3 სხვა მედიკამენტებთან ურთიერთქმედება და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

#### *თირკმლის ფუნქცია გულის შეგუბებითი უკმარისობის დროს*

პაციენტებს გულის ქრონიკული უკმარისობით, რომლებსაც აღენიშნებათ დაბალი არტერიული წნევა (სისტოლური <100 mmHg), გულის იშემიური დაავადება და სისხლძარღვთა დიფუზური დაავადება, და/ან თირკმლის უკმარისობა, კარვედილოლით მკურნალობისას შეიძლება განუვითარდეთ თირკმლის ფუნქციის შექცევადი გაუარესება.

#### *ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება*

პაციენტებში ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებით (ფქოდ) თანდართული ბრონქოსპასტიური კომპონენტით, რომლებიც არ იღებენ პერორალურ ან საინჰალაციო მედიკამენტებს, კარვედილოლი უნდა გამოვიყენოთ სიფრთხილით და მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ პოტენციური სარგებელი პოტენციურ რისკს აღემატება.

პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნებათ ბრონქოსპაზმისდმი მიდრეკილება, შესაძლოა განვიტარდეს რესპირატორული დისტრესი სასუნთქი გზების

რეზისტენტობის მომატების გამო. კარვედილოლის დოზის ტიტრაციის და მზარდი ტიტრაციის პროცესში სავალდებულოა პაციენტის მდგომარეობის საგულდაგულო მონიტორინგი და კარვედილოლის დოზა უნდა იქნას შემცირებული ბრონქოსპაზმის ნიშნების გამოვლინებისთანავე (იხ. სექცია 2.4.3 ურთიერთქმედება სხვა მედიკამენტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

### *დიაბეტი*

შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებს კარვედილოლი სიფრთხილით უნდა მიღრონ, რადგან მწვავე ჰიპოგლიკემიის ადრეული სიმპტომები და ნიშნები შეიძლება შენიღბული ან შეუმჩნეველი იყოს. გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე დიაბეტიან პაციენტებში კარვედილოლის მიღებამ სეიზლება გამოიწვიოს სისხლში გლუკოზის კონტროლის გაუარესება (იხ. სექცია 2.4.3 ურთიერთქმედება სხვა მედიკამენტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

### *პერიფერიულ სისხლძარღვთა დაავადება*

პაციენტებში პერიფერიულ სისხლძარღვთა დაავადებებზე კარვედილოლი გამოყენებული უნდა იქნას სიფრთხილით, რადგან  $\beta$ -ბლოკერებმა შეიძლება გამოიწვიონ ან გააღრმავონ არტერიული უკმარისობის სიმპტომები.

### *რეინოს ფენომენი*

პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ პერიფერიული ცირკულატორული დარღვევები (მაგ. რეინოს ფენომენი), კარვედილოლის გამოყენება საჭიროა სიფრთხილით, რადგან მან შესაძლოა გამოიწვიოს სიმპტომატიკის გამწვავება.

### *თირეოტიკოსი*

ისევე როგორც სხვა  $\beta$ -ბლოკერებმა, კარვედილოლმაც შესაძლოა თირეოტიკოსის სიმპტომები დაფაროს.

### *ანესთეზია და დიდი ქირურგიული ჩარევები*

თუ პაციენტს უტარდება ზოგადი ქირურგიული ჩარევა, რადგან კარვედილოლს და საანესთეზიო მედიკამენტებს აქვთ სინერგიული უარყოფითი ინოტროპული ეფექტი (იხ. სექცია 2.4.3 ურთიერთქმედება სხვა მედიკამენტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

### *ბრადიკარდია*

კარვედილოლმა შესაძლოა გამოიწვიოს ბრადიკარდია. თუ პაციენტის პულსი წუთში 55 დარტყმაზე ნაკლები გახდა, კარვედილოლის დოზა უნდა შემცირდეს.

### *ალერგია*

პაციენტებს, რომლებსაც ანამნეზში აღნიშნებათ სერიოზული ალერგიული რეაქციები, ან რომლებსაც უტარდებათ დესენსიბილიზაციური მკურნლობა, კარვედილოლი გამოყენებული უნდა მიეცეთ სიფრთხილით, რადგან  $\beta$ -ბლოკერებმა შეიძლება გააძლიერონ ალერგენის მიმართ მგრძნობიარობა და გააძლიერონ ანაფილაქსიური რეაქციები.

### *ფსორიაზი*

პაციენტებს, რომლებსაც  $\beta$ -ბლოკერებით მკურნალობასთან ასოცირებული ფსორიაზი არენიშნებათ, კარვედილოლი უნდა მიეცეთ მხოლოდ სარგებელი/რისკი თანაფარდობის შეფასების შემდეგ.

### *კალციუმის არხების ბლოკატორთან ერთად გამოყენება*

თუ პაციენტი თანმხლები მედიკამენტების სახით იღებს ვერაპამილის ან დილთიაზემის ტიპის კალციუმის არხების ბლოკერს, აუცილებელია ეკგ-ს და არტერიული წნევის მკაცრი მონიტორინგი (იხ. სექცია 2.4.3 ურთიერთქმედება სხვა მედიკამენტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები)

### *ფეოქრომოციტომა*

ფეოქრომოციტომის მქონე პაციენტებმა რომელიმე  $\beta$ -ბლოკერის მიღების დაწყებამდე უნდა დაიწყონ  $\alpha$ -ბლოკერი მედიკამენტის მიღება. მიუხედავად იმისა, რომ კარვედილოლს აქვს როგორც  $\alpha$ - ასევე  $\beta$ -მაბლოკირებელი მოქმედება, ამ მდგომარეობის დროს მისი გამოყენების გამოცდილება არ არსებობს. თუ არსებობს ეჭვი ფეოქრომოციტომაზე, კარვედილოლი სიფრთხილით უნდა დაინიშნოს.

