

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carvedigamma 6,25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletkę zawiera 6,25 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).
Substancje pomocnicze: Laktoza

Carvedigamma 6,25 mg, tabletki powlekane
Kaęda tabletkę zawiera 23,8 mg laktozy.
Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz: pkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Tabletki powlekane 6,25 mg: białe, owalne, z oznakowaniem „6.25” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne.
Przewlekła stabilna dławica piersiowa.
Leczenie wspomagające stabilnej umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Karwedylol dostępny jest w 4 mocach: 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg i 25 mg.

Nadciśnienie tętnicze samoistne

Karwedylol można stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie tiazydowymi lekami moczopędnymi.

Zaleca się dawkowanie raz na dobę, jednak zalecana maksymalna dawka pojedyncza wynosi 25 mg, a zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.

Dorośli:

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie leczenie kontynuuje się stosując dawkę 25 mg na dobę. W razie konieczności, dawkę można w dalszym ciągu stopniowo zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej.

Osoby w podeszłym wieku:

Zalecana dawka początkowa w nadciśnieniu wynosi 12,5 mg raz na dobę, co może być także dawką wystarczającą w dalszym leczeniu. Jeśli jednak podczas stosowania tej dawki nie wystąpiła oczekiwana reakcja na leczenie, dawkę można w dalszym ciągu stopniowo zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej.

Przewlekła stabilna dławica piersiowa

Dorośli:

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie leczenie kontynuuje się stosując dawkę 25 mg dwa razy na dobę. W razie konieczności dawkę można w dalszym ciągu stopniowo zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg, podawane w dawkach podzielonych (dwa razy na dobę).

Osoby w podeszłym wieku:

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez dwa dni. Następnie leczenie kontynuuje się stosując dawkę 25 mg dwa razy na dobę, co jest zalecaną maksymalną dawką dobową.

Niewydolność serca

Leczenie umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca jako uzupełnienie standardowego leczenia podstawowego lekami moczopędnymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE), glikozydami naporstnicy i (lub) lekami rozszerzającymi naczynia. Stan kliniczny pacjenta powinien być stabilny (bez zmiany klasy NYHA, bez hospitalizacji z powodu niewydolności serca), a leczenie podstawowe nie powinno być zmieniane od co najmniej 4 tygodni przed podjęciem leczenia karwedylolem. Dodatkowo, pacjent powinien mieć zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory serca, częstość akcji serca powinna wynosić > 50 uderzeń na minutę, a skurczowe ciśnienie krwi >85 mm Hg (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania”).

Początkowa dawka wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. Jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, można ją zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej, najpierw do 6,25 mg dwa razy na dobę, potem do 12,5 mg dwa razy na dobę, a następnie do 25 mg dwa razy na dobę. Zaleca się, aby dawkę zwiększać do największej dawki tolerowanej przez pacjenta.

Zalecana dawka maksymalna wynosi 25 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 85 kg, oraz 50 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała większej niż 85 kg, z wyłączeniem pacjentów z ciężką niewydolnością serca. Zwiększenie dawki do 50 mg dwa razy

na dobę należy przeprowadzać ostrożnie, a pacjent powinien pozostawać pod ścisłym nadzorem lekarskim.

Na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki może wystąpić przemijające zaostrzenie objawów niewydolności serca, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca i (lub) leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych. Zwykle nie wymaga to przerwania leczenia, nie należy jednak zwiększać dawki. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją lekarza i (lub) lekarza kardiologa po rozpoczęciu leczenia karwedylolem oraz po zwiększeniu dawki. Przed każdym zwiększeniem dawki należy zbadać pacjenta aby wykluczyć ewentualne objawy nasilenia niewydolności serca lub nadmiernego rozszerzenia naczyń (np. czynność nerek, masa ciała, ciśnienie krwi, częstość i miarowość akcji serca). W przypadku nasilenia niewydolności serca oraz zatrzymania płynów należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego, a dawki karwedylolu nie należy zwiększać do czasu normalizacji stanu pacjenta. Jeśli wystąpi bradykardia lub w przypadku wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, najpierw należy oznaczyć stężenie digoksyny. Czasami może być konieczne zmniejszenie dawki karwedylolu lub czasowe przerwanie leczenia. Nawet w tych przypadkach często można później z powodzeniem kontynuować zwiększanie dawki karwedylolu.

