

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2011-08-25

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carvedilol-ratiopharm, 6,25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe, owalne tabletki powlekane z linią podziału po obu stronach i z oznaczeniem „6” po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne.

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.

Leczenie wspomagające umiarkowanej do ciężkiej stabilnej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dostępne są tabletki produktu leczniczego Carvedilol-ratiopharm o mocy 6,25 mg, 12,5 mg i 25 mg.

Nadciśnienie tętnicze samoistne

Karwedylol może być stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, zwłaszcza z tiazydowymi lekami moczopędnymi. Zaleca się dawkowanie raz na dobę, jednak zalecana maksymalna dawka pojedyncza wynosi 25 mg, a zalecana maksymalna dawka dobową 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 zwiększać stopniowo w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej.

Osoby w podeszłym wieku:

Zalecana dawka początkowa w przypadku nadciśnienia wynosi 12,5 mg raz na dobę, dawka ta może być także wystarczająca w dalszym leczeniu. Jeżeli jednak podczas stosowania takiej dawki nie wystąpiła oczekiwana reakcja kliniczna, dawkę można zwiększać stopniowo w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej.

Przewlekła stabilna dławica piersiowa

Dorośli:

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. W razie konieczności dawkę można zwiększać stopniowo w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg 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 odpowiada maksymalnej zalecanej dawce dobowej.

Niewydolność serca

Leczenie umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca jako uzupełnienie standardowego leczenia podstawowego, na które składa się stosowanie leków moczopędnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), glikozydów naparstnicy i (lub) leków rozszerzających naczynia krwionośne. Stan kliniczny pacjenta powinien być stabilny (bez zmian klasy NYHA lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca), a leczenie podstawowe nie może być zmieniane przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem podawania karwedylolu. Dodatkowo, pacjent powinien mieć zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory, częstość akcji serca większą niż 50 uderzeń na minutę i skurczowe ciśnienie tętnicze większe niż 85 mm Hg (patrz punkt 4.3).

Dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. Jeżeli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, można ją zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej, najpierw do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę, następnie do 12,5 mg dwa razy na dobę i ostatecznie do 25 mg dwa razy na dobę. Zaleca się zwiększanie dawki 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 pod ścisłym nadzorem lekarza.

Przemijające nasilenie objawów niewydolności serca może występować na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki, zwłaszcza u pacjentów z ciężką niewydolnością serca i (lub) leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych. Nie wymaga to zwykle przerwania leczenia, nie należy jednak zwiększać dawki. Pacjenci powinni pozostawać pod obserwacją lekarza i (lub) lekarza kardiologa po rozpoczęciu leczenia lub podczas zwiększania dawki. Przed każdym zwiększeniem dawki należy zbadać pacjenta, aby wykluczyć ewentualne objawy nasilenia niewydolności serca lub nadmiernego rozszerzenia naczyń krwionośnych (należy ocenić m.in. czynność nerek, masę ciała, ciśnienie tętnicze, częstość i miarowość akcji serca). W przypadku nasilenia niewydolności serca lub zatrzymania płynów należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego, natomiast do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta nie należy zwiększać dawki karwedylolu. Jeżeli wystąpi bradykardia lub w przypadku wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, należy najpierw oznaczyć stężenie digoksyny. Czasami może być konieczne zmniejszenie dawki karwedylolu lub czasowe przerwanie leczenia. Jednak nawet w tych przypadkach często można później z powodzeniem kontynuować zwiększanie dawki karwedylolu.

Jeżeli upłynęły ponad dwa tygodnie od odstawienia karwedylolu, leczenie należy ponownie rozpocząć od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę i zwiększać ją stopniowo zgodnie z zaleceniami przedstawionymi powyżej.

Niewydolność nerek

Dawkę należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta, ale na podstawie parametrów farmakokinetycznych nie stwierdzono konieczności dostosowania dawkowania karwedylolu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby

Może być konieczne dostosowanie dawkowania.

Dzieci i młodzież

Brak doświadczenia w stosowaniu u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działanie karwedylolu i powinni być szczególnie starannie monitorowani.

Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, karwedylol należy odstawiać stopniowo, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (patrz punkt 4.4).