### *პრინციპეტალის სტენოკარდია*

პაციენტებში პრინციპეტალის სტენოკარდიით, არასელექტიური მოქმედების მქონე  $\beta$ -ბლოკერებმა შესაძლოა გამოიწვიონ გულმკერდის არეში ტკივილის პროვოცირება. ამგვარ პაციენტებში კარვედილოლის მოხმარების გამოცდილება არ არსებობს, თუმცა, როგორც  $\alpha$ -ბლოკერმა, კარვედილოლმა შესაძლოა მსგავსი სიმპტომების პრევენცია მოახდინოს. თუ საეჭვოა პრინციპეტალის სტენოკარდიის არსებობა, ასეთ პაციენტს კარვედილოლი უნდა მიეცეს სიფრთხილით.

### *კონტაქტური ლინზები*

მათ, ვინც კონტაქტურ ლინზებს ხმარობენ, უნდა გაითვალისწინონ, რომ სესაძლოა ცრემლის გამოყოფა შეუმცირდეთ.

### *მოხსნის სინდრომი*

კარვედილოლის მიღება უცხად არ უნდა შეწყდეს, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ გულის იშემიური დაავადება. კარვედილოლის მოხსნა უნდა მოხდეს თანდათან (ორი კვირის განმავლობაში).

#### *ავტომობილის მართვა*

იხ. სექცია 2.4.2 მანქანის მართვა და მექანიზმებთან მუშაობა

### **2.4.2 მანქანის მართვა და მექანიზმებთან მუშაობა**

მანქანის მართვასა და მექანიზმებთან მუშაობაზე გავლენის შესასწავლად პაციენტების მონაწილეობით კვლევები არ ჩატარებულა.

ინდივიდუალური რეაქციების გამო (როგორცაა ტავბრუ, დაღლილობა), მანქანის მართვისა და მექანიზმებთან მუშაობის უნარი შესაძლოა დაქვეითდეს. ეს განსაკუთრებით ეხება მკურნალობის დაწყების და დოზის ზრდის პერიოდს, მედიკამენტის შეცვლის პერიოდს და ალკოჰოლის ერთდროულ მიღებას.

### **2.4.3 ურთიერთქმედება სხვა მედიკამენტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები**

#### *ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება*

კარვედილოლი ახდენს P-გლიკოპროტეინის ინჰიბიციას. ამიტომ, იმ მედიკამენტების ბიოშელწევადობა, რომლის ტრანსპორტირებას P-გლიკოპროტეინი ახენს, შესაძლოა კარვედილოლის თანმხლები მიღებისას გაიზარდოს. ამასთანავე, კარვედილოლის ბიოშელწევადობა შეიძლება შეიცვალოს P - გლიკოპროტეინის ინდუქტორების ან ინჰიბიტორების ერთდროული მიღებისას.

CYP2D6 და CYP2C9 ინჰიბიტორებმაც და ინდუქტორებმაც შეიძლება სტერეოსელექტიურად შეცვალოს კარვედილოლის მეტაბოლიზმი და გამოიწვიონ R- და S კარვედილოლის პლაზმაში კონცენტრაციის შემცირება ან გაზრდა.

*დიგოქსინი:* როდესაც დიგოქსინი და კარვედილოლი ერთად მიიღება, დიგოქსინის კონცენტრაცია დაახლოებით 15%-ით იზრდება. კარვედილოლის მიღების დაწყების, დოზის შეცვლის ან მისი მოხსნის პროცესში დიგოქსინის დონის მონიტორირების გაძლიერებაა რეკომენდებული (იხ. სექცია 2.4.1 ზოგადი (გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები)).

*ციკლოსპორინი:* პაჩატარებულია ორი კვლევა იმ პაციენტების მონაწილეობით, რომლებსაც აქვთ თირკმლის და გულის ტრანსპლანტი და იღებენ ციკლოსპორინს. კვლევებმა აჩვენა, რომ კარვედილოლის მიღების



დაწყების შემდეგ, პლაზმაში ციკლოსპორინის კონცენტრაცია გაიზარდა. სავარაუდოდ კარვედილოლი ზრდის პერორელურად მიღებული ციკლოსპორინის აბსორბციას ნაწლავებში P-გლიკოპროტეინის აქტივობის დათრგუნვის გზით. იმისთვის, რომ ციკლოსპორინის თერაპიული დონე შენარჩუნებულიყო, ციკლოსპორინის დოზის საშუალოდ 10-20%-ით შემცირება იყო აუცილებელი. აქედან გამომდინარე, ციკლოსპორინის დონის ფართო ინდივიდუალური ვარიაბელობის გამო, რეკომენდებულია, რომ კარვედილოლის დაწყების შემდეგ ციკლოსპორინის დონის საგულდაგულო მონიტორინგი განხორციელდეს, და ციკლოსპორინის დოზის სათანადო ცვლილება მოხდეს. ციკლოსპორინის ინტრავენური მირების შემთხვევაში, კარვედილოლთან ურთიერთქმედება მოსალოდნელი არ არის.

*რიფამპიცინი:* 12 ჯანმრთელი პირის მონაწილეობით ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ რიფამპიცინის მიღება პლაზმაში კარვედილოლის კონცენტრაციას ამცირებს. მეტად სავარაუდოა, რომ ეს ხდება P - გლიკოპროტეინის ინდუქციის შედეგად, რის გამოც კარვედილოლის ნაწლავებში აბსორბცია მცირდება და მისი ანტიჰიპერტენზიული ეფექტი იკლებს.

*ამიოდარონი:* პაციენტებში გულის უკმარისობით, ამიოდარონი ამცირებს S-კარვედილოლის კლირენსს სავარაუდოდ CYP2C9 ინჰიბიციის გზით. R - კარვედილოლის საშუალო კონცენტრაცია პლაზმაში არ იცვლება. აქედან გამომდინარე, არსებობს  $\beta$ -ბლოკადის მომატების პოტენციური რისკი, რაც გამოიწვევა პლაზმაში S-კარვედილოლის მომატებული კონცენტრაციით.

*ფლუოსეტინი:* რანდომიზებულ, ჯვარედინ კვლევაში, რომელშიც მონაწილეობდა გულის უკმარისობის მქონე 10 პაციენტი, ფლუოსეტინის ერთდროულმა მირებამ, გამოიწვია CYP2D6 ძლიერი ინჰიბიცია, რამაც შედეგად მოიტანა კარვედილოლის მეტაბოლიზმის სტერეოსელექტიური ინჰიბირება საშუალო R(+) ენანთიომერისაშუალოდ 77% მომატებით. მიუხედავად ამისა, სამკურნალო ჯგუფებს სორის არ იქნა ნანახი განსხვავებები გვერდით მოვლენებში, სისხლის წნევაში და მაჯისცემის სიხშირეში.

