

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CORYOL, 6,25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 6,25 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna: 72,25 mg; sacharoza: 5 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Owalne, lekko dwuwypukłe, białe tabletki z oznaczeniem S2 po jednej stronie i z rowkiem podziału po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze samoistne.
- Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.
- Leczenie wspomagające przewlekłej, stabilnej niewydolności serca o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nadciśnienie tętnicze samoistne:

Karwedylol może być stosowany do leczenia nadciśnienia w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi. Zalecane jest podawanie raz na dobę, jednak zalecana maksymalna dawka pojedyncza wynosi 25 mg, natomiast zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.

Dorośli:

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg jeden raz na dobę przez pierwsze dwie doby. Następnie leczenie kontynuuje się z zastosowaniem dawki 25 mg na dobę. W razie konieczności dawkę można stopniowo zwiększać co dwa tygodnie lub w dłuższych odstępach czasu.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Zalecana dawka początkowa w przypadku nadciśnienia wynosi 12,5 mg raz na dobę; taka dawka może także być wystarczająca w dalszym leczeniu. Jeśli jednak podczas stosowania takiej dawki obserwuje się niedostateczną reakcję terapeutyczną, dawkę można stopniowo zwiększać co dwa tygodnie lub rzadziej.

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa:

Zalecane jest przyjmowanie produktu leczniczego dwa razy na dobę.

Dorośli:

Dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez pierwsze dwie doby. Następnie leczenie kontynuuje się z zastosowaniem dawki 25 mg dwa razy na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej, do zalecanej maksymalnej dawki 100 mg na dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez dwie doby.

Następnie leczenie kontynuuje się z zastosowaniem dawki 25 mg dwa razy na dobę, co jest zalecaną maksymalną dawką dobową.

Niewydolność serca:

Karwedylol podawany jest w umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca, jako uzupełnienie konwencjonalnej terapii podstawowej z zastosowaniem leków moczopędnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny, glikozydów naporstnicy i (lub) środków rozszerzających naczynia krwionośne. Pacjent powinien być w stabilnym stanie klinicznym (bez zmian w klasie NYHA, bez hospitalizacji z powodu niewydolności serca), a leczenie podstawowe musi być ustabilizowane w okresie co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem stosowania leku. Dodatkowo, pacjent powinien mieć zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory, tętno powinno wynosić > 50 uderzeń na minutę, a ciśnienie skurczowe krwi > 85 mm Hg (patrz punkt 4.3).

Dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. Jeśli dawka taka jest tolerowana, można ją powoli zwiększać w odstępach nie krótszych niż dwa tygodnie do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę, następnie do 12,5 mg dwa razy na dobę i w końcu do dawki 25 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zwiększać do największej tolerowanej dawki.

Zalecana maksymalna dawka wynosi 25 mg dwa razy na dobę w przypadku pacjentów o masie ciała mniejszej niż 85 kg, oraz 50 mg dwa razy na dobę dla pacjentów o masie ciała większej niż 85 kg, pod warunkiem, że niewydolność serca nie jest ciężka. Zwiększenie dawki do 50 mg dwa razy na dobę należy przeprowadzać ostrożnie, pod ścisłą kontrolą lekarską.

Na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki może wystąpić przejściowe nasilenie objawów niewydolności serca, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca i (lub) otrzymujących duże dawki leków moczopędnych. Nie wymaga to zwykle przerwania leczenia, lecz nie należy zwiększać dawki. Po rozpoczęciu leczenia lub zwiększeniu dawki pacjent powinien pozostawać pod obserwacją lekarza/kardiologa przez dwie godziny. Przed każdym zwiększeniem dawki należy zbadać pacjenta pod kątem możliwych objawów nasilenia niewydolności serca lub objawów nadmiernego rozszerzenia naczyń krwionośnych (np. czynność nerek, masa ciała, ciśnienie krwi, częstość i miarowość akcji serca). Nasilenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów leczy się zwiększając dawkę leku moczopędnego, ale dawki karwedylolu nie należy zwiększać, aż do ustabilizowania stanu pacjenta. W przypadku wystąpienia bradykardii lub wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, należy najpierw oznaczyć stężenie digoksyny. Czasami konieczne może być zmniejszenie dawki karwedylolu lub czasowe przerwanie leczenia. Nawet w takich przypadkach często można pomyślnie kontynuować dostosowywanie dawki karwedylolu.

