

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vivacor, 12,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 12,5 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).
Substancje pomocnicze: laktoza. .

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Wygląd:

tabletki podługne, obustronnie wypukłe, z rowkiem dzielącym z jednej strony, barwy białej do kremowej.

Tabletki można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowa, przewlekła niewydolność serca

Karwedylol jest wskazany w leczeniu stabilnej postaci łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej niewydolności serca jako lek wspomagający leczenie standardowe tj. inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi i digoksyną u pacjentów z prawidłową objętością wewnątrznaczyniową.

Nadciśnienie tętnicze

Karwedylol jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Dławica piersiowa

Karwedylol jest wskazany w profilaktycznym leczeniu stabilnej dławicy piersiowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki preparatu Vivacor należy popijać odpowiednią ilością płynu. Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca powinni przyjmować preparat w trakcie posiłku.

Objawowa, przewlekła niewydolność serca

Leczenie karwedylem należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych pod nadzorem doświadczonego lekarza i poprzedzić oceną stanu klinicznego pacjenta.

Przed każdym zwiększeniem dawki stabilność stanu klinicznego pacjenta powinna zostać potwierdzona przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu niewydolności serca w dniu dostosowania dawki. Dawki karwedylolu nie należy zwiększać w przypadku stwierdzenia nasilenia niewydolności serca od czasu ostatniej wizyty, a także w razie wystąpienia objawów świadczących o dekompensacji lub niestabilności przewlekłej niewydolności serca.

Dawkę preparatu należy ustalać indywidualnie.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE i (lub) lekami moczopędnymi i (lub) digoksyną, dawkowanie tych leków powinno zostać ustalone przed rozpoczęciem podawania karwedylolu.

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. W przypadku dobrej tolerancji leku dawkę należy stopniowo zwiększać w odstępach nie krótszych niż dwa tygodnie, do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę, następnie 12,5 mg dwa razy na dobę, aż do dawki 25 mg dwa razy na dobę. Dawka powinna być zwiększana do największej tolerowanej przez pacjenta.

Zalecana dawka maksymalna u wszystkich pacjentów z ciężką niewydolnością serca, a także u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca, o masie ciała mniej niż 85 kg wynosi 25 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca, o masie ciała ponad 85 kg zalecana dawka maksymalna wynosi 50 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów z ciśnieniem skurczowym < 100 mmHg, podczas zwiększania dawki karwedylolu może wystąpić pogorszenie czynności nerek i (lub) serca. Z tego powodu przed każdym zwiększeniem dawki należy u tych pacjentów kontrolować czynność nerek, a także ocenić czy występują objawy nasilenia niewydolności serca lub związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych. Przejściowe nasilenie niewydolności serca, objawy związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych lub retencję płynów można skorygować dostosowując dawkę leku moczopędnego lub inhibitora ACE albo modyfikując lub czasowo przerywając leczenie karwedylem. W omawianej grupie pacjentów dawki karwedylolu nie należy zwiększać do chwili stabilizacji stanu klinicznego.

W przypadku przerwania terapii karwedylem na okres dłuższy niż dwa tygodnie leczenie należy rozpocząć ponownie od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę, a następnie zwiększać dawkę zgodnie z przedstawionymi powyżej zaleceniami.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkowanie jak u dorosłych.

Dzieci i młodzież

Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności leku u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Nadciśnienie tętnicze

Zaleca się podawanie preparatu raz na dobę.

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie zalecana dawka wynosi 25 mg raz na dobę. U większości pacjentów jest to dawka wystarczająca, jednak w razie konieczności może zostać zwiększona do zalecanej dawki maksymalnej wynoszącej 50 mg raz na dobę lub w dawkach podzielonych.

Dawkę leku należy zwiększać w odstępach nie krótszych niż dwa tygodnie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg na dobę. W wielu przypadkach dawka ta zapewnia właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego. W przypadku braku zadowalającego obniżenia ciśnienia tętniczego, dawkę można stopniowo zwiększać do zalecanej maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 50 mg, podawanej raz na dobę lub w dawkach podzielonych.

Dzieci i młodzież

Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności leku u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Dławica piersiowa

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie zalecana dawka wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg, podawana w dawkach podzielonych.

Dzieci i młodzież

Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności leku u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie karwedylolu jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciśnieniem tętniczym skurczowym > 100 mmHg nie jest konieczne dostosowanie dawki preparatu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie karwedylolu jest przeciwwskazane:

- u pacjentów ze znaczną retencją płynów lub z przeciążeniem serca wymagającym dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim.