#### *ფარმაკოდინამიკური ურთიერთქმედება*

*ინსულინი და პერორალური ჰიპოგლიკემიური მედიკამენტები:*  $\beta$ -ბლოკერებმა შესაძლოა გააძლიერონ ინსულინის და პერორალური ჰიპოგლიკემიური მედიკამენტების სისხლის შაქრის დამწევი ეფექტი. ჰიპოგლიკემიის შესაძლოა შეინიღბოს ან სუსტად გამოიხატოს (განსაკუთრებით ტაქიკარდია). პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ინსულინს ან პერორალურ ჰიპოგლიკემიურ მედიკამენტებს, სისხლში გლუკოზის რეგულარული მონიტორინგია რეკომენდებული (იხ. სექცია 2.4.1 ზოგადი (გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები)).

*კატექოლამინების გამომფიტავი მედიკამენტები:* პაციენტები, რომლებიც იღებენ  $\beta$ -მაბლოკირებელ მედიკამენტებს და კატექოლამინების გამომფიტავ მედიკამენტებს (როგორცაა რეზერპინი და მონოამინოოქსიდაზას ინჰიბიტორები) განსაკუთრებული დაკვირვების ქვეშ უნდა იყვნენ, რათა არ გამოვჩქეს ჰიპოტენზიის და/ან მძიმე ბრადიკარდიის ნიშნები.

*დიგოქსინი:* ბეტა ბლოკერების და დიგოქსინის ერთობლივი გამოყენებისას შესაძლოა მოხდეს ატრიოვენტრიკულური (AV) გატარების დროის გახანგრძლივება (იხ. სექცია 2.4.1 ზოგადი (გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები)).

*ვერაპამილი, დილთიაზემი, ამიოდარონი და სხვა ანტიარითმიული მედიკამენტები:* კარვედილოლთან კომბინაციაში შეუძლიათ გაზარდონ AV გამტარებლობის დარღვევები (იხ. სექცია 2.4.1 ზოგადი (გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები)).

*კლონიდინი:* კლონიდინის ერთდროულმა მიღებამ  $\beta$ -მაბლოკირებელი თვისებების მქონე მედიკამენტებთან ერთად შესაძლოა მოახდინოს სისხლის წნევის და გულისცემის სიხშირის შემამცირებელი ეფექტის პოტენცირება. როდესაც  $\beta$ -მაბლოკირებელი მედიკამენტების და კლონიდინის ერთდროული გამოყენება უნდა სეწყდეს, ჯერ უნდა მოიხსნას  $\beta$ -ბლოკერები. კლონიდინის მიღება შეიძლება შემდეგ რამოდენიმე დღე გაგრზელდეს და შემდგომში დოზის ტანდატან შემცირებით მოიხსნას.

*კალციუმის არხების ბლოკატორები* (იხ. სექცია 2.4.1 ზოგადი (გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები)): კარვედილოლის დილთიაზემთან ერთად მიღებისას დაფიქსირდა გამტარებლობის დარღვევების (ისვიათ შემთხვევების ჰემოდინამიკური გადახრებით) ცალკეული შემთხვევები. ისევე როგორც სხვა  $\beta$ -ბლოკატორების შემთხვევაში, თუ კარვედილოლის მიღება პერორალურად უნდა მოხდეს ვერაპამილის ან დილთიაზემის ტიპის კალციუმის არხების ბლოკატორებთან ერთად, რეკომენდებულია ეკგ-სა და არტერიული წნევის მონიტორინგი.

*ჰიპოტენზიურები:* ისევე როგორც სხვა  $\beta$ -ბლოკერებმა, კარვედილოლმაც ერთობლივი გამოყენებისას შეიძლება გააძლიეროს ანტიჰიპერტენზიული წამლების (მაგ.  $\alpha_1$ -რეცეპტორების ანტაგონისტები) ჰიპოტენზიური ეფექტი და ასევე იმ წამლების ჰიპოტენზიური ეფექტი, რომლებსაც ჰიპოტენზის გვერდითი მოვლენის სახით აღენიშნებათ.

*საანესთეზიო საშუალებები:* კარვედილოლისა და საანესთეზიო მედიკამენტების სინერგიული უარყოფითი ინოტროპული და ჰიპოტენზიური ეფექტისა, მათი ერთდროული გამოყენებისას სავალდებულოა სასიცოცხლო ფუნქციების მკაცრი კონტროლი (იხ. სექცია 2.4.1 ზოგადი (გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები)).

არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები (აასს): ბეტა - ადრენერგული ბლოკერების და არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების (აასს) კონკურენტულმა გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს არტერიული წნევის მომატება და მისი კონტროლის გაუარესება.

ბეტა -აგონისტი ბრონქოდილატატორები: არაკარდოსელექტიური ბეტა ბლოკერები ეწინააღმდეგებიან ბეტა -აგონისტი ბრონქოდილატატორების ბრონქების გამაფართოებელ ეფექტს. რეკომენდებულია პაციენტის მდგომარეობის საგულდაგულო მონიტორინგი (იხ. სექცია 2.4.1 ზოფადი (გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები)).

## **2.5 გამოყენება სპეციალურ პოპულაციებში**

### **2.5.1 ორსულობა**

ორსულობა კატეგორია C.

ბეტა ბლოკერები აქვეითებენ პლაცენტარულ პერფუზიას, რამაც შეიზლება გამოიწვიოს ნაყოფის დალუპვა ან უმწიფარი ნაყოფის ნაადრევი დაბადება. გარდა ამისა, შესაძლოა ნაყოფს და ახალშობილს არასასურველი ეფექტები (განსაკუთრებით ჰიპოგლიკემია და ბრადიკარდია) აღენიშნოთ. შესაძლოა ადგილი ქონდეს კარდიალური და პულმონარული გართულებების რისკს ახალშობილობისა და პოსტნატალურ პერიოდში. ცხოველებზე ცატარებული კვლევების შედეგად კარვედილოლის ტერატოგენული მოქმედების მტკიცებულებები არ გამოვლენილა.