Jeśli upłynęły ponad dwa tygodnie od odstawienia karwedylolu, leczenie należy ponownie rozpocząć od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę i stopniowo zwiększać dawkę zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Niewydolność nerek:

Dawkowanie należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta, ale parametry farmakokinetyczne nie dostarczają dowodów wskazujących na konieczność modyfikacji dawkowania karwedylolu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby:

Konieczne może być dostosowanie dawkowania.

Dzieci i młodzież (< 18 lat):

Brak wystarczających danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karwedylolu.

Osoby w podeszłym wieku:

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działanie karwedylolu i dlatego należy ich szczególnie starannie monitorować.

Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, karwedylol należy odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Sposób stosowania

Nie jest konieczne przyjmowanie tabletek podczas posiłku. Jednak zaleca się, aby pacjenci z niewydolnością serca przyjmowali karwedylol podczas posiłku, aby spowolnić wchłanianie i zmniejszyć ryzyko hipotonii ortostatycznej.

4.3 Przeciwwskazania

Niewydolność serca, zakwalifikowana do IV klasy wg NYHA, wymagająca dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim.
Przewlekła obturacyjna choroba płuc z obturacją oskrzeli (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).
Klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby.
Astma oskrzelowa.
Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia.
Ciężka bradykardia (poniżej 50 skurczów na minutę).
Wstrząs kardiogeny.
Zespół chorego węzła zatokowego (w tym blok zatokowo-przedsionkowy).
Ciężkie niedociśnienie (skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 85 mmHg).
Nadwrażliwość na karwedylol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Kwasica metaboliczna.
Dławica Prinzmetala.
Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy.
Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych.
Jednoczesne dożylnie leczenie werapamillem lub diltiazemem (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia dotyczące szczególnie pacjentów z niewydolnością serca.

Karwedylol należy podawać głównie jako uzupełnienie leczenia lekami moczopędnymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, glikozydami naporstnicy i (lub) lekami rozszerzającymi naczynia. Leczenie można rozpocząć tylko wówczas, gdy stan pacjenta pozostaje stabilny przez co najmniej 4 tygodnie standardowego leczenia podstawowego. Pacjentów z niewyrównaną niewydolnością należy doprowadzić do stanu stabilnego.

Pacjentów z ciężką niewydolnością serca, hiponatremią, hipowolemią, w podeszłym wieku lub z niskim wyjściowym ciśnieniem tętniczym, należy obserwować przez około dwie godziny po podaniu pierwszej dawki lub po jej zwiększeniu, z powodu ryzyka hipotonii. Zmniejszenie ciśnienia krwi spowodowane nadmiernym rozszerzeniem naczyń leczy się początkowo zmniejszeniem dawki leku moczopędnego. Jeśli objawy się utrzymują, można zmniejszyć dawkę inhibitora konwertazy angiotensyny. W razie konieczności, można zmniejszyć dawkę karwedylolu lub czasowo przerwać podawanie produktu. Dawki karwedylolu nie należy ponownie zwiększać dopóki nie opanuje się objawów wynikających z zaostrzenia niewydolności serca lub rozszerzenia naczyń.

Podczas leczenia karwedylem pacjentów z niewydolnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe < 100 mmHg), chorobą niedokrwieną serca, uogólnioną miażdżycą i (lub) wcześniej występującą niewydolnością nerek obserwowano przemijające pogorszenie czynności nerek. U pacjentów z niewydolnością serca i wymienionymi czynnikami ryzyka należy monitorować czynność nerek podczas stopniowego zwiększania dawki karwedylolu. Jeśli

wystąpi znaczące pogorszenie czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę karwedylolu lub przerwać leczenie.

Podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu i glikozydów naparstnicy należy pamiętać, że zarówno glikozydy, jak i karwedylol wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

Inne ostrzeżenia dotyczące karwedylolu i ogólnie beta-adrenolityków.

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, nie leczonych lekami doustnymi lub wziewnymi, nie należy stosować karwedylolu, chyba że oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko stosowania. Jeśli u takich pacjentów stosowany jest karwedylol, należy ich starannie obserwować podczas rozpoczynania leczenia karwedylem i zwiększania jego dawki. Dawkę karwedylolu należy zmniejszyć, jeśli u pacjenta w czasie leczenia wystąpią objawy obturacji oskrzeli.