W przypadku cukrzycy niezależnej od insuliny (NIDDM) lub cukrzycy zależnej od insuliny (IDDM) należy regularnie kontrolować czynność nerek, liczbę płytek krwi oraz stężenie glukozy podczas dostosowywania dawki. Jednak po dostosowaniu dawki można zmniejszyć częstość kontroli.

Jeśli karwedylol został odstawiony na okres dłuższy niż dwa tygodnie, leczenie należy ponownie rozpocząć od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę i stopniowo zwiększać dawkę zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Niewydolność nerek:

Dawkę należy określić dla każdego pacjenta indywidualnie, jednak zgodnie z parametrami farmakokinetycznymi brak dowodów na to, że konieczne jest dostosowanie dawki karwedylolu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby:

Konieczne może być dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież (< 18 lat):

Nie ma dostatecznych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karwedylolu.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na działanie karwedylolu i powinni być poddani bardziej uważnej kontroli.

Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, szczególnie u pacjentów z chorobą wieńcową, odstawianie karwedylolu powinno odbywać się stopniowo (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Tabletki należy zażywać z odpowiednią ilością płynu. Nie jest konieczne zażywanie tabletek w trakcie posiłków. Jednak zalecane jest, by pacjenci z niewydolnością serca zażywali karwedylol z jedzeniem, aby spowolnić wchłanianie i zmniejszyć ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na karwedylol lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Niewydolność serca klasy IV wg NYHA, wymagająca dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym.
- Przewlekła obturacyjna choroba płuc ze zwężeniem oskrzeli (patrz punkt 4.4).
- Klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby.
- Astma oskrzelowa.
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.
- Ciężka bradykardia (< 50 uderzeń na minutę).
- Zespół chorego węzła zatokowego (także blok zatokowo-przedsionkowy).
- Wstrząs pochodzenia sercowego.
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe krwi poniżej 85 mmHg).
- Dławica typu Prinzmetala.
- Nie leczony guz chromochłonny nadnerczy.
- Kwasica metaboliczna.
- Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych.
- Jednoczesne dożylnie podawanie werapamilu lub diltiazemu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Ostrzeżenia dotyczące szczególnie pacjentów z niewydolnością serca**

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca karwedylol należy podawać zasadniczo w dodatku do leków moczopędnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny, glikozydów naporstnicy i (lub) leków rozszerzających naczynia. Rozpoczęcie leczenia powinno odbywać się pod nadzorem lekarza w warunkach szpitalnych. Leczenie można rozpocząć jedynie wtedy, gdy stan pacjenta jest stabilny podczas konwencjonalnego leczenia podstawowego w okresie co najmniej czterech tygodni. Pacjenci z ciężką niewydolnością serca, niedoborem elektrolitów i hipowolemią, w wieku podeszłym lub z niskim wyjściowym ciśnieniem krwi powinni być obserwowani przez około 2 godziny po podaniu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki, ponieważ może wystąpić niedociśnienie. Niedociśnienie wynika z nadmiernego rozszerzenia naczyń leczy się początkowo przez zmniejszenie dawki leków moczopędnych. W przypadku utrzymywania się objawów można zmniejszyć dawkę inhibitora konwertazy angiotensyny. Na początku leczenia oraz w okresie zwiększania dawki karwedylolu może

wystąpić nasilenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów. W takich przypadkach należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego. Jednak czasami konieczne może być zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia karwedylolom. Dawki karwedylolu nie należy zwiększać, dopóki nie wyrówna się objawów nasilenia niewydolności serca lub niedociśnienia spowodowanego rozszerzeniem naczyń.