ორსულ ქალებსი კარვედილოლის გამოყენების კლინიკური გამოცდილება არ არსებობს.

კარვედილოლის გამოყენება არ შეიძლება ორსულობის დროს გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც პოტენციური სარგებელი პოტენციურ რისკს არემატება.

### **2.5.2 მეძუძური დედები**

ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ კარვედილოლი ან მისი მეტაბოლიტები დედის რძეში გამოიყოფა. გამოიყოფა თუ არა კარვედილოლი ადამიანის რძეში ცნობილი არ არის. შესაბამისად, კარვედილოლის მიღების პროცესში ბავსვის ზუძუტი კვება რეკომენდებული არ არის.

## **2.6 არასასურველი ეფექტები**

### **2.6.1 კლინიკური კვლევები**

*გვერდითი მოვლენების (გმ) სიხშირე*

გმ, რომელთა სიხშირეა  $\geq 10\%$  ითვლება ძალიან ხშირად.

გმ, რომელთა სიხშირეა  $\geq 1\%$  და  $< 10\%$  ითვლება ხშირად.

გმ, რომელთა სიხშირეა  $\geq 0.1\%$  და  $< 1\%$  ითვლება უჩვეულოდ.

გმ, რომელთა სიხშირეა  $\geq 0.01\%$  და  $< 0.1\%$  ითვლება შვიათად.

გმ, რომელთა სიხშირეა  $< 0.01\%$  ითვლება ძალიან იშვიათად ან ისეთად, რომელიც გვხვდება ცალკეულ შემთხვევებში.

გვერდითი მოვლენების სიხშირე არ არის დოზა-დამოკიდებული, გარდა ტავბრუსი, მხედველობის დარღვევებისა და ბრადიკარდიისა.

### *არასასურველი ეფექტები გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს*

ქვემოთ აღწერილია ის გვერდითი მოვლენები, რომლებიც კლინიკურ კვლევებში გულის შეგუბებითი უკმარისობის მქონე პაციენტების მონაწილეობით უფრო ხშირი იყო კარვედილოლის ჯგუფში, და იგივე სიხშირით არ აღინიშნებოდა პლაცებოს ჯგუფში.

### *ცენტრალური ნერვული სისტემა*

ძალიან ხშირი: თავბრუ, თავის ტკივილი ჩვეულებრივ მსუბუქია და ძირითადად მკურნალობის დასაწყისში ვლინდება. ასტენია (დაღლილობის ჩათვლით) ასევე ძალიან ხშირია.

### *კარდიოვასკულური სისტემა*

ხშირი: ბრადიკარდია, პოსტურული ჰიპოტენზია, ჰიპოტენზია, შეშუპება (გენერალიზებული, პერიფერიული, დამოკიდებული და გენიტალური შეშუპება, ფეხების შეშუპება, ჰიპერვოლემია და სითხის შეკავება).

უჩვეულო: სინკოპე (პრესინკოპეს ჩათვლით), AV-ბლოკი და გულის უკმარისობა დოზის ზრდის პროცესში.

### *საწმლის მომწელებელი სისტემა*

ხშირი: გულისრევა, ფაღარათი და ღებინება.

### *ჰემატოლოგია*

იშვიათი: თრომბოციტოპენია

ლეიკოპენია აღწერილია ცალკეულ შემთხვევებში.

### *მეტაბოლოური*

ხშირი: წონის მომატება და ჰიპერქოლესტეროლემია. ჰიპერგლიკემია, ჰიპოგლიკემიისა და სისხლსი გლუკოზის კონტროლის გაუარესება ასევე ხშირად

გვხვდება პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტით (იხ სექცია 2.4.1 ზოგადი (გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები)).

### *სხვა*

ხშირი: მხედველობის დარღვევა.

იშვიათი: თირკმლის უკმარისობა და თირკმლის ფუნქციის დარღვევები პაციენტებში სისხლძარღვთა დიფუზური დაავადებით და/ან თირკმლის ფუნქციის დაქვეითებით (იხ სექცია 2.4.1 ზოგადი (გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები)).

### ***არასასურველი ეფექტები ჰიპერტენზიის დროს და კორონარული არტერიების დაავადების ხანგრძლივი მართვა.***

კარვედილოლის გამოყენებისას ჰიპერტენზიის და კორონარული არტერიების დაავადების ხანგრძლივად სამკურნალოდ გამოყენებისას ვლინდება ისეთივე გვერდითი ეფექტები, როგორც აღინიშნება გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს. თუმცა, მუიხედავად ამისა, გვერდითი მოვლენების სიხშირე ამ პაციენტთა პოპულაციაში ნაკლებია.

გვერდითი ეფექტები, რომლებიც გამოვლინდა კლინიკურ კვლევებში ჰიპერტენზიის და კორონარული არტერიების დაავადების მქონე პაციენტების მონაწილეობით, შემდეგია:

#### *ცენტრალური ნერვული სისტემა*

ძალიან ხშირი: თავბრუ, თავის ტკივილი ჩვეულებრივ მსუბუქია და ძირითადად მკურნალობის დასაწყისში ვლინდება.

უჩვეულო: დეპრესიული გუნებაგანწყობა, ძილის დარღვევა, პარესთეზიები.

#### *კარდიოვასკულური სისტემა*

ხშირი ბრადიკარდია, პოსტურული ჰიპოტენზია და ზოგჯერ სინკოპე, განსაკუთრებით მკურნალობის დასაწყისში.

უჩვეულო: პერიფერიული სისხლის მიმოქცევის დარღვევები (ცივი კიდურები, PVD, გარდამავალი კოჭლობის და რეინოს ფენომენის გამწვავებია. AV-ბლოკი, სტენოკარდია (ტკივილი გულმკერდში), გულის უკმარისობის სიმპტომები და პერიფერიული შეშუპება.

#### *სასუნტქი სისტემა*

ხშირი: ასთმა და დისპნოე მიდრეკილ პაციენტებში.