Innymi przeciwwskazaniami do stosowania karwedylolu są:

- choroby dróg oddechowych przebiegające z obturacją,
- zaburzenia czynności wątroby,
- nadwrażliwość na karwedylol lub jakiegokolwiek inny składnik preparatu Vivacor.

Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków przeciwwskazaniami do stosowania są również:

- stany skurczowe oskrzeli lub astma oskrzelowa w wywiadzie,
- blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (z wyjątkiem pacjentów ze wszczepionym na stałe stymulatorem serca),
- ciężka bradykardia (< 50 uderzeń na minutę),
- wstrząs kardiogeny,
- zespół chorej zatoki (w tym blok zatokowo-przedsionkowy),
- ciężkie niedociśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze skurczowe < 85 mmHg),
- kwasica metaboliczna,
- guz chromochłonny (z wyjątkiem pacjentów skutecznie leczonych alfa-adrenolitykami),
- jednoczesne dożylnie stosowanie antagonisty kanału wapniowego typu werapamilu lub diltiazemu,
- nadciśnienie płucne,
- serce płucne,
- jednoczesne stosowanie inhibitorów MAO (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca podczas zwiększania dawki karwedylolu może dochodzić do nasilenia objawów niewydolności serca lub retencji płynów. W przypadku wystąpienia tych objawów należy dostosować dawkę leku moczopędnego i nie zwiększać dawki karwedylolu, aż do uzyskania stabilizacji stanu klinicznego pacjenta. W rzadkich przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki karwedylolu lub czasowe przerwanie jego podawania. Sytuacje te nie wykluczają możliwości ponownego skutecznego zwiększenia dawki leku.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą niewydolnością serca, leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i (lub) inhibitorem ACE, karwedylol należy stosować ostrożnie, ponieważ zarówno digoksyna, jak i karwedylol zwalniają przewodzenie przedsionkowo-komorowe.

Podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu beta-adrenolitycznym, karwedylol może maskować wczesne objawy ostrej hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą. U osób leczonych insuliną za korzystniejsze uważa się stosowanie leków innych niż beta-adrenolityki. U innych osób z cukrzycą podawanie karwedylolu może powodować pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi.

Z tego powodu podczas rozpoczynania leczenia karwedylem lub zwiększania dawki należy uważnie obserwować objawy hipoglikemii.

cukrzycą zaleca się systematyczną kontrolę stężenia glukozy we krwi i odpowiednie dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i obniżonym ciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze skurczowe < 100 mmHg), chorobą niedokrwienną serca, rozsianymi miażdżycowymi zmianami naczyniowymi i (lub) współistniejącą niewydolnością nerek, podczas terapii karwedylem obserwowano przemijające pogorszenie czynności nerek. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i wymienionymi czynnikami ryzyka podczas zwiększania dawki karwedylolu zaleca się monitorowanie czynności nerek, a w przypadku jej pogorszenia należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę leku.

Pacjentów noszących szkła kontaktowe należy poinformować o możliwości zmniejszenia wydzielania łez.

Beta-adrenolityki zmniejszają ryzyko zaburzeń rytmu serca w czasie znieczulenia, jednakże zwiększają ryzyko niedociśnienia tętniczego. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania niektórych leków znieczulających.

Pomimo że po odstawieniu karwedylolu nie obserwowano nasilenia objawów dławicy piersiowej, to lek należy odstawiać stopniowo (w ciągu 1 - 2 tygodni) zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, ponieważ karwedylol wykazuje działanie beta-adrenolityczne.

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami naczyń obwodowych. Klasyczne beta-adrenolityki mogą powodować wystąpienie lub nasilenie objawów niewydolności tętniczej. Jednak działanie alfa-adrenolityczne karwedylolu w dużym stopniu wpływa na złagodzenie tych objawów.

Podobnie jak inne beta-adrenolityki, karwedylol może maskować objawy nadczynności tarczycy.

W przypadku stwierdzenia podczas leczenia karwedylem zwolnienia czynności serca do wartości poniżej 55 uderzeń na minutę zaleca się zmniejszenie dawki leku.

Ponieważ beta-adrenolityki zarówno zwiększają wrażliwość na alergen, jak i nasilają reakcje anafilaktyczne, karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których w przeszłości występowały ciężkie reakcje nadwrażliwości, a także u pacjentów w trakcie odczulania.

U pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego pod postacią zespołu Raynauda, podczas stosowania karwedylolu może dochodzić do nasilenia objawów klinicznych.

U pacjentów z łuszczycą związaną z podawaniem beta-adrenolityków, karwedylol można podawać jedynie po ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

U pacjentów z guzem chromochłonnym, przed zastosowaniem leku beta-adrenolitycznego należy rozpocząć podawanie alfa-adrenolityku. Ponieważ brak doświadczenia za stosowaniem leku w tej grupie pacjentów karwedylol należy stosować ostrożnie u osób z podejrzeniem guza chromochłonnego.

Nieselektywne beta-adrenolityki mogą powodować bóle w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala. Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania karwedylolu w tej grupie pacjentów, jednak działanie alfa-adrenolityczne leku może zapobiegać występowaniu tych objawów. Jednakże stosowanie karwedylolu u pacjentów z podejrzeniem dławicy piersiowej typu Prinzmetala wymaga ostrożności.

U pacjentów ze skłonnością do stanów skurczowych oskrzeli mogą wystąpić zaburzenia oddychania jako skutek zwiększenia oporu w drogach oddechowych.

Jedna tabletka preparatu Vivacor 12,5 mg zawiera 62,5 mg laktozy.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młodowa 15

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki przeciowarytmiczne. Pojedyncze przypadki zaburzeń przewodzenia, rzadziej z zaburzeniami hemodynamicznymi obserwowano u pacjentów przyjmujących karwedylol i (doustnie) diltiazem, werapamil i (lub) amiodaron. Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, należy dokładnie kontrolować zapis EKG i ciśnienie tętnicze krwi podczas jednoczesnego stosowania antagonistów kanałów wapniowych, takich jak werapamil i diltiazem, ponieważ występuje zwiększone ryzyko zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub niewydolności serca (działanie synergiczne). Należy ściśle kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie karwedylol i leki przeciowarytmiczne I grupy lub amiodaron (doustnie). Opisywano przypadki bradykardii, zatrzymania akcji serca oraz migotania komór krótko po rozpoczęciu leczenia beta-adrenolitykiem u pacjentów otrzymujących amiodaron. W przypadku jednoczesnego dożylnego podawania leków przeciowarytmicznych z grupy Ia lub Ic istnieje ryzyko niewydolności serca. Jednoczesne leczenie rezerpiną, guanetydyną, metyldopą, guanfacyną i inhibitorami monoaminooksydazy (z wyjątkiem MAO-B inhibitorów) może prowadzić do dodatkowego zmniejszenia częstości akcji serca i (lub) obniżenia ciśnienia krwi. Zaleca się monitorowanie parametrów podstawowych czynności życiowych.

Dihydropirydyny. Podawanie dihydropirydyn i karwedylolu powinno być prowadzone pod ścisłą obserwacją, gdyż zgłaszano występowanie niewydolności serca i ciężkiego niedociśnienia tętniczego.

Azotany. Zwiększenie działania hipotensyjnego.

Glikozydy nasercowe. Podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu i digoksyny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obserwowano zwiększenie stężenia digoksyny w stanie stacjonarnym o około 16% i stężenia digitoksyny o 13%. Zaleca się monitorowanie 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 α_1) oraz leków, których działaniem niepożądanym jest działanie hipotensyjne, takich jak barbiturany, fenotiazyny, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki rozszerzające naczynia i alkohol.

Cyklosporyna. Podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu zwiększa się stężenie cyklosporyny w osoczu. Zaleca się staranne kontrolowanie stężenia cyklosporyny.

Leki przeciwcukrzycowe wraz z insuliną. Podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu hipoglikemiczne działanie insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych może się nasilać. Objawy hipoglikemii mogą być maskowane. U pacjentów z cukrzycą konieczne jest regularne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.

Klonidyna. W przypadku przerywania skojarzonego leczenia karwedylem i klonidyną, karwedylol należy odstawić kilka dni przed stopniowym zmniejszaniem dawki klonidyny.