Obserwowano odwracalne pogorszenie czynności nerek podczas leczenia karwedylolom pacjentów z niewydolnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym krwi (ciśnienie skurczowe < 100 mmHg), chorobą niedokrwienną serca oraz uogólnioną miażdżycą naczyń i (lub) istniejącą niewydolnością nerek. U pacjentów z niewydolnością serca oraz powyższymi czynnikami ryzyka, należy kontrolować czynność nerek podczas zwiększania dawki karwedylolu. W przypadku pojawienia się znaczącego pogorszenia czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę karwedylolu lub przerwać leczenie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, leczonych glikozydami naparstnicy, karwedylol należy podawać ostrożnie, ponieważ zarówno naparstnica, jak i karwedylol wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.5).

Inne ostrzeżenia dotyczące karwedylolu oraz beta-adrenolityków jako grupy

Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i skłonnością do skurczu oskrzeli, nie leczeni lekami doustnymi lub wziewnymi, powinni otrzymywać karwedylol tylko, gdy spodziewane korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem. Pacjenci powinni być w fazie początkowej poddani ścisłej obserwacji, a zwiększanie dawki i dawkę karwedylolu należy ograniczyć w przypadku wystąpienia skurczu oskrzeli.

Karwedylol może maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe ostrej hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą oraz niewydolnością serca, w związku z użyciem karwedylolu może sporadycznie wystąpić pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi. Dlatego konieczne jest staranne monitorowanie pacjentów z cukrzycą otrzymujących karwedylol, poprzez pomiary stężenia glukozy we krwi, szczególnie podczas zwiększania dawki, i dostosowanie leczenia przeciwcukrzycowego w razie potrzeby (patrz punkt 4.5). Stężenie glukozy we krwi należy także starannie kontrolować po dłuższych okresach głodzenia.

Karwedylol może maskować objawy tyreotoksykozy.

Karwedylol może powodować bradykardię. W przypadku zmniejszenia częstości tętna poniżej 55 uderzeń na minutę oraz pojawienia się objawów związanych z bradykardią, dawkę karwedylolu należy zmniejszyć.

Jeśli karwedylol stosowany jest jednocześnie z antagonistami wapnia, takimi jak werapamil i diltiazem lub z innymi lekami przeciwaritmicznymi, szczególnie amiodaronem, należy kontrolować ciśnienie krwi oraz zapis EKG pacjenta. Należy unikać jednoczesnego podawania dożylnego (patrz punkt 4.5).

Cymetydynę należy podawać równocześnie z karwedylolem ostrożnie, ponieważ działanie karwedylolu może ulec wzmocnieniu (patrz punkt 4.5).

Osoby noszące soczewki kontaktowe należy poinformować o możliwym zmniejszeniu wydzielania łez.

Należy zachować ostrożność podając karwedylol pacjentom z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz w trakcie leczenia odczulającego, ponieważ beta-adrenolityki mogą zarówno zwiększać wrażliwość na alergeny jak i nasilać reakcje anafilaktyczne.

Należy zachować ostrożność stosując beta-adrenolityki u pacjentów z łuszczycą, ponieważ zaostrzeniu mogą ulegać reakcje skórne.

Karwedylol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobami naczyń obwodowych, ponieważ beta-adrenolityki mogą nasilać objawy tych chorób. To samo ostrzeżenie dotyczy pacjentów z zespołem Raynauda, u których może wystąpić zaostrzenie lub nasilenie objawów.

Pacjenci, u których stwierdzono słaby metabolizm debryzochiny powinni być poddani ścisłej obserwacji podczas rozpoczynania leczenia (patrz punkt 5.2).

Ze względu na ograniczone doświadczone kliniczne, karwedylol nie należy podawać pacjentom z nadciśnieniem niestabilnym, wtórnym lub o podłożu ortostatycznym, ostrą zapalną chorobą serca, istotnym hemodynamicznie zwężeniem zastawek serca lub drogi odpływu, schyłkowymi chorobami tętnic obwodowych, lub pacjentom leczonym jednocześnie antagonistą receptora alfa₁-adrenergicznego lub agonistą receptora alfa₂-adrenergicznego.

U pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy należy rozpocząć wstępne leczenie alfa-adrenolitykiem, przed zastosowaniem jakiegokolwiek beta-adrenolityku. Chociaż karwedylol powoduje blokadę receptorów alfa i beta, brak jest wystarczającego doświadczenia dotyczącego tej choroby; dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność.

Ze względu na ujemne działanie dromotropowe, karwedylol należy podawać ostrożnie pacjentom z blokiem serca pierwszego stopnia.

Beta-adrenolityki zmniejszają ryzyko zaburzeń rytmu w trakcie znieczulenia; jednak równocześnie może się zwiększyć ryzyko niedociśnienia. Należy więc zachować ostrożność w przypadku stosowania niektórych leków znieczulających. Nowsze badania wskazują jednak na korzystne działanie beta-adrenolityków w zapobieganiu zaburzeniom dotyczącym serca w okresie okołoperacyjnym oraz zmniejszeniu częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych.

Podobnie jak w przypadku innych beta-blokerów, karwedylol nie należy odstawiać nagle. Dotyczy to szczególnie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Leczenie karwedylolem należy kończyć stopniowo w okresie dwóch tygodni, np. poprzez zmniejszanie dawki dobowej o połowę co trzy dni. W razie konieczności, jednocześnie można rozpocząć terapię zastępczą zapobiegającą nasileniu objawów dławicy piersiowej.

Produkt leczniczy Coryol zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

Produkt leczniczy Coryol zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub z niedoborem sacharazo-izomaltazy nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwarrytmiczne. Donoszono o pojedynczych przypadkach zaburzeń przewodzenia (rzadko zaburzających hemodynamikę), podczas jednoczesnego, doustnego stosowania karwedylolu oraz diltiazemu, werapamilu i (lub) amiodaronu. Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, należy dokładnie kontrolować zapis EKG oraz ciśnienie krwi pacjenta w przypadku jednoczesnego podawania antagonistów wapnia typu werapamilu i diltiazemu ze względu na ryzyko zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub ryzyko niewydolności serca (działanie synergistyczne). Należy ściśle monitorować pacjenta w przypadku jednoczesnego leczenia karwedylolem i amiodaronem (podawanym doustnie) lub lekami przeciwarrytmicznymi klasy I. U pacjentów zażywających amiodaron, krótko po rozpoczęciu leczenia beta-adrenolitykami opisywano bradykardię, zatrzymanie czynności serca oraz migotanie komór. Istnieje ryzyko niewydolności serca w przypadku jednoczesnego dożylnego leczenia środkami przeciwarrytmicznymi klasy Ia lub Ic.

Jednoczesne leczenie rezerpiną, guanetydą, metyldopą, guanfacyną oraz inhibitorami monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B) może prowadzić do dodatkowego zmniejszenia częstości akcji serca. Zalecane jest monitorowanie parametrów podstawowych czynności życiowych.

Dihydropirydyny. Podawanie dihydropirydyn oraz karwedylolu powinno być wykonywane pod ścisłą obserwacją, ponieważ odnotowano niewydolność serca oraz znaczne niedociśnienie.

Azotany. Wzmoczone działanie obniżające ciśnienie.

Glikozydy nasercowe. Podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu i digoksyny u pacjentów z nadciśnieniem obserwowano zwiększenie stężenia digoksyny w stanie stacjonarnym o około 16%, a digitoksyny o około 13%. Zalecane jest kontrolowanie stężenia digoksyny w osoczu podczas rozpoczynania, przerywania lub dostosowywania leczenia karwedylem.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe. Karwedylol może nasilać działanie innych, jednocześnie podawanych leków przeciwnadciśnieniowych (np. antagonistów receptora alfa₁) oraz leków wykazujących niepożądane działanie obniżające ciśnienie, takich jak barbiturany, fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki rozszerzające naczynia krwionośne, a także alkohol.