იშვიათი: ცხვირის ლორწოვანის შეშუპება.

### *კუჭ-ნაწლავის სისტემა*

ხშირი: კუჭ-ნაწლავის აშლილობა (ისეტი სიმპტომებით როგორცაა გულისრევა, ტკივილი მუცელში, ფაღარათი).

იშვიათი: ყაზობა და ღებინება

### *კანი და მისი დანამატები*

იშვიათი: კანის რეაქციები (მაგ: ალერგიული ეგზანთემა, დერმატიტი, ურტიკარია და ქავილი).

### *სისხლის ქიმიური და უჯრედული შემადგენლობა*

აღწერილია ALAT, ASAT და gamma –GT მომატების, თრომბოციტოპენიის და ლეიკოპენიის ერთეული შემთხვევები.

### *სხვა*

ხშირი: კიდურების ტკივილი.

ხშირი: ცრემლის გამოყოფის სემცილება და თვალების გაღიზიანება.

იშვიათი: სექსუალური იმპოტენციის და მხედველობის დარღვევის შემთხვევები.

ძალიან იშვიათი: პირის სიმშრალე და სარდვის დარღვევა.

აღწერილია ალერგიული რეაქციების ერთეული შემთხვევები.

## **2.6.2 მარკეტინგის შემდგომი დარღვევები**

### *მეტაბოლური და კვებითი დარღვევები*

β-მაბლოკირებელი თვისებების გამო შესაძლოა ლატენტური შაქრიანი დიაბეტის გამოაშკარავება, უკვე არსებული დიაბეტის დამძიმება, და სისხლში გლუკოზის რეგულაციის დაქვეითება.

### *კანის და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ დარღვევები*

ალოპეცია.

### *თირკმლის და შარდვის დარღვევები*

აღწერილია ერთეული შემთხვევები შარდის შეუკავებლობისა ქალებში, რომელიც უკუგანვითარდა მედიკამენტის მიღების შეწყვეტის შემდეგ.

## **2.7 დოზის გადაჭარბება**

### *ინტოქსიკაციის ნიშნები და სიმპტომები*

დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში, შესაძლოა განვითარდეს მძიმე ჰიპოტენზია, ბრადიკარდია, გულის უკმარისობა, კარდიოგენული შოკი და გულის ბლოკადა. შესაძლებელია ასევე სუნთქვის პრობლემები, ბრონქოსპაზმი, ლებინება, ცნობიერების დარღვევა და გენერალიზებული გულყრები.

### *ინტოქსიკაციის მკურნალობა*

ზოგადი პროცედურების პარალელურად უნდა მოხდეს სასიცოცხლო პარამეტრების მონიტორინგი და კორექცია, თუ საჭიროა ინტენსიური ტერაპიის განყოფილებაში. შეიძლება გამოყენებული იქნას:

პაციენტი უნდა დავაწვინოთ ზურგზე

ატროპინი: 0.5 – 2 მგ ინტრავენურად (მკვეთრი ბრადიკარდიის დროს)

გლუკაგონი: თავდაპირველად 1 - 10 მგ ინტრავენურად, შემდეგ კი ხანგრძლივი ინფუზიის სახით 2-5 მგ საათში (გულისხლმარღვოვანი ფუნქციის ხელშეწყობისათვის).

სიმპატომიმეტიკები პაციენტის წონის და ეფექტის გათვალისწინებით: დობუტამინი, იზოპრენალინი, ორციპრენალინი ან ადრენალინი. თუ საჭიროა დადებითი ინოტროპული ეფექტის მიღწევა უნდა მოვიხმაროთ ფოსფოდიესთერაზას ინჰიბიტორები (PDE) მაგ. მილრინონი.

თუ ინტოქსიკაციის დროს დომინირებს პერიფერიული ვაზოდილატაცია, პაციენტს უნდა მიეწოდოს ნორეპინეფრინი ან ნორადრენალინი და განხორციელდეს ცირკულატორული დარღვევების მუდმივი მონიტორინგი.

მედიკამენტებისადმი რეზისტენტული ბრადიკარდიის შემთხვევაში უნდა მოხდეს მკურნალობა რითმის ხელოვნური წამყვანის საშუალებით.

### *ბრონქოსპაზმის მკურნალობა*

ბრონქოსპაზმის შემთხვევაში პაციენტს უნდა მიეწოდოს β-სიმპატომიმეტიკები (აეროზოლის სახით ან ინტრავენურად) ან ამინოფილინი ინტრავენურად.

### *გულყრების მკურნალობა*

გულყრების შემთხვევაში, რეკომენდებულია დიაზეპამის ან კლონაზეპამის ნელი ინტრავენური ინექცია.

### *მნიშვნელოვანი გაფრთხილება*

თუ ადგილი აქვს მზიმე ინტოქსიკაციას შოკური მდგომარეობით, ხელსემწყობი მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს საკმარისად ხანგრძლივი დროის განმავლობაში იმიტომ, რომ მოსალოდნელია კარვედილოლის ნახევრადგამოყოფის გახანგრძლივება და მისი ღრმა (მარაგებიდან) ნაწილებიდან ხელახალი გამოთავისუფლება. ხელსემწყობი/ანტიდოტური მკურნალობის ხანგრძლივობა დამოკიდებულია იმაზე, რამდენად დიდი იყო დოზის გადამეტება. ხელსემწყობი მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს მანამ, სანამ პაციენტის მდგომარეობა დასტაბილურდება.

### **3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები**

#### **3.1 ფარმაკოდინამიკა**

##### **3.1.1 მოქმედების მექანიზმი**

კარვედილოლი არის მრავლობითი მოქმედების ადრენერგული რეცეპტორების ბლოკატორი. მას აქვს  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  და  $\beta_2$  ადრენერგული რეცეპტორების ბლოკირების უნარი. ნაჩვენებია, რომ კარვედილოლს აქვს ორგანოპროტექტორული ეფექტი. კარვედილოლი არის მძლავრი ანტიოქსიდანტი და რეაქტიული ჟანგბადის რადიკალების დამჭერი. კარვედილოლი რაცემატია და ორივე - R(+) და S(-) ენანტიომერებს აქვთ ერთნაირი  $\alpha$ -ადრენერგული რეცეპტორების ბლოკირების და ანტიოქსიდანტური თვისებები. კარვედილოლო ადამიანის სისხლძარღვთა გლუვ კუნთოვან უჯრედებზე ანტიპროლიფერაციულ მოქმედებას ახდენს.