Anestetyki wziewne. W przypadku jednoczesnego stosowania karwedylolu i leków znieczulających w czasie znieczulenia, zalecana jest ostrożność ze względu na potencjalne nasilenie ujemnego działania inotropowego oraz obniżającego ciśnienie tętnicze krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), estrogeny i kortykosteroidy. Działanie przeciwnadciśnieniowe karwedylolu jest zmniejszone wskutek retencji 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 kontrolować w czasie

jednoczesnego leczenia karwedylem, gdyż stężenie karwedylolu w surowicy może zmniejszać się wskutek działania leków indukujących i zwiększać wskutek działania leków hamujących te enzymy.

Sympatykomimetyki o działaniu alfa-mimetycznym i beta-mimetycznym. Występuje ryzyko nadciśnienia tętniczego i nasilonej bradykardii.

Ergotamina. Nasilenie działania skurczowego na naczynia krwionośne.
Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Występuje nasilenie bloku nerwowo-mięśniowego.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie ma wystarczających doświadczeń klinicznych ze stosowaniem karwedylolu u kobiet w ciąży. Karwedylol nie powinien być stosowany w ciąży i podczas karmienia piersią, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami. W badaniach prowadzonych na zwierzętach nie wykazano teratogennego działania karwedylolu. Toksyczne działanie na płód stwierdzono jedynie podczas stosowania dużych dawek leku u królików. Znaczenie tych obserwacji z punktu widzenia stosowania karwedylolu u ludzi jest nieznane. Beta-adrenolityki zmniejszają przepływ łożyskowy, co może być przyczyną wewnątrzmacicznej śmierci płodu, urodzenia niedojrzałego płodu lub porodu przedwczesnego. W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano, że karwedylol przenika przez barierę łożyskową. Z tego powodu należy uwzględnić możliwe następstwa blokady receptorów α i β adrenergicznych u ludzkiego płodu i noworodka. Podczas stosowania innych leków o działaniu blokującym receptory alfa- i beta-adrenergiczne obserwowano: stany zagrożenia okołoporodowego i stany zagrożenia noworodka (bradykardia, niedociśnienie, depresja oddechowa, hipoglikemia, hipotermia). U noworodka istnieje także zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań krążeniowo-oddechowych w okresie poporodowym.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że karwedylol i jego metabolity przenikają do mleka. Nie wiadomo, czy karwedylol przenika do mleka kobiecego. Z tego powodu nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania karwedylolu.

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

Podobnie jak w przypadku innych leków obniżających ciśnienie tętnicze, pacjentów należy uprzedzić, że w razie wystąpienia zawrotów głowy i podobnych objawów nie powinni oni prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu. Dotyczy to zwłaszcza rozpoczynania lub zmiany leczenia, jak również jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Ze względu na różnice dotyczące choroby podstawowej, działania niepożądane występujące u pacjentów z niewydolnością serca wymieniono oddzielnie.

Częstość występowania działań niepożądanych:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Przewlekła niewydolność serca

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: trombocytopenia.

Donoszono o pojedynczych przypadkach leukopenii.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie masy ciała i hipercholesterolemia. U pacjentów z cukrzycą często obserwuje się także hiperglikemię, hipoglikemię i pogorszenie tolerancji glukozy (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy i bóle głowy, zazwyczaj o niewielkim nasileniu i występujące głównie na początku leczenia.

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia serca

Często: bradykardia, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie, obrzęki (w tym uogólnione, obwodowe, ortostatyczne oraz zlokalizowane w okolicy narządów płciowych, obrzęki kończyn dolnych, hiperwolemlia i przeciążenie płynowe).

Niezbyt często: omdlenia (także stany przedomdleniowe), blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca podczas zwiększania dawki leku.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, biegunka i wymioty.

Niezbyt często: zaparcia.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek u pacjentów z rozsianymi zmianami naczyniowymi i (lub) z nieprawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Zapalenie skóry i wzmożone pocenie się.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: osłabienie (zmęczenie).

Z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia i bradykardii częstość występowania działań niepożądanych nie jest zależna od stosowanej dawki leku.

Nadciśnienie tętnicze i dławica piersiowa

Profil działań niepożądanych występujących u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dławicą piersiową leczonych karwedylem jest podobny do profilu działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z niewydolnością serca, jednak częstość ich występowania jest mniejsza.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Donoszono o pojedynczych przypadkach trombocytopenii i leukopenii.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, bóle głowy, zazwyczaj o niewielkim nasileniu i występujące głównie na początku leczenia.

Niezbyt często: parestezje.

Zaburzenia oka

Często: zmniejszenie wydzielania łez.

Niezbyt często: zaburzenia widzenia.