Cyklosporyna. Podczas jednoczesnego przyjmowania karwedylolu zwiększa się stężenie cyklosporyny w osoczu. Zalecane jest ściśle kontrolowanie stężenia cyklosporyny.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina. Może wystąpić nasilone działanie insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych, zmniejszające stężenie glukozy we krwi. Maskowane mogą być objawy hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą konieczne jest regularne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.

Klonidyna. W przypadku odstawiania zarówno karwedylolu, jak i klonidyny, karwedylol należy odstawić na kilka dni przed stopniowym odstawianiem klonidyny.

Wziewne leki znieczulające. Zalecana jest ostrożność w przypadku znieczulenia, ze względu na synergistyczne, ujemne działanie inotropowe oraz obniżające ciśnienie karwedylolu oraz niektórych leków znieczulających.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), estrogeny i kortykosteroidy. Działanie przeciwnadciśnieniowe karwedylolu ulega osłabieniu ze względu na zatrzymanie wody i sodu.

Leki indukujące lub hamujące enzymy cytochromu P450. Pacjenci otrzymujący leki, które indukują (np. ryfampicyna i barbiturany) lub hamują (np. cymetydyna, ketokonazol, fluoksetyna, haloperydol, werapamil, erytromycyna) enzymy cytochromu P450, muszą być poddani ścisłej obserwacji podczas jednoczesnego leczenia karwedylem, ponieważ leki indukujące mogą zmniejszać, natomiast hamujące zwiększać stężenie karwedylolu w osoczu.

Leki sympatykomimetyczne z działaniem alfa-mimetycznym i beta-mimetycznym. Ryzyko wystąpienia nadciśnienia oraz nasilonej bradykardii.

Ergotamina. Nasilone zwężenie naczyń krwionośnych.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Nasilona blokada nerwowo-mięśniowa.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie zaleca się stosowania karwedylolu podczas ciąży oraz karmienia piersią.

Karwedylol nie wykazywał działania teratogennego w badaniach dotyczących rozmnażania, przeprowadzonych na zwierzętach, lecz brak dostatecznych dowodów klinicznych dotyczących bezpieczeństwa leku u kobiet w ciąży (patrz punkt 5.3).

Leki beta-adrenolityczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może spowodować wewnątrzmaciczną śmierć płodu oraz niewczesne lub przedwczesne porody. Dodatkowo, u płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (zwłaszcza hipoglikemia, bradykardia, depresja oddechowa i hipotermia). Istnieje zwiększone ryzyko powikłań sercowych i płucnych u noworodków w okresie poporodowym. Karwedylol może być stosowany u kobiet w ciąży wyłącznie w przypadkach, w których oczekiwane korzyści dla matki przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu lub noworodka. Leczenie należy przerwać na 2-3 dni przed

spodziewanym porodem. Jeśli jest to niemożliwe, noworodek musi być poddany obserwacji w czasie pierwszych 2-3 dni życia.

Karwedylol jest lipofilny i jak wynika z badań na zwierzętach w okresie laktacji, karwedylol i jego metabolity przenikają do mleka; z tego powodu matki otrzymujące karwedylol nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

U niektórych pacjentów, szczególnie w początkowym okresie leczenia lub w czasie dostosowywania dawki mogą wystąpić zaburzenia koncentracji. Zmniejszenie ciśnienia krwi (zwłaszcza na początku leczenia, podczas zwiększania dawki lub w skojarzeniu z alkoholem) może wywoływać zawroty głowy. Należy poinformować pacjenta o konieczności zaprzestania prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn, jeśli wystąpią zawroty głowy lub objawy z nimi związane. Karwedylol stosowany pod ścisłą kontrolą lekarską nie zaburza zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują głównie na początku leczenia. Profil działań niepożądanych u pacjentów z nadciśnieniem i dławicą piersiową jest podobny do obserwowanego u pacjentów z niewydolnością serca. Częstość działań niepożądanych jest jednak mniejsza u pacjentów z nadciśnieniem i dławicą piersiową.