Sposób stosowania

Produkt leczniczy nie musi być przyjmowany podczas posiłku. Zaleca się jednak, aby pacjenci z niewydolnością serca przyjmowali karwedylol podczas posiłku, żeby spowolnić wchłanianie i zmniejszyć ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na karwedylol lub którąkolwiek substancją pomocniczą.
- Niestabilna i (lub) niewyrównana niewydolność serca
- Objawiające się klinicznie zaburzenia czynności wątroby.
- Kwasica metaboliczna.
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia (u pacjentów bez wszczepionego stymulatora serca).
- Ciężka bradykardia (poniżej 50 skurczów serca na minutę).
- Zespół chorej zatoki (w tym blok zatokowo-predsionkowy).
- Ciężkie niedociśnienie (skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 85 mm Hg).
- Wstrząs kardiogeny.
- Skurcz oskrzeli lub astma oskrzelowa w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przewlekła zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, podczas zwiększania dawki karwedylolu może wystąpić nasilenie objawów niewydolności serca lub zatrzymanie płynów. W przypadku wystąpienia takich objawów należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego, a dawka karwedylolu nie powinna być zwiększana do czasu przywrócenia stabilnego stanu klinicznego pacjenta. Sporadycznie, konieczne może okazać się zmniejszenie dawki karwedylolu lub, w rzadkich przypadkach, czasowe odstawienie produktu. Epizody takie nie wykluczają możliwości pomyślnego zwiększania dawki karwedylolu w przyszłości. Należy zachować ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy ponieważ oba leki wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Czynność nerek w przewlekłej zastoinowej niewydolności serca

U pacjentów z przewlekłą zastoinową niewydolnością serca i niskim ciśnieniem krwi (skurczowe ciśnienie tętnicze niższe niż 100 mm Hg), chorobą niedokrwienną serca, rozszanymi zmianami naczyniowymi i (lub) współistniejącą niewydolnością nerek, leczonych karwedylolem obserwowano przemijające pogorszenie czynności nerek.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego

Przed rozpoczęciem leczenia karwedylolem, konieczna jest stabilizacja stanu klinicznego pacjenta oraz podawanie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) przez co najmniej 48 godzin wcześniej, przy czym dawka inhibitora musi zostać ustalona na co najmniej 24 godziny przed podaniem karwedylolu.

Niestabilne lub wtórne nadciśnienie tętnicze

Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne, karwedylolu nie należy podawać pacjentom z niestabilnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym.

Blok serca pierwszego stopnia

Ze względu na ujemny efekt dromotropowy, należy zachować ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i skłonnością do skurczu oskrzeli, którzy nie są leczeni lekami doustnymi lub wziewnymi i wyłącznie w tych przypadkach gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

U pacjentów ze skłonnością do skurczu oskrzeli może wystąpić zespół zaburzeń oddechowych w wyniku potencjalnego zwiększenia oporu dróg oddechowych. W początkowym okresie leczenia oraz podczas zwiększania dawki karwedylolu należy uważnie monitorować pacjentów, a w przypadku zaobserwowania objawów skurczu oskrzeli w trakcie leczenia, dawkę należy zmniejszyć

Cukrzyca

Zaleca się ostrożność podczas stosowania karwedylolu u chorych na cukrzycę, ponieważ karwedylol może maskować lub zmniejszać wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii. U chorych na cukrzycę pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca stosowanie karwedylolu może być związane z pogorszeniem kontroli stężenia glukozy we krwi.

Choroby naczyń obwodowych

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami naczyń obwodowych, ponieważ leki β -adrenolityczne mogą wywoływać lub nasilać objawy niewydolności tętniczej.

Zespół Raynauda

Zaleca się ostrożność podczas podawania karwedylolu pacjentom z zaburzeniami krążenia obwodowego (np. zespołem Raynauda), ponieważ może on spowodować zaostrzenie objawów.

Nadczynność tarczycy

Karwedylol może maskować objawy nadczynności tarczycy.

Znieczulenie i duże zabiegi chirurgiczne

Należy zachować ostrożność u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, ze względu na synergistyczny, ujemny efekt inotropowy karwedylolu i leków znieczulających.

Bradykardia

Karwedylol może wywoływać bradykardię. Jeśli tętno pacjenta zmniejszy się poniżej 55 uderzeń na minutę, należy zmniejszyć dawkę karwedylolu.