Rzadko: podrażnienie oczu,

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młodowa 15

Ze względu na właściwości beta-adrenolityczne karwedylolu możliwe jest ujawnienie się utajonej cukrzycy, pogorszenie przebiegu już istniejącej cukrzycy, zahamowanie mechanizmów regulujących stężenie glukozy we krwi.

Zaburzenia serca

Często: bradykardia, niedociśnienie ortostatyczne, zwłaszcza na początku leczenia.

Niezbyt często: omdlenia, niedociśnienie, blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa (włącznie z bólem w klatce piersiowej), objawy niewydolności serca i obrzęki obwodowe.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zaburzenia krążenia obwodowego (ziębnięcie kończyn, choroby naczyń obwodowych, zaostrzenie chromania przestankowego, objaw Raynauda).

Zaburzenia układu oddechowego

Często: astma i duszność u podatnych pacjentów.

Rzadko: niedrożność nosa. Świszczący oddech i objawy grypopodobne.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (takie jak: nudności, ból brzucha, biegunka).

Niezbyt często: zaparcie i wymioty.

Rzadko: suchota błony śluzowej jamy ustnej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zaburzenia oddawania moczu.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle kończyn.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiany przypominające liszaj płaski oraz nadmierne pocenie się). Może dochodzić do wystąpienia zmian łuszczycowych lub nasilenia już istniejących zmian.

Badania diagnostyczne

Donoszono o pojedynczych przypadkach zmian aktywności transaminaz w surowicy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie.

Niezbyt często: osłabienie.

Donoszono o pojedynczych przypadkach wystąpienia reakcji alergicznych.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: impotencja.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: obniżenie nastroju, zaburzenia snu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

W przypadku znacznego przedawkowania mogą wystąpić nasilone objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, takie jak niedociśnienie i bradykardia. Może wystąpić niewydolność serca, wstrząs kardiogeny i zatrzymanie krążenia. Obserwowano także zaburzenia oddychania, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i uogólnione napady drgawkowe.

Leczenie

W pierwszych godzinach po zażyciu leku pomocne może być płukanie żołądka i wywołanie wymiotów.

Poza ogólnie przyjętym postępowaniem niezbędne jest monitorowanie parametrów życiowych i postępowanie objawowe, w razie konieczności prowadzone w warunkach intensywnej terapii.

Pacjent powinien leżeć na plecach. W przypadku stwierdzenia bradykardii konieczne może być podawanie atropiny w dawce od 0,5 do 2 mg i.v. i (lub) glukagonu w dawce od 1 do 10 mg i.v. (a następnie, jeśli konieczne, w powolnym wlewie dożylnym z szybkością od 2 do 5 mg/h). Wskazane może być zastosowanie sztucznej stymulacji serca. W przypadku stwierdzenia znacznego niedociśnienia konieczne może być dożylne podawanie płynów, a także norepinefryny w dawce od 5 do 10 µg i.v., powtarzanej w zależności od wartości ciśnienia tętniczego lub w ciągłym wlewie dożylnym z prędkością 5 µg/min, regulowaną w zależności od wartości ciśnienia tętniczego. Skurcz oskrzeli można opanować podaniem salbutamolu lub innego beta₂-agonisty wziewnie lub, jeśli konieczne, dożylnie. W przypadku wystąpienia drgawek zaleca się podanie diazepamu lub klonazepamu w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Ze względu na długi okres półtrwania i możliwość redystrybucji karwedylolu z głębiej położonych przestrzeni, w przypadkach ciężkiego przedawkowania przebiegającego z objawami wstrząsu opisane powyżej postępowanie należy kontynuować przez odpowiednio długi okres czasu, tj. do momentu stabilizacji stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki blokujące receptory alfa- i beta-adrenergiczne, kod ATC: C 07 AG 02

Karwedylol jest nieselektywnym beta-adrenolitykiem o działaniu rozszerzającym naczynia i antyoksydacyjnym. Właściwości naczyniorozszerzające leku wynikają przede wszystkim z blokowania receptorów alfa₁-adrenergicznych.

Karwedylol powoduje zmniejszenie oporu obwodowego poprzez działanie naczyniorozszerzające oraz hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron poprzez blokadę receptorów beta. Dochodzi do zmniejszenia aktywności reninowej osocza, rzadko obserwuje się retencję płynów.

Karwedylol nie posiada wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i podobnie jak propranolol ma zdolność stabilizowania błon komórkowych.