W obrębie każdej częstości występowania, działania niepożądane przedstawione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane u pacjentów z niewydolnością serca, obserwowane podczas badań klinicznych

Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów z niewydolnością serca podczas badań klinicznych i których nie obserwowano zazwyczaj u osób otrzymujących placebo, zestawiono w poniższej tabeli.

	BARDZO CZĘSTO ($\geq 1/10$)	CZĘSTO ($\geq 1/100$ do $<1/10$)	NIEZBYT CZĘSTO ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)	RZADKO ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Łagodna trombocytopenia		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia* Obrzęki obwodowe Hiperwoleミア Zatrzymanie płynów			
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy		Omdlenie
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia			
Zaburzenia serca	Obrzęki obwodowe			Całkowity blok przedsionkowo-

	Bradykardia			komorowy Nasilenie niewydolności serca
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Pogorszenie czynności nerek
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ortostatyczne			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Wymioty Nudności		Zaparcia	
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi	Obrzęk narządów płciowych			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk			

*Hiperglikemia u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.4).

Ostra niewydolność nerek oraz zaburzenia czynności nerek u pacjentów z uogólnioną miażdżycą i (lub) zaburzoną czynnością nerek były rzadkimi działaniami niepożądanymi. Częstość działań niepożądanych nie jest zależna od dawki, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia, bradykardii i nasilenia niewydolności serca.

Podczas zwiększania dawki może dojść do osłabienia kurczliwości mięśnia serca, lecz występuje to rzadko.

Działania niepożądane u pacjentów z nadciśnieniem i dławicą piersiową, obserwowane w badaniach klinicznych

	BARDZO CZĘSTO ($\geq 1/10$)	CZĘSTO ($\geq 1/100$ do <1/10)	NIEZBYT CZĘSTO ($\geq 1/1000$ do <1/100)	RZADKO ($\geq 1/10000$ do <1/1000)	BARDZO RZADKO (<1/10 000), CZĘSTOŚĆ NIEZNANA (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Leukopenia Łagodna trombocytopenia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipercholesterole- mia		Obrzęki obwodowe	
Zaburzenia psychiczne				Zaburzenia snu Depresja	

Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy* Bóle głowy*			Parestezje Omdlenia*	
Zaburzenia oczu	Zmniejszone łzawienie				Zaburzenia widzenia Podrażnienie oka
Zaburzenia serca	Bradykardia*				
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ortostatyczne			Niewydolność krążenia obwodowego	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersiowe				Przekrwienie błony śluzowej nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka Ból brzucha Nudności		Zaparcia Wymioty	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle kończyn				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Pogorszenie czynności nerek	Utrudnione oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					Impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie*				
Badania diagnostyczne				Zwiększona aktywność transaminaz w surowicy	

* Te objawy pojawiają się szczególnie na początku leczenia.

Do bardzo rzadkich działań niepożądanych należy dławica piersiowa, blok przedsionkowo-komorowy oraz nasilenie objawów u pacjentów z chromaniem przestankowym lub chorobą Raynauda.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Bezdech astmatyczny był często obserwowany wśród pacjentów z grupy ryzyka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Rzadko opisywano różne reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, pokrzywka, świąd oraz reakcje przypominające liszaj płaski). Mogą pojawić się zmiany łuszczycowe lub istniejące zmiany mogą ulec zaostrzeniu.

Nieselektywne beta-adrenolityki mogą również powodować ujawnienie się i zaostrzenie ukrytej cukrzycy, zaburzając stężenie glukozy we krwi. Podczas leczenia karwedylolem możliwe są także, choć nie często, łagodne zaburzenia stężenia glukozy.

4.9 Przedawkowanie

Objawy. Przedawkowanie może spowodować ciężkie niedociśnienie, bradykardię, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny oraz zatrzymanie akcji serca. Wystąpić mogą także zaburzenia oddechowe, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i drgawki.