კლინიკურ კვლევებში, რომლებშიც მონაწილეობდნენ კარვედილოლის ქრონიკულად მომხმარებელი პაციენტებიცაა მარკერის გაზომვით ვდადგინდა, რომ, ხდება ოქსიდაციური სტრესის შემცირება.

კარვედილოლიდ  $\beta$ -ადრენერგული რეცეპტორების ბლოკირების უნარი არასელექტიურია  $\beta_1$  და  $\beta_2$ -ადრენორეცეპტორების მიმართ და დაკავსირებულია მარცხნივ მბრუნავ S(-) ენანტიომერთან. .

კარვედილოლს არა აქვს ჭეშმარიტი სიმპატომიმეტური ეფექტი და (პროპრანოლოლის მსგავსად) აქვს მემბრანათ დამასტაბილურებელი თვისებები. კარვედილოლი თრგუნავს რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემას  $\beta$ -ბლოკირების ხარჯზე, რის გამოც ხდება რენინის გამოყოფა და შედეგად სიტხის შეკავება ხდება იშვიათად.

კარვედილოლი ამცირებს სისხლძარღვთა პერიფერიულ რეზისტენტობას  $\alpha_1$ -ადრენორეცეპტორების სელექტიური ბლოკირების ხარჯზე. კარვედილოლი ანეიტრალებს სისხლის წნევის მატებას, გამოწვეულს  $\alpha_1$ -ადრენორეცეპტორების აგონისტიით - ფენილეფრინით, მაგრამ არა ანგიოტენზინ II-ით გამოწვეულს.



კარვედილოლი არ ახდენს გავლენას ლიპიდთა ცვლაზე. ნარჩუნდება მაღალი სიმკვრივისა და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ნორმალური ტანაფარდობა (HDL/LDL).

### **3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები**

კარვედილოლზე კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენეს შემდეგი:

#### *ჰიპერტენზია*

ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში კარვედილოლი ამცირებს სისხლის წნევას  $\beta$ -ბლოკადის და  $\alpha_1$  განპირობებული ვაზოდილატაციის ხარჯზე. სისხლის წნევის შემცირება არ არის ასოცირებული საერთო პერიფერიული რეზისტენტობის ერთდროულმა ტემბასთან, როგორც ეს ხდება წმინდა  $\beta$ -ბლოკატორების შემთხვევაში. გულისცემის სიხშირე უმნიშვნელოდ მცირდება. ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში თირკმლის სისხლმომარაგება და თირკმლის ფუნქცია ნარჩუნდება. ნაჩვენებია, რომ კარვედილოლი ინარჩუნებს ინსულტის მოცულობას და ამცირებს საერთო პერიფერიულ რეზისტენტობას. კარვედილოლი არ ცვლის სისხლის მიწოდებას ცალკეული ორგანოებისადმი და სისხლძარღვებისადმი, თირკმლების, ჩონჩხის კუნთების, წინამხრების, ფეხების, კანის, თავის ტვინის და საძილე არტერიების ჩათვლით. უფრო იშვიათად გვხვდება ცივი კიდურები და ფიზიკური აქტივობისას სწრაფი დაღლის შემთხვევები. კარვედილოლის ხანგრძლივი გავლენა ჰიპერტენზიაზე დოკუმენტირებულია რამოდენიმე ორმაგ-ბრმა, კონტროლირებულ კვლევაში.

#### *გულის იშემიური დაავადება*

პაციენტებში გულის იშემიური დაავადებით კარვედილოლმა გამოავლინა იშემიის საწინააღმდეგო მოქმედება (დატვირთვის საერთო დროის გახანგრძლივება, დრო ST სეგმენტის 1მმ-იან დეპრესიამდე, და დრო სტენოკარდიამდე) და ანტიანგინალური მოქმედება, რომლების ნარჩუნდებოდა ხანგრძლივი მკურნალობის განმავლობაში. მწვავე ჰომოდინამიკის შემსწავლელ კვლევებში კარვედილოლი მნიშვნელოვნად ამცირებდა მიოკარდიუმის მიერ ჟანგბადის მოთხოვნილებას და სიმპატიკურ ჰიპერაქტივობას. იგი ასევე ამცირებს გულზე პრედატვირთვას (წნევა ფილტვის არტერიაში და ფილტვის კაპილარული ქსელის წნევა) და პოსტდატვირთვას (საერთო პერიფერიული რეზისტენტობა).

#### *გულის ქრონიკული უკმარისობა*

პაციენტებში იშემიური და არაიშემიური გულის ქრონიკული უკმარისობით კარვედილოლი მნიშვნელოვნად ამცირებს სიკვდილობას და ჰოსპიტალიზაციის სიხშირეს და აუმჯობესებს სიმპტომებს და მარცხეა პარკუჭის ფუნქციას. კარვედილოლის ეფექტი დოზაზეა დამოკიდებული.

## **3.2 ფარმაკოკინეტიკა**

### **3.2.1 შეწოვა**

პერორალური მიღების შემდეგ კარვედილოლი სწრაფად შეიწოვება. კარვედილოლი არის ნაწლავური ეფლუქსური გადამტანის P-გლიკოპროტეინის სუბსტრატი, რომელიც გარკვეული მედიკამენტების ბიოშელწევადობაში მთავარ როლს ასრულებს. ჯანმრთელ მოხალისეებში შრატში მაქსიმალური კონცენტრაცია მიიღწევა დაახლოებით ერთი საათის შემდეგ. ადამიანებში კარვედილოლის აბსოლუტური ბიოშელწევადობაა დაახლოებით 25%.

### **3.2.2 განაწილება**

კარვედილოლი ძლიერ ლიპოფილური ნაერთია, მისი დაახლოებით 98-99% უკავშირდება პლაზმის ცილებს. განაწილების მოცულობაა დაახლოებით 2 ლ/კგ.