Karwedylol może maskować przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrej hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca, karwedylol może zaburzyć kontrolę glikemii. Dlatego konieczne jest ściśle kontrolowanie pacjentów z cukrzycą poprzez systematyczne oznaczanie stężenia glukozy we krwi i dostosowanie w razie konieczności dawkowania leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Karwedylol może maskować przedmiotowe i podmiotowe objawy nadczynności tarczycy.

Karwedylol może powodować bradykardię. Jeśli częstość tętna jest mniejsza niż 55 uderzeń na minutę i występują objawy bradykardii, dawkę karwedylolu należy zmniejszyć.

Jeśli karwedylol jest stosowany z lekami blokującymi kanał wapniowy, takimi jak werapamil i diltiazem, lub z innymi lekami przeciwarytmicznymi, szczególnie amiodaronem, u pacjenta należy monitorować ciśnienie krwi i zapis EKG. Należy unikać jednoczesnego podawania dożylnego wymienionych leków i karwedylolu (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Jednoczesne podawanie cymetydyny jest możliwe jedynie z zachowaniem ostrożności, gdyż może ona nasilać działanie karwedylolu (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Osoby noszące soczewki kontaktowe należy uprzedzić o możliwości zmniejszonego wydzielania łez.

Należy zachować ostrożność podczas podawania karwedylolu pacjentom z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz u pacjentów w trakcie leczenia odczulającego, ponieważ beta-adrenolityki mogą nasilać zarówno wrażliwość na alergen, jak i reakcje anafilaktyczne. Należy zachować ostrożność stosując beta-adrenolityki u pacjentów z łuszczycą, gdyż może wystąpić nasilenie reakcji skórnych.

Ponieważ karwedylol jest beta-adrenolitykiem rozszerzającym naczynia, nasilenie choroby naczyń obwodowych jest mniej prawdopodobne niż w przypadku klasycznych beta-adrenolityków. Doświadczenie kliniczne w tej grupie pacjentów jest jednak dotychczas niewielkie. Dotyczy to również zespołu Raynauda, którego objawy mogą ulec zaostrzeniu.

Pacjentów wolno metabolizujących debryzochinę należy starannie obserwować podczas rozpoczynania leczenia (patrz punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”).

Z powodu niewielkiego doświadczenia klinicznego, karwedylolu nie należy stosować u pacjentów z niestabilnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym, hipotonią ortostatyczną, ostrą chorobą zapalną serca, z istotnym hemodynamicznie zwężeniem zastawek serca lub drogi odpływu, w schyłkowym stadium chorób tętnic obwodowych, w trakcie jednoczesnego leczenia antagonistami receptora α_1 lub agonistami receptora α_2 .

Z powodu ujemnego działania dromotropowego, karwedylol należy ostrożnie podawać pacjentom z blokiem serca pierwszego stopnia.

Beta-adrenolityki zmniejszają ryzyko zaburzeń rytmu serca w czasie znieczulenia ogólnego, jednak mogą zwiększać ryzyko niedociśnienia. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania pewnych leków do znieczulenia ogólnego. Nowsze badania wskazują jednak na korzystny wpływ beta-adrenolityków w profilaktyce okołoperacyjnych zaburzeń czynności serca i zmniejszenie częstości powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, leczenia karwedylolem nie należy przerywać w sposób nagły. Dotyczy to szczególnie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Karwedylol należy odstawiać stopniowo w ciągu dwóch tygodni, np. poprzez zmniejszanie dawki dobowej o połowę co trzy dni. W razie konieczności, można rozpocząć w tym czasie inną terapię, aby zapobiec zaostrzeniu dławicy piersiowej.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwartmyczne. U pacjentów przyjmujących karwedylol i (doustnie) diltiazem, werapamil i (lub) amiodaron, obserwowano pojedyncze przypadki zaburzeń przewodzenia, rzadko z zaburzeniami hemodynamicznymi. Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, należy starannie kontrolować zapis EKG i ciśnienie krwi podczas jednoczesnego stosowania leków blokujących kanał wapniowy typu diltiazemu lub werapamilu, ponieważ zwiększa się ryzyko zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub ryzyko niewydolności serca (działanie synergistyczne). Należy starannie obserwować pacjentów jednocześnie przyjmujących leki przeciwartmiczne klasy I lub amiodaron (doustnie). Opisywano przypadki bradykardii, zatrzymania akcji serca oraz migotania komór krótko po rozpoczęciu leczenia beta-adrenolitykiem u pacjentów otrzymujących amiodaron. Istnieje ryzyko

niewydolności serca w przypadku jednoczesnego dożylnego podawania leków przeciwaritmicznych klasy Ia lub Ic.