Nadwrażliwość

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania karwedylolu u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz u pacjentów w trakcie leczenia odczulającego, ponieważ beta-adrenolityki mogą zarówno zwiększać wrażliwość na alergeny jak i ciężkość reakcji anafilaktycznych.

Łuszczyca

U pacjentów z łuszczycą w wywiadzie leki β -adrenolityczne można stosować wyłącznie po rozważeniu stosunku ryzyka i spodziewanych korzyści.

Stosowanie w skojarzeniu z antagonistami kanałów wapniowych

W przypadku pacjentów leczonych jednocześnie karwedylem i antagonistami kanałów wapniowych typu diltiazemu i werapamilu oraz innymi lekami przeciwarrytmicznymi (ze szczególnym uwzględnieniem amiodaronu), konieczne jest ściśle monitorowanie zapisu EKG i ciśnienia tętniczego.

Guz chromochłonny nadnerczy

U pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy, przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek β -adrenolitykiem należy rozpocząć podawanie leku α -adrenolitycznego. Chociaż karwedylol wykazuje zarówno β -adrenolityczne jak i α -adrenolityczne właściwości farmakologiczne, brak doświadczenia w podawaniu karwedylolu pacjentom z tym schorzeniem. W związku z tym należy zachować ostrożność podając karwedylol pacjentom, u których podejrzewa się występowanie guza chromochłonnego nadnerczy.

Dławica Prinzmetala

Nieselektywne leki β -adrenolityczne mogą wywoływać bóle w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala. Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu karwedylolu u tych pacjentów, choć możliwe jest, że działanie α -adrenolityczne karwedylolu zapobiegnie występowaniu takich objawów. Zaleca się ostrożność podczas podawania karwedylolu pacjentom, u których zachodzi podejrzenie występowania dławicy piersiowej Prinzmetala.

Soczewki kontaktowe

Pacjentów noszących soczewki kontaktowe należy uprzedzić o możliwości zmniejszonego wydzielania łez.

Metabolizm debryzochiny

Pacjenci ze stwierdzonym wolnym metabolizmem debryzochiny powinni być dokładnie monitorowani na początku leczenia (patrz punkt 5.2).

Zespół z odstawienia

Leczenia karwedylem nie należy przerywać nagle, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Karwedylol należy odstawiać stopniowo (w ciągu 2 tygodni).

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwarrytmiczne

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 ściśle monitorować zapis EKG i ciśnienie tętnicze podczas jednoczesnego stosowania antagonistów

kanału wapniowego, takich jak werapamil lub diltiazem, z powodu zwiększonego ryzyka zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub niewydolności serca (działanie synergistyczne). Ścisły nadzór konieczny jest również w przypadku jednoczesnego stosowania karwedylolu oraz leków przeciwaritmicznych klasy I lub amiodaronu (podawanego doustnie). Opisywano bradykardię, zatrzymanie akcji serca i migotanie komór wkrótce 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 oraz inhibitorami monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B) może spowodować dodatkowe zmniejszenie częstości pracy serca. Zalecane jest monitorowanie parametrów podstawowych czynności życiowych.

Pochodne dihydropirydyny

Należy ściśle nadzorować pacjentów stosujących pochodne dihydropirydyny i karwedylol, ponieważ opisywano niewydolność serca i ciężkie niedociśnienie.

Azotany

Nasilone działanie hipotensyjne.

Glikozydy nasercowe

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosujących karwedylol i digoksynę obserwowano zwiększenie stężenia digoksyny w stanie stacjonarnym o około 16% i digitoksyny o około 13%. Należy monitorować stężenia digoksyny w osoczu na początku leczenia, podczas dostosowywania dawki lub kończenia leczenia karwedylolem.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Karwedylol może nasilać działanie innych jednocześnie stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych (np. antagonistów receptora α_1 -adrenergicznego) i leków, których działaniem niepożądanym jest zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, takich jak barbiturany, pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki rozszerzające naczynia krwionośne, a także alkoholu.

Cyklosporyna

Stężenie cyklosporyny w osoczu zwiększa się w przypadku jednoczesnego stosowania karwedylolu. Zaleca się monitorowanie stężeń cyklosporyny.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina

Działanie hipoglikemizujące insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych może być nasilone. Objawy hipoglikemii mogą być maskowane. U pacjentów z cukrzycą konieczne jest regularne oznaczanie stężenia glukozy we krwi.