Leczenie. Oprócz postępowania leczniczego, należy kontrolować i, w razie konieczności, podtrzymywać czynności życiowe na oddziale intensywnej terapii. Można zastosować następujące leczenie:

Atropina: 0,5 - 2 mg dożylnie (w przypadku wystąpienia ciężkiej bradykardii).

Glukagon: początkowo 1 - 10 mg dożylnie, następnie, w razie konieczności, w powolnym wlewie 2 - 5 mg/godzinę (w celu podtrzymania czynności układu krążenia).

Leki sympatykomimetyczne zgodnie z ich skutecznością i masą ciała pacjenta: dobutamina, izoprenalina lub adrenalina.

Jeśli rozszerzenie naczyń obwodowych jest głównym objawem przedawkowania, pacjentowi należy podać noradrenalinę lub etylefrynę. Należy w sposób ciągły kontrolować krążenie pacjenta.

W przypadku bradykardii odpornej na leczenie farmakologiczne, należy zastosować rozrusznik serca. Skurcz oskrzeli należy leczyć podając pacjentowi leki beta-sympatykomimetyczne (jako aerozol lub dożylnie, jeśli aerozol nie zapewnia odpowiedniego skutku) lub dożylnie teofilinę. W przypadku wystąpienia drgawek należy podać diazepam w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

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

Uwaga! W przypadkach znacznego przedawkowania, kiedy pacjent jest w stanie wstrząsu, leczenie podtrzymujące należy kontynuować wystarczająco długo, ponieważ eliminacja i redystrybucja karwedylolu może być wolniejsza niż zwykle. Czas trwania leczenia zależy od stopnia przedawkowania; leczenie podtrzymujące należy kontynuować aż do ustabilizowania stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki blokujące receptory alfa i beta, kod ATC: C07AG02.

Karwedylol jest rozszerzającym naczynia, nieselektywnym beta-adrenolitykiem, który zmniejsza obwodowy opór naczyniowy dzięki wybiórczej blokadzie receptorów alfa₁ i hamuje układ renina-angiotensyna poprzez nieselektywną blokadę receptorów beta. Aktywność reninowa osocza jest zmniejszona, a zatrzymanie płynów występuje rzadko.

Karwedylol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ang. *ISA – intrinsic sympathomimetic activity*). Podobnie jak propranolol, ma właściwości stabilizujące błonę komórkową.

Karwedylol jest racematem dwóch stereoizomerów. Stwierdzono działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne obu enancjomerów w modelach zwierzęcych. Nioselektywna blokada receptorów beta₁- i beta₂-adrenergicznych związana jest głównie z enancjomerem S(-).

Właściwości przeciwutleniające karwedylolu oraz jego metabolitów wykazano *in vitro* oraz *in vivo* w badaniach na zwierzętach, a także *in vitro* w niektórych typach komórek ludzkich.

U pacjentów z nadciśnieniem, obniżeniu ciśnienia krwi nie towarzyszy zwiększenie oporu obwodowego, co obserwowano w przypadku selektywnych beta-adrenolityków. Częstość pracy serca jest nieznacznie zmniejszona. Objętość wyrzutowa serca pozostaje bez zmian. Przepływ krwi przez nerki oraz czynność nerek pozostają w normie, podobnie jak przepływ obwodowy krwi; dlatego rzadko obserwuje się ziębnięcie kończyn, częste w przypadku beta-adrenolityków. U pacjentów z nadciśnieniem karwedylol zwiększa stężenie norepinefryny w osoczu.

W długotrwałym leczeniu pacjentów z dławicą piersiową, karwedylol wykazywał działanie przeciwniedokrwienne i łagodzące ból. Badania hemodynamiczne wykazały, że karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następcze serca. U pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory lub zastoinową niewydolnością serca, karwedylol korzystnie wpływa na hemodynamikę oraz frakcję wyrzutową i wymiary lewej komory.