Jednoczesne leczenie rezerpiną, guanetydyną, metyldopą, guanfacyną i inhibitorami monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B) może prowadzić do dodatkowego zwolnienia rytmu serca. Zaleca się monitorowanie podstawowych czynności życiowych.

Pochodne dihydropirydyny. Podawanie pochodnych dihydropirydyny i karwedylolu powinno być prowadzone pod ścisłym nadzorem, gdyż zgłaszano występowanie niewydolności serca i ciężkiego niedociśnienia.

Azotany. Nasilone działanie hipotensyjne.

Glikozydy nasercowe. Podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu i digoksyny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obserwowano w stanie stacjonarnym wzrost stężenia digoksyny o około 16% i digitoksyny o 13%. Zaleca się monitorowanie stężeń digoksyny w osoczu na początku leczenia, podczas odstawiania i podczas dostosowywania dawkowania karwedylolu.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe. Karwedylol może nasilać działanie innych, podawanych jednocześnie leków przeciwnadciśnieniowych (np. antagonistów receptora α_1) oraz leków, których działaniem niepożądanym jest zmniejszanie ciśnienia krwi, takich jak: barbiturany, pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki rozszerzające naczynia, a także alkoholu.

Cyklosporyna. Podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu zwiększa się stężenie cyklosporyny w osoczu. Zaleca się staranne monitorowanie stężeń cyklosporyny.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina. Karwedylol może nasilać hipoglikemizujące działanie insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych. Objawy hipoglikemii mogą być maskowane. U pacjentów z cukrzycą konieczne jest systematyczne oznaczanie stężenia glukozy we krwi.

Klonidyna. Jeśli przerywa się skojarzone leczenie karwedylem i klonidyną, karwedylol należy odstawić kilka dni przed stopniowym zmniejszaniem dawki klonidyny.

Leki wziewne stosowane w znieczuleniu ogólnym. Podczas stosowaniu karwedylolu i wziewnych leków stosowanych w znieczuleniu ogólnym, należy zachować ostrożność ze względu na możliwe nasilenie ujemnego działania inotropowego i hipotensyjnego

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), estrogeny i kortykosteroidy. Przeciwnadciśnieniowe działanie karwedylolu jest zmniejszone wskutek zatrzymania wody i sodu.

Leki indukujące lub hamujące enzymy cytochromu P450. Pacjentów otrzymujących leki, które indukują (np. ryfampicyna i barbiturany) lub hamują (np. cymetydyna, ketokonazol, fluoksetyna, haloperydol, werapamil, erytromycyna) enzymy cytochromu P450, należy ściśle monitorować w czasie jednoczesnego leczenia karwedylem, gdyż stężenia karwedylolu w surowicy mogą zmniejszać się wskutek działania leków indukujących i zwiększać wskutek działania leków hamujących te enzymy.

Sympatykomimetyki o działaniu alfa-adrenomimetycznym i beta-adrenomimetycznym. Ryzyko nadciśnienia i nasilonej bradykardii.

Ergotamina. Nasilenie zwężenia naczyń.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Nasilenie bloku nerwowo-mięśniowego.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie zaleca się stosowania karwedylolu w okresie ciąży i karmienia piersią.

W badaniach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję u zwierząt nie wykazano działania teratogenne karwedylolu, ale brak wystarczających danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży (patrz punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”).

Beta-adrenolityki zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może prowadzić do wewnątrzmacicznej śmierci płodu oraz porodów niewczesnych i przedwczesnych. Ponadto, u płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (szczególnie hipoglikemia, bradykardia, depresja oddechowa i hipotermia). U noworodka istnieje zwiększone ryzyko powikłań ze strony serca i płuc w okresie poporodowym. Karwedylol może być stosowany u kobiet w ciąży tylko wówczas, gdy oczekiwane korzyści dla matki przewyższają ewentualne ryzyko dla płodu lub noworodka. Leczenie należy przerwać na 2-3 doby przed spodziewanym terminem porodu. Jeżeli nie jest to możliwe, noworodka należy monitorować przez pierwsze 2-3 doby życia.