Klonidyna

W przypadku kończenia leczenia skojarzonego karwedylolem i klonidyną, karwedylol należy odstawić kilka dni przed stopniowym zmniejszaniem dawki klonidyny.

Anestetyki wziewne

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

NLPZ, estrogeny i kortykosteroidy

Działanie przeciwnadciśnieniowe karwedylolu jest osłabione z powodu zatrzymania wody i sodu.

Leki indukujące lub hamujące enzymy cytochromu P450

Należy ściśle monitorować pacjentów stosujących leki indukujące (np. ryfampicyna i barbiturany) lub hamujące (np. cymetydyna, ketokonazol, fluoksetyna, haloperydol, werapamil, erytromycyna) enzymy cytochromu P450 podczas jednoczesnego przyjmowania karwedylolu, ponieważ leki indukujące enzymy mogą zmniejszać, a leki hamujące enzymy zwiększać stężenia karwedylolu w surowicy.

Sympatykomimetyki o działaniu alfa- i beta-adrenomimetycznym

Ryzyko nadciśnienia i nasilonej bradykardii.

Ergotamina

Nasilone działania naczyniozężające.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Nasilenie bloku nerwowo-mięśniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak odpowiedniego doświadczenia klinicznego w stosowaniu karwedylolu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu oraz rozwój pourodzeniowy są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Nie należy stosować karwedylolu w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Leki β -adrenolityczne zmniejszają perfuzję łożyska, co może doprowadzić do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu oraz porodów niewczesnych i przedwczesnych. Ponadto u płodu lub noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (zwłaszcza hipoglikemia i bradykardia). Istnieje zwiększone ryzyko powikłań sercowych i płucnych u noworodka w okresie poporodowym. Badania na zwierzętach nie ujawniły dowodów na działanie teratogenne karwedylolu (patrz punkt 5.3).

Badania na zwierzętach wskazują, że karwedylol i jego metabolity przenikają do mleka. Nie wiadomo, czy karwedylol przenika do mleka kobiecego. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią w trakcie przyjmowania karwedylolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu karwedylolu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Ze względu na zróżnicowane reakcje indywidualne (np. zawroty głowy, uczucie zmęczenia), zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych, obsługiwanie maszyn oraz pracy bez zabezpieczenia przed upadkiem może być zaburzona. Dotyczy to w szczególności początku leczenia, okresu po zwiększeniu dawki lub zmianie leków oraz jednoczesnego spożycia alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

(a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych nie jest zależna od dawki, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia oraz bradykardii.

(b) Zestawiona lista działań niepożądanych

Ryzyko wystąpienia większości działań niepożądanych związanych z karwedylem jest podobne dla wszystkich wskazań.

Wyjątki opisane są w podpunkcie (c).

Kategorie częstości występowania zostały zdefiniowane następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często $\geq 1/100$ do $<1/10$

Niezbyt często $\geq 1/1000$ i $<1/100$

Rzadko $\geq 1/10\ 000$ i $<1/1000$

Bardzo rzadko $<1/10\ 000$

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: niedokrwistość

Rzadko: małopłytkowość

Bardzo rzadko: leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: nadwrażliwość (reakcje alergiczne)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie masy ciała, hipercholesterolemia, pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia, hipoglikemia) u pacjentów chorych na cukrzycę.

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, obniżenie nastroju

Niezbyt często: zaburzenia snu, splątanie

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy, bóle głowy

Niezbyt często: stany przedomdleniowe, omdlenia, parestezje

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia, zmniejszone wydzielanie łez (zespół suchego oka), podrażnienie oka

Zaburzenia serca

Bardzo często: niewydolność serca

Często: bradykardia, obrzęki, hiperwolemia, zatrzymanie płynów

Niezbyt często: Blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa

Zaburzenia naczyń

Bardzo często: niedociśnienie tętnicze

Często: niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia krążenia obwodowego (zimne dłonie i stopy, choroba naczyń obwodowych, zaostrzenie chromania przestankowego i objaw Raynauda)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność, obrzęk płucny, astma u predysponowanych pacjentów

Rzadko: niedrożność nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, bóle brzucha

Rzadko: suchość w ustach

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz gamma-glutamylotransferazy (GGT) w surowicy krwi