### **3.2.3 მეტაბოლიზმი**

ადამიანის ორგანიზმში კარვედილოლი ინტენსიურად მეტაბოლიზდება ღვიძლში ოქსიდაციის და კონიუგაციის გზით. შედეგად წარმოიქმნება სხვადასხვა მეტაბოლიტები, რომლებიც ძირითადად ნაღვლით გამოიყოფა. პირველადი გავლის ეფექტი პერორალური მიღების შემდეგ შეადგენს დაახლოებით 60 – 75%. საწყისი ნივთიერების ენტეროჰეპატური ცირკულაცია გამოკვლეულია ცხოველებზე.

კარვედილოლის ოქსიდაციური მეტაბოლიზმი სტერეოსელექტიურია. R-ენანთიომერი უპირატესად მეტაბოლიზდება CYP2D6 და CYP1A2 საშუალებებით, ხოლო S-ენანთიომერი კი უპირატესად მეტაბოლიზდება CYP2C9 -ით და ნაკლებად CYP2D6-ით. სხვა CYP450 იზოენზიმები, რომლებიც ცართული არიან კარვედილოლის მეტაბოლიზმში არიან CYP3A4, CYP2E1 და CYP2C19. R-კარვედილოლის მაქსიმალური პლაზმური კონცენტრაცია თიტქმის 2-ჯერ მეტია ვიდრე S-კარვედილოლის.

R-ენანთიომერი უპირატესად მეტაბოლიზდება ჰიდროქილაციის გზით.

CYP2D6-ით ნელი მეტაბოლიზმის შემთხვევაში შესაძლოა აღინიშნოს პლაზმაში კარვედილოლის კონცენტრაციის, ძირითადად R-ენანთიომერის მატება, რაც იწვევს  $\alpha$ -მაბლოკირებელი მოქმედების გაზრდას.

ფენოლის რგოლში დემეთილირება და ჰიდროქსილირება წარმოქმნის 3 მეტაბოლიტს, რომლებსაც აქვთ  $\beta$ -ადრენობლოკირების უნარი. პრეკლინიკურ კვლევებზე დაყრდნობით მეტაბოლიტი 4'-ჰიდროქსიფენოლი კარვედილოლზე დაახლოებით 13-ჯერ უფრო ძლიერი  $\beta$ -ბლოკატორია. კარვედილოლთან შედარებით ეს სამი აქტიური მეტაბოლიტი ნაკლები

ვაზოდilatაციის უნარით ხასიათდებიან. ადამიანის ორგანიზმში სამი აქტიური მეტაბოლიტის კონცენტრაცია თიტქმის 10-ჯერ უფრო დაბალია, ვიდრე საწყისი ნივთიერების. კარვედილოლის ჰიდროქსი-კარბაზოლის მეტაბოლიტებიდან ორი არიან ზალიან ძლიერი ანტიოქსიდანტები, და ამ თვისებით კარვედილოლს 30-80-ჯერ აღემატებიან.

### **3.2.4 გამოყოფა**

კარვედილოლის ნახევრადგამოყოფის საშუალო ხანგრძლივობაა დაახლოებით 6 საათი. პლაზმის კლირენსია დაახლოებით 500-700 მლ/წთ. გამოყოფა ძირითადად ხდება განავლით. ელიმინაცია უპირატესად ნაღვლით ხდება. მცირედი ოდენობა გამოიყოფა თირკმლები სხვადასხვა მეტაბოლიტების სახით.

### **3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ ჯგუფებში**

*პაციენტები თირკმლის ფუნქციის დაქვეითებით*

კარვედილოლით ქრონიკული მკურნალობის შემთხვევაში აუტორეგულაციური სისხლის მწოდება და გლომერულური ფილტრაცია უცვლელია.

ჰიპერტენზიის და თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში პლაზმაში კონცენტრაციის დროსი ცვლილების მრუდის ქვეშ არსებული ფართობი, ნახევრადგამოყოფის დრო და მაქსიმალური კონცენტრაცია პლაზმაში მნიშვნელოვნად არ იცვლება. პაციენტებში თირკმლის უკმარისობით უცვლელი სახით პრეპარატის სარდით გამოყოფა შემცირებულია. მიუხედავად ამისა ფარმაკოკინეტიკაში ცვლილებები მნიშვნელოვანი არ არის.

რამოდენიმე ღია კვლევამ აჩვენა, რომ კარვედილოლი ეფექტური წამალია რენული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებისათვის. იგივე შეიძლება ითქვას პაციენტებზე თირკმლის ქრონიკული უკმარისობით ან თირკმლის ტრანსპლანტაციის შემდგომ ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებზე. კარვედილოლი იწვევს სისხლის წნევის თანდათან დაწევას როგორც დიალიზის დღეებში ასევე იმ დღეებში, როდესაც დიალიზი არ ტარდება. სისხლის წნევის დამწევი ეფექტი თიტქმის იგივეა, რაც პაციენტებში თირკმლის ნორმალური ფუნქციით. კარვედილოლი დიალიზის დროს არ გამოიყოფა, რადგან იგი ვერ გაივლის სადიალიზო მემბრანას, სავარაუდოდ მისი პლაზმის ცილებთან შეკავშირების გამო.

ბიტ კვლევებზე დაყრდნობით შეიძლება იტქვას, რომ კარვედილოლი უფრო ეფექტურია, ვიდრე კალციუმის არხების ბლოკატორები და მათზე უკეთ აიტანება.

*პაციენტები ღვიზლის ფუნქციის დაქვეითებით*

პაციენტები ღვიძლის ციროზით, პრეპარატის სისტემური რაოდენობა იზრდება თითქმის 80%-ით, იმის გამო რომ პირველი გავლის ეფექტია შემცირებული. აქედან გამომდინარე, კარვედილოლი უკუნაჩვენებია პაციენტებისათვის, რომლებსაც აქვთ კლინიკურად მანიფესტირებული ღვიძლის დისფუნქცია (იხ. სექცია 2.3 უკუჩვენებები).