Karwedylol ma właściwości lipofilne i jak wynika z badań na zwierzętach w okresie laktacji, zarówno karwedylol jak i jego metabolity przenikają do mleka. Dlatego nie należy karmić piersią podczas stosowania karwedylolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Niektóre osoby mogą wykazywać zmniejszoną czujność, zwłaszcza na początku leczenia i w okresie dostosowywania dawkowania. Pod dobrym nadzorem terapeutycznym karwedylol nie powinien osłabiać zdolności do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Reakcje niepożądane występują głównie na początku leczenia.

Działania niepożądane u pacjentów z niewydolnością serca, zgłaszane w badaniach klinicznych
W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, które występowały u pacjentów z niewydolnością serca częściej niż u osób otrzymujących placebo.

Ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek u pacjentów z uogólnioną miażdżycą i (lub) zaburzoną czynnością nerek były rzadkimi występującymi reakcjami niepożądanymi. Częstość występowania objawów niepożądanych jest niezależna od dawki, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia, bradykardii i zaostrzenia niewydolności serca.

W czasie zwiększania dawki może dojść do osłabienia kurczliwości serca, ale zdarza się to rzadko.

Działania niepożądane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dławicą piersiową zgłaszane w badaniach klinicznych. Profil działań niepożądanych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dławicą piersiową jest podobny jak u pacjentów z niewydolnością serca. Jednak częstość działań niepożądanych jest mniejsza u pacjentów z nadciśnieniem i dławicą.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane obejmują dławicę, blok przedsionkowo-komorowy oraz zaostrzenie objawów chromania przestankowego lub zespołu Raynauda.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia. U pacjentów predysponowanych często obserwowano duszność astmatyczną.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Rzadko zgłaszano różne reakcje skórne (np. wysypkę alergiczną, pokrzywkę, świąd i zmiany o typie liszaja płaskiego). Mogą wystąpić zmiany łuszczykowe na skórze lub zaostrzyć się zmiany już istniejące.

Beta-adrenolityki, zwłaszcza nieselektywne, mogą odpowiadać także za ujawnienie ukrytej cukrzycy, zaostrzenie cukrzycy jawnej i zaburzenia kontroli glikemii. W czasie leczenia karwedyleolem możliwe są łagodne zaburzenia gospodarki węglowodanowej, jednak nie są one częste.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, które występowały u pacjentów z niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym i dławicą piersiową częściej niż u osób otrzymujących placebo.

	BARDZO CZĘSTO (>1/10)	CZĘSTO (>1/100; <1/10)	NIEZBYT CZĘSTO (>1/1 000; <1/100)	RZADKO (>1/10 000; <1/1 000)	BARDZO RZADKO (<1/10 000) w tym pojedyncze przypadki
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Łagodna małopłytkowość		Leukopenia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia* Obrzęki obwodowe Hiperwoleミア Zatrzymanie płynów	Hipercholesterolemia		Obrzęki obwodowe	
Zaburzenia psychiczne				Zaburzenia snu Depresja	

Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy** Bóle głowy**			Parestezje Omdlenia**	
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia Zmniejszone wydzielanie łez				Podrażnienia oka
Zaburzenia serca	Obrzęki stóp Bradykardia**			Całkowity blok przedsionkowo-komorowy Zaostrzenie niewydolności serca	
Zaburzenia naczyń	Hipotonia ortostatyczna**			Niewydolność krążenia obwodowego	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność astmatyczna (u pacjentów predysponowanych)		Obrzęk błony śluzowej nosa	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności Biegunka Wymioty	Bóle brzucha	Zaparcia		Suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Wysypka alergiczna Pokrzywka Świąd Zmiany o typie liszaja płaskiego Zmiany łuszczycowe	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Bóle kończyn				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Zaburzenie czynności nerek	Trudności w oddawaniu moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Obrzęk narządów płciowych				Impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki Zmęczenie**				
Badania diagnostyczne				Zwiększona aktywność transaminaz w surowicy	

*Hiperglikemia (u pacjentów z cukrzycą), (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

**Reakcje te występują szczególnie na początku leczenia

4.9 Przedawkowanie

Objawy. Przedawkowanie może spowodować ciężkie niedociśnienie tętnicze, bradykardię, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny oraz zatrzymanie akcji serca. Mogą wystąpić również zaburzenia oddychania, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości oraz drgawki.