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Reakcje skórne (np. osutka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiany skórne o charakterze łuszczykowym lub liszaja płaskiego, nasilone pocenie, wypadanie włosów

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle kończyn

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: Niewydolność nerek i zaburzenie czynności nerek u pacjentów z uogólnioną miażdżycą i (lub) zaburzoną czynnością nerek, trudności w oddawaniu moczu

Bardzo rzadko: nietrzymanie moczu u kobiet

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zaburzenia wzrodu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Osłabienie (uczucie zmęczenia)

Często: ból

(c) Opis wybranych działań niepożądanych

Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy i osłabienie są zazwyczaj łagodne i występują częściej na początku leczenia.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, podczas zwiększania dawki karwedylolu może wystąpić nasilenie niewydolności serca i zatrzymanie płynów (patrz punkt 4.4). Niewydolność serca to często obserwowane działanie niepożądane, zarówno u pacjentów z grupy placebo jak i u pacjentów leczonych karwedylem (odpowiednio 14,5% i 15,4%, w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca po ostrym zawale serca).

Przemijające pogorszenie czynności nerek obserwowano podczas leczenia karwedylem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, z niskim ciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca, uogólnioną miażdżycą i (lub) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Leki β -adrenolityczne, mogą powodować ujawnienie utajonej cukrzycy, nasilenie objawów istniejącej cukrzycy oraz pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi.

Karwedylol może powodować nietrzymanie moczu u kobiet, które ustępuje po zakończeniu leczenia.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

W przypadku przedawkowania może wystąpić ciężkie niedociśnienie, bradykardia, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny i zatrzymanie krążenia. Mogą również wystąpić zaburzenia oddychania, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i uogólnione napady drgawkowe.

Postępowanie

Oprócz standardowego leczenia podtrzymującego, należy monitorować parametry czynności życiowych i w razie konieczności doprowadzić do ich wyrównania w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej.

W przypadku ciężkiej bradykardii można zastosować atropinę, natomiast w przypadku zaburzenia czynności komór zaleca się podać dożylnie glukagon lub leki sympatykomimetyczne (dobutamina, izoprenalina). Jeśli pożądany jest dodatni efekt inotropowy, można rozważyć podanie inhibitorów fosfodiesterazy (PDE). Jeśli głównym objawem przedawkowania jest rozszerzenie naczyń obwodowych, pacjentowi należy podać norfenefrynę lub noradrenalinę, stale monitorując czynność układu krążenia. W przypadku bradykardii opornej na leczenie farmakologiczne należy zastosować stymulator serca.

W przypadku skurczu oskrzeli należy zastosować β -sympatykomimetyki (wziewne lub dożylnie) lub podać dożylnie aminofilinę (w postaci wolnego wstrzyknięcia lub wlewu dożylnego). W przypadku drgawek zalecane jest podanie diazepamum lub klonazepamum w wolnym wstrzyknięciu dożylnym. Karwedylol silnie wiąże się z białkami, dlatego jego usunięcie za pomocą dializy jest niemożliwe.

W przypadkach ciężkiego przedawkowania z objawami wstrząsu, leczenie podtrzymujące należy prowadzić odpowiednio długo tzn. do czasu ustabilizowania stanu pacjenta, ze względu na spodziewane wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji i redystrybucji karwedylolu z kompartmentu głębokiego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: alfa- i beta-adrenolityki
Kod ATC: C07AG02

Karwedylol jest niewybiórczym beta-adrenolitykiem rozszerzającym naczynia krwionośne, który zmniejsza opór obwodowy naczyń w wyniku wybiórczego blokowania receptorów alfa 1-adrenergicznych oraz hamuje układ renina-angiotensyna na skutek niewybiórczej blokady receptorów beta-adrenergicznych. Aktywność reninowa osocza jest zmniejszona, a zatrzymanie płynów w organizmie występuje rzadko.

Karwedylol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ISA). Podobnie jak propranolol, karwedylol stabilizuje błony komórkowe.

Karwedylol jest mieszaniną racemiczną dwóch stereoizomerów. Oba enancjomery wykazują działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne w modelach zwierzęcych. Niewybiórcze blokowanie receptorów beta₁- i beta₂-adrenergicznych przypisuje się głównie enancjomerowi S(-).