Karwedylol jest racemiczną mieszaniną dwóch stereoizomerów. Enancjomer S(-) posiada właściwość blokowania receptorów beta-adrenergicznych, oba enancjomery wykazują podobną zdolność blokowania receptorów alfa₁-adrenergicznych.

Karwedylol jest silnym antyoksydantem, usuwającym wolne rodniki tlenowe i mającym właściwości antyproliferacyjne. Właściwości karwedylolu i jego metabolitów oceniano *in vitro* i *in vivo* w badaniach na zwierzętach oraz *in vitro* w badaniach na różnego typu komórkach ludzkich.

W badaniach klinicznych wykazano, że dzięki jednoczesnemu działaniu polegającemu na rozszerzaniu naczyń krwionośnych i blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych, podczas stosowania karwedylolu obserwuje się następujące efekty:

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obniżeniu ciśnienia tętniczego nie towarzyszy zwiększenie całkowitego oporu obwodowego, obserwowane podczas stosowania leków blokujących wyłącznie receptory beta-adrenergiczne (czystych beta-adrenolityków). Czynność serca ulega zwolnieniu w niewielkim stopniu. Przepływ nerkowy i czynność nerek nie ulegają zmianie. Nie zmienia się także przepływ obwodowy, w związku z tym rzadko obserwuje się ziębnięcie kończyn, będące objawem często obserwowanym podczas leczenia preparatami o działaniu beta-adrenolitycznym.

U pacjentów ze stabilną dławicą piersiową wykazano przeciwniedokrwienne i przeciwdławicowe działanie karwedylolu. Badania hemodynamiczne wykazały, że podawanie karwedylolu prowadzi do zmniejszenia obciążenia wstępnego i następczego.

U pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory lub przewlekłą niewydolnością serca, stosowanie karwedylolu wpływa korzystnie na parametry hemodynamiczne, poprawia frakcję wyrzutową i wielkość komory.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Całkowita dostępność biologiczna karwedylolu u ludzi wynosi około 25%. Dostępność biologiczna obu stereoizomerów jest różna i wynosi 30% dla R-enancjomeru i 15% dla S-enancjomeru. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie leku w surowicy obserwuje się po upływie około godziny. Stwierdza się liniową zależność pomiędzy dawką leku i jego stężeniem w surowicy. Spożywanie pokarmów nie wpływa na biodostępność i maksymalne stężenie leku w surowicy, jednak obserwuje się wydłużenie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w surowicy. Karwedylol jest związkiem o dużej lipofilności, wiąże się z białkami osocza w około 98 – 99%. Objętość dystrybucji wynosi około 2 l/kg i zwiększa się u pacjentów z marskością wątroby. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi około 60 - 75%. W badaniach na zwierzętach stwierdzono jelitowo-wątrobowe krążenie substancji macierzystej.

Efekt pierwszego przejścia po podaniu karwedylolu jest znaczący. Lek jest metabolizowany przede wszystkim w wyniku sprzęgania z kwasem glukuronowym. W wyniku demetylacji i hydroksylacji pierścienia fenolowego powstają 3 metabolity wykazujące zdolność blokowania receptorów beta-adrenergicznych.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 6 do 10 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 590 ml/min. Lek jest wydalany głównie z żółcią w kale, jedynie niewielka jego ilość jest wydalana przez nerki w postaci metabolitów.

Farmakokinetyka karwedylolu zmienia się wraz z wiekiem pacjenta. U osób w podeszłym wieku stężenie leku w osoczu jest o około 50% większe niż u osób młodych. W badaniu, w którym karwedylol stosowano u pacjentów z marskością wątroby, biodostępność leku była czterokrotnie większa, a maksymalne stężenie w osoczu pięciokrotnie większe niż u osób zdrowych. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek gromadzenie się leku w organizmie jest mało prawdopodobne, ponieważ karwedylol jest wydalany głównie w kale. U chorych z zaburzeniami czynności wątroby dostępność biologiczna zwiększa się do 80%, co jest związane ze zmniejszeniem efektu pierwszego przejścia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania istotnego z punktu widzenia stosowania klinicznego (jednak, patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ziemniaczana
Laktoza jednowodna
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 30 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
ul. Annopol 6 B, 03-236 Warszawa

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

Pozwolenie nr 7899

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

08.09.1998, 06.10.2003

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.07.2004

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

2008 -09- 23