Leczenie. Oprócz typowych metod postępowania, należy monitorować parametry życiowe i w razie konieczności wyrównywać zaburzenia w warunkach oddziały intensywnych terapii. Można zastosować następujące leczenie podtrzymujące:

Atropina: 0,5 do 2 mg dożylnie (w leczeniu ciężkiej bradykardii).

Glukagon: początkowo 1 do 10 mg dożylnie, a następnie, w razie konieczności, w powolnym wlewie dożylnym w dawce 2 do 5 mg na godzinę (w celu podtrzymania czynności układu krążenia).

Leki sympatykomimetyczne, w zależności od ich skuteczności i masy ciała pacjenta: dobutamina, izoprenalina lub adrenalina.

Jeśli dominującym objawem przedawkowania jest obwodowe rozszerzenie naczyń, pacjentowi należy podać noradrenalinę lub etylefrynę. Należy stale monitorować układ krążenia pacjenta.

Jeśli u pacjenta wystąpi bradykardia, która nie ustępuje po leczeniu, należy zastosować stymulator serca. W leczeniu skurczu oskrzeli, pacjentowi należy podawać leki beta-sympatykomimetyczne (wziewnie lub dożylnie, jeśli podanie wziewne nie jest skuteczne) lub teofilinę dożylnie. W przypadku drgawek należy podać diazepam w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Karwedylol w znacznym stopniu wiąże się z białkami, dlatego nie można go usunąć za pomocą dializy.

Uwaga! W przypadkach znacznego przedawkowania, gdy pacjent jest we wstrząsie, leczenie podtrzymujące należy prowadzić odpowiednio długo, gdyż wydalanie i redystrybucja karwedylolu może być wolniejsza niż normalnie. Czas leczenia odtruwającego zależy od stopnia przedawkowania. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować do czasu stabilizacji stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki blokujące receptory beta- i alfa₁ – adrenergiczne
Kod ATC: C07AG02

Karwedylol jest nioselektywnym beta-adrenolitykiem o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne, który zmniejsza opór naczyń obwodowych poprzez selektywne blokowanie receptorów alfa₁-adrenergicznych oraz hamuje układ renina-angiotensyna poprzez nioselektywne blokowanie receptorów beta. Aktywność reninowa osocza ulega zmniejszeniu, a zatrzymywanie płynów występuje rzadko.

Karwedylol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ang. *intrinsic sympathomimetic activity - ISA*). Podobnie jak propranolol, stabilizuje błony komórkowe.

Karwedylol jest mieszaniną racemiczną dwóch stereoizomerów. Na modelu zwierzęcym wykazano, że oba enancjomery mają zdolność blokowania receptorów alfa-adrenergicznych. Nioselektywne blokowanie receptorów adrenergicznych beta₁ i beta₂ przypisuje się głównie enancjomerowi S(-).

Właściwości przeciwutleniające karwedylolu oraz jego metabolitów wykazano *in vitro* i *in vivo* w badaniach na zwierzętach oraz w badaniach *in vitro* na wielu rodzajach komórek ludzkich.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obniżenie ciśnienia nie jest związane z jednoczesnym wzrostem oporu obwodowego, co obserwuje się w przypadku selektywnych beta-adrenolityków. Częstość akcji serca jest nieznacznie zmniejszona. Pojemność wyrzutowa serca nie ulega zmianie. Przepływ krwi przez nerki oraz czynność nerek pozostają niezmienione, podobnie jak obwodowy przepływ krwi, dlatego objaw zimnych kończyn, często występujący podczas stosowania beta-adrenolityków, obserwuje się rzadko. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym karwedylol powoduje zwiększenie stężenia noradrenaliny w osoczu.

W długotrwałym leczeniu pacjentów z dławicą piersiową zaobserwowano, że karwedylol przeciwdziała niedokrwieniu i łagodzi ból. Badania hemodynamiczne wykazały, że karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następcze. U pacjentów z zaburzoną czynnością lewej komory lub zastoinową niewydolnością serca karwedylol działa korzystnie na hemodynamikę oraz frakcję wyrzutową i wymiary lewej komory.