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obniżenie ciśnienia nie jest związane z jednoczesnym zwiększeniem oporu obwodowego, jak w przypadku wybiórczych beta-adrenolityków. Częstość akcji serca zmniejsza się nieznacznie. Objętość wyrzutowa pozostaje niezmienną. Przepływ krwi przez nerki i czynność nerek pozostają w normie, podobnie jak obwodowy przepływ krwi, dlatego ziębnięcie kończyn, często obserwowane w przypadku beta-adrenolityków, zdarza się rzadko. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym karwedylol zwiększa stężenie noradrenaliny w osoczu.

W długotrwałym leczeniu pacjentów z dławicą piersiową karwedylol wykazywał działanie przeciwniedokrwiennie i zmniejszał nasilenie bólu. Badania hemodynamiczne wykazały, że karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następcze. U pacjentów z zaburzoną czynnością lewej komory lub zastoinową niewydolnością serca karwedylol wykazuje korzystny wpływ 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) do LDL (lipoproteiny o małej gęstości) pozostaje prawidłowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Opis ogólny. Całkowita biodostępność karwedylolu podawanego doustnie wynosi około 25%. Maksymalne stężenia w osoczu krwi występują po około 1 godzinie od podania. Zależność pomiędzy dawką a stężeniem w osoczu ma charakter liniowy. U pacjentów z powolną hydroksylacją debryzochiny stężenia karwedylolu w osoczu są 2-3-krotnie większe w porównaniu do pacjentów z szybkim metabolizmem debryzochiny. Pokarm nie wpływa na biodostępność, jednak 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 do 75%.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji karwedylolu wynosi 6 do 10 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 590 ml/min. Wydalanie odbywa się głównie z żółcią. Zasadniczą drogą eliminacji jest wydalanie z kałem. Nieznaczna część leku wydalana jest 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 przez utlenianie pierścienia aromatycznego i sprzęganie z kwasem glukuronowym. Demetylacja i hydroksylacja w pierścieniu fenolowym prowadzi do powstania trzech czynnych metabolitów wykazujących działanie beta-adrenolityczne. W porównaniu z karwedylem, metabolity wykazują słabe działanie rozszerzające naczynia. Na podstawie badań przedklinicznych stwierdzono, że metabolit 4'-hydroksyfenolowy wykazuje 13-krotnie silniejsze działanie beta-adrenolityczne niż karwedylol. Jednak stężenie tego metabolitu u ludzi jest około 10-krotnie mniejsze od stężenia karwedylolu. Dwa spośród hydroksykarbazolowych metabolitów karwedylolu są silnymi przeciwutleniaczami, 30- do 80-krotnie silniejszymi od karwedylolu.

Właściwości produktu leczniczego u pacjenta

Farmakokinetyka karwedylolu zmienia się z wiekiem; stężenia karwedylolu w osoczu są o około 50% większe u pacjentów w podeszłym wieku niż u pacjentów młodych. W badaniu z udziałem pacjentów z marskością wątroby biodostępność karwedylolu była czterokrotnie większa, maksymalne stężenie w osoczu pięciokrotnie większe, a objętość dystrybucji trzykrotnie większa w porównaniu do osób zdrowych. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i umiarkowaną (klirens kreatyniny 20 - 30 ml/min) lub ciężką (klirens kreatyniny mniejszy niż 20 ml/min) niewydolnością nerek obserwowano zwiększenie stężenia karwedylolu w osoczu o około 40 - 55% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki odznaczały się dużą zmiennością.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Karwedylol nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików.

Działanie embrio- i fetotoksyczne występuje u królików w przypadku dawek nietoksycznych dla samic.

Karwedylol nie wykazywał znaczącego działania mutagennego lub rakotwórczego w standardowych badaniach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Krospowidon CL

Powidon K30

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka (Opadry II White YS-22-18096):

Tytanu dwutlenek (E 171)

Polidekstroza

Hypromeloza 3cP

Hypromeloza 6cP

Trietylu cytrynian

Hypromeloza 50cP

Makrogol 8000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata dla tabletek pakownych w blistry PVC/Aluminium

2 lata dla tabletek pakownych w butelkę z HDPE

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blistry PVC/Aluminium

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Butelka z HDPE

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku lub butelka z HDPE z zamknięciem z PP zawierające 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15864

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

06.08.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.08.2009/02.10.2009/03.03.2010/2011.05.04