#### *პაციენტები გულის უკმარისობით*

კვლევამ, რომელშიც მონაწილეობდნენ გულის უკმარისობის მქონე 24 პაციენტი, აჩვენა, რომ R- და S- კარვედილოლის კლირენსი მნიშვნელოვნად ნაკლებია იმაზე, რაც აღინიშნება ჯანმრტელ მოხალისეებს. ეს შედეგები მიუთითებს, რომ გულის უკმარისობის დროს R- და S- კარვედილოლის ფარმაკოკინეტიკა მნიშვნელოვნადაა შეცვლილი.

#### *გერიატრიული პაციენტები*

ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში კარვედილოლის ფარმაკოკინეტიკაზე ასაკი მნიშვნელოვან გავლენას არ ახდენს. ჰიპერტენზიის მქონე მოხუცებულ პაციენტებში ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ გვერდითი მოვლენების პროფილის თვალსაზრისით უფრო ახალგაზრდა პაციენტებთან შედარებით სხვაობა არ არის. მეორე კვლევამ გულის კორონარული დაავადების მქონე მოხუცებული პაციენტების მონაწილეობით არ გამოვლინდა გვერდითი მოვლენების პროფილის მხრივ უფრო ახალგაზრდა პაციენტებთან განსხვავება.

#### *პედიატრიული პაციენტები*

18 წელზე ახალგაზრდა პაციენტებში ფარმაკოკინეტიკის შესახებ მონაცემები არასაკმარისია.

#### *დიაბეტით დაავადებული პაციენტები*

არაინსულინდამოკიდებული დიაბეტის მქონე ჰიპერტენზიით დაავადებულ პაციენტებში არ იქნა აღმოჩენილი კარვედილოლის რაიმე გავლენა სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციაზე, A<sub>1</sub> - გლიკოლიზებულ ჰემოგლობინზე და არ არის საჭირო ანტიდიაბეტიკური პრეპარატების დოზის ცვლილება.

პაციენტებში არაინსულინდამოკიდებული დიაბეტით კარვედილოლი სტატისტიკურად მნიშვნელოვან გავლენას არ ახდენს გლუკოზისადმი ტოლერანტობის ტესტზე. ჰიპერტენზიით დაავადებულ არადიაბეტიკურ პაციენტებში ინსულინისადმი დაბალი სენსიტიურობით (X სინდრომი) კარვედილოლი ინსულინისადმი სენსიტიურობას აუმჯობესებს. იგივე შედეგები ნანახია არაინსულინდამოკიდებული დიაბეტის მქონე ჰიპერტენზიით დაავადებულ პაციენტებში.

### **3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება**

#### **3.3.1 კანცეროგენულობა**

ვირთხეზსა და თაგვებზე ჩატარებულ კანცეროგენულობის კვლევებში, რომლებშიც ხდებოდა შესაბამისად 75 მგ/კგ/დღეში და 200 მგ/კგ/დღეში დოზების გამოცდა (ადამიანისათვის რეკომენდებულ მაქსიმალურ დოზაზე 38-100-ჯერ მეტი[MRHD]), კარვედილოლს არ გამოუვლენია კანცეროგენული ეფექტი.

#### **3.3.2 მუტაგენურობა**

ძუძუმწოვრებსა და არაძუძუმწოვრებში *in vitro* და *in vivo* ტესტირებისას კარვედილოლს მუტაგენურობა არ გამოუვლენია.

#### **3.3.3 ფერტილობის დაქვეითება**

ტოქსიური დოზებით ( $\geq 200$  მგ/კგ,  $\geq 100$  MRHD-ზე კარვედილოლის შეყვანამ ზრდასრული მდედრი ვირთხებისათვის, შედეგად გამოიღო ფერტილობის დაქვეითება (შეწყვილების სიმწირე, ნაკლები ყვითელი სხეული და ნაკლები იმპლანტები).

#### **3.3.4 ტერატოგენულობა**

ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების შედეგად კარვედილოლის ტერატოგენული ეფექტზე მონაცემები არ არის. დოზები  $>60$  მგ/კგ ( $>30$  MRHD-ზე) იწვევდა ახალშობილების ფიზიკური ზრდა/განვითარების შეფერხებას. ადგილი ქონდა ემბრიოტოქსიურობას (პოსტიმპლანტაციური სიკვდილის გაზრდილი სიხშირე), მაგრამ მალფორმაციები ვირთხებსა და ბოცვრებში არ გამოვლენილა დოზებზე 200 მგ/კგ და 75 მგ/კგ შესაბამისად (38 -100 ჯერ მეტი MRHD-ზე).

## **4. ფარმაცევტული ნაწილი**

### **4.1 შენახვის პირობები**

ეს მედიკამენტი არ უნდა გამოიყენოთ კოლოფზე გამოსახული ვარგისიანობის ვადის (EXP) გასვლის შემდეგ.

არ შეინახოთ  $30^{\circ}\text{C}$ -ზე მარალ ტემპერატურაზე. შეინახეთ ტავისივე კონტეინერით (მგრძნობიარეა სინათლის მიმართ).

### **4.2 გამოყენების და ლიკვიდაციის სპეციალური ინსტრუქციები**

*გამოუყენებელი/ვადაგასული მედიკამენტების განადგურება*

გარემოს დაბინძურება მედიკამენტებით მინიმუმამდე უნდა იყოს დაყვანილი. მედიკამენტები არ უნდა გადაიღვაროს გამოყენებულ წყალთად ერთად და

სახლიდან გატანილ ნაგავთან ერთად. გამოიყენეთ სპეციალური ”შეგროვების სისტემები” ტუ ისინი თქვენთვის ხელმისაქვდომია.

### **4.3 შეფუთვა**

ტაბლეტები 3.125 მგ	30, 100
ტაბლეტები 6.25 მგ	30, 100
ტაბლეტები 12.5 მგ	30, 100
ტაბლეტს 25 მგ	30, 100

მედიკამენტი: შეინახეთ ბავშვებისათვის მიუწვდომელ ადგილას

განახლებულია 2010 წლის აგვისტოში

დამზადებულია F. Hoffmann-La Roche Ltd-სათვის, ბაზელი, შვეიცარია

Roche S.p.A.-მიერ, მილანი, production site Segrate, Italy