Karwedylol nie wywiera niekorzystnego wpływu na profil lipidów i elektrolitów w surowicy. Stosunek frakcji HDL (lipoproteiny o dużej gęstości) i LDL (lipoproteiny o małej gęstości) pozostaje prawidłowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystyka ogólna. Całkowita biodostępność podanego doustnie karwedylolu wynosi około 25%. Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po mniej więcej 1 godzinie od podania. Istnieje liniowa zależność pomiędzy dawką i stężeniami w osoczu. U pacjentów, charakteryzujących się powolną hydroksylacją debryzochiny, stężenia karwedylolu w osoczu są dwu-, trzykrotnie większe w porównaniu do pacjentów, szybko metabolizujących debryzochinę. Pokarm nie wpływa na biodostępność, choć czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu jest wydłużony. Karwedylol jest związkiem o dużej lipofilności. Około 98 do 99% karwedylolu wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi około 2 l/kg mc. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi około 60 -75%.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji karwedylolu wynosi od 6 do 10 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 590 ml/min. Wydalanie odbywa się głównie z żółcią. Główną drogą eliminacji jest wydalanie z kałem. Niewielka ilość jest eliminowana przez nerki w postaci metabolitów.

Stwierdzono, że karwedylol jest w znacznym stopniu metabolizowany do różnych metabolitów, które są wydalane głównie z żółcią. Karwedylol jest metabolizowany w wątrobie, głównie poprzez utlenianie pierścienia aromatycznego i sprzęganie z kwasem glukuronowym. Demetylacja i hydroksylacja pierścienia fenolowego prowadzi do powstania trzech czynnych metabolitów wykazujących działanie blokujące receptory beta. W porównaniu z karwedylem te trzy czynne metabolity wykazują słabe działanie rozszerzające naczynia krwionośne. Na podstawie badań przedklinicznych stwierdzono, że metabolit 4'-hydroksyfenolowy ma zdolność blokowania receptorów beta 13 razy większą niż karwedylol. Jednak stężenia tego metabolitu u ludzi są około 10 razy mniejsze niż stężenia karwedylolu. Dwa spośród hydroksykarbazolowych metabolitów karwedylolu są silnymi przeciwutleniaczami, 30 do 80-krotnie silniejszymi niż karwedylol.

Właściwości produktu leczniczego u pacjenta. Na farmakokinetykę karwedylolu wpływa wiek, stężenia

karwedylolu w osoczu u osób w podeszłym wieku są o około 50% wyższe w porównaniu z osobami młodymi. W badaniu przeprowadzonych u pacjentów z marskością wątroby stwierdzono, że biodostępność karwedylolu była czterokrotnie większa, maksymalne stężenie w osoczu pięciokrotnie większe, a objętość dystrybucji trzykrotnie większa niż u osób zdrowych. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z umiarkowaną (klirens kreatyniny 20 - 30 ml/min) lub ciężką (klirens kreatyniny < 20 ml/min) niewydolnością nerek, obserwowano zwiększenie stężenia karwedylolu o około 40 - 55%, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Wyniki wykazywały jednak dużą zmienność.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na szczurach i myszach nie wykazały potencjalnego działania rakotwórczego karwedylolu w dawkach 75 mg/kg mc. i 200 mg/kg mc. (38 -100 razy większych niż maksymalna dobową dawką u ludzi).

W badaniach *in vitro* i *in vivo* u ssaków i innych zwierząt nie wykazano działania mutagennego karwedylolu.

Po podaniu ciężarnym samicom szczurów dużych dawek karwedylolu (≥ 200 mg/kg mc. = ≥ 100 razy od maksymalnej dawki dobowej u ludzi), obserwowano niepożądany wpływ na ciążę i płodność. Fizyczny wzrost i rozwój płodu były opóźnione po dawkach ≥ 60 mg/kg mc. (≥ 30 razy od maksymalnej dawki dobowej u ludzi). Wystąpiło działanie szkodliwe na zarodek (zwiększona częstość obumarcia po implantacji zarodka), ale u szczurów i królików nie stwierdzono wad rozwojowych po zastosowaniu dawek 200 mg/kg mc. i 75 mg/kg mc. (odpowiednio, 38 - 100 razy większych niż maksymalna dobową dawką stosowaną u ludzi).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Krospowidon
Powidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry II White YS-22-18096 o składzie:
Tytanu dwutlenek (E 171)
Polidekstroza (E 1200)
Hypromeloza 3cP
Hypromeloza 6cP
Hypromeloza 50cP
Trietylu cytrynian (E 1505)
Makrogol 8000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistery PVC/Alu: 3 lata

Butelka HDPE: 2 lata

6.4 Specjalne środki podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik plastikowy (HDPE) lub blistry z folii PVC/Al.

Wielkości opakowań: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 i 100 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11871

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

26.10.2005/27.01.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.01.2011