Karwedylol nie ma niekorzystnego wpływu na profil lipidów i stężenie elektrolitów w surowicy. Stosunek HDL (lipoproteiny o dużej gęstości) do LDL (lipoproteiny o małej gęstości) pozostaje w normie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Opis ogólny. Całkowita dostępność biologiczna podawanego doustnie karwedylolu wynosi około 25%. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągalne po upływie około 1 godziny od podania. Istnieje zależność liniowa pomiędzy dawką a stężeniem w osoczu. U pacjentów, którzy wolno hydroksylują debryzochinę, stężenia osoczowe karwedylolu są 2-3-krotnie większe w porównaniu z osobami szybko metabolizującymi debryzochinę. Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną, choć wydłuża czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu. Karwedylol jest związkiem silnie lipofilnym. Około 98% do 99% karwedylolu związane jest z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi w przybliżeniu 2 l/kg. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi w przybliżeniu 60 - 75%.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji karwedylolu wynosi od 6 do 10 godzin. Klirens osoczowy wynosi w przybliżeniu 590 ml/min. Eliminacja zachodzi głównie z żółcią. Karwedylol wydalany jest głównie z kałem. Mniejsza część usuwana jest poprzez nerki w postaci metabolitów.

Stwierdzono, że karwedylol jest w dużym stopniu metabolizowany do różnych metabolitów, które są usuwane głównie z żółcią. Karwedylol ulega metabolizmowi w wątrobie, głównie poprzez oksydację pierścienia aromatycznego oraz glukuronidację. Demetylacja i hydroksylacja pierścienia fenolowego dają trzy czynne metabolity o działaniu blokującym 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 wykazuje działanie blokujące receptory beta 13-krotnie silniejsze niż karwedylol. Jednak stężenia tego metabolitu u ludzi są około 10-krotnie mniejsze niż stężenia karwedylolu. Dwa metabolity hydroksykarbazolowe karwedylolu są bardzo silnymi związkami przeciwutleniającymi, 30 - 80-krotnie silniejszymi niż karwedylol.

Właściwości u pacjenta. Farmakokinetyka karwedylolu zależy od wieku; stężenia karwedylolu w osoczu są w przybliżeniu o 50% większe u osób w podeszłym wieku, w porównaniu z osobami młodszymi. W badaniu z udziałem pacjentów z marskością wątroby dostępność biologiczna karwedylolu była czterokrotnie większa, maksymalne stężenie w osoczu pięciokrotnie większe, a objętość dystrybucji trzykrotnie większa niż u osób zdrowych. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem z umiarkowaną (klirens kreatyniny 20 - 30 ml/min) lub ciężką (klirens kreatyniny < 20 ml/min) niewydolnością nerek, obserwowano zwiększenie stężenia karwedylolu

w osoczu o około 40 - 55% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Jednak zróżnicowanie wyników była duże.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na szczurach i myszach nie wykazały działania rakotwórczego karwedylolu w przypadku dawek wynoszących 75 mg/kg oraz 200 mg/kg (38 - 100-krotna maksymalna dawka dobową dla ludzi).

Karwedylol nie wykazywał działania mutagennego w badaniach przeprowadzonych na ssakach i innych zwierzętach, zarówno *in vitro* jak *in vivo*.

Podczas podawania dużych dawek karwedylolu ciężarnym szczurom (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 -krotna maksymalna dawka dobową dla ludzi), obserwowano niepożądane działania na płodność i ciążę. Wzrost i rozwój fizyczny płodów był spowolniony w przypadku dawek ≥ 60 mg/kg (≥ 30 -krotna maksymalna dawka dobową dla ludzi). Wystąpiło toksyczne działanie na płód (zwiększona śmiertelność po zagnieżdzeniu się zarodka), lecz nie stwierdzono deformacji u szczurów i królików w przypadku dawek odpowiednio 200 mg/kg lub 75 mg/kg (38 - 100-krotna maksymalna dawka dobową dla ludzi).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Laktoza jednowodna
Powidon K25
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30° C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 30 tabletek w 3 blistrach po 10 sztuk.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Krka, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9833

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

14.03.2003 r. / 12.03.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO