CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CARVETREND, 6,25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka produktu Carvetrend 6,25 mg zawiera 6,25 mg karwedylolu.
Substancja pomocnicza: 33,54 mg laktozy w tabletce.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe z wytłoczeniem CA6 po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Przewlekła, objawowa niewydolność serca.

Długotrwałe leczenie przewlekłej objawowej niewydolności serca (klasa II i III wg NYHA- Nowojorskie Towarzystwo Chorób Serca) w skojarzeniu z lekami moczopędnymi, glikozydami naparstnicy i(lub) inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE). Karwedylol spowalnia rozwój niewydolności i zmniejsza nasilenie jej objawów.

Z uwagi na brak szerszych doświadczeń klinicznych, nie należy podawać karwedylolu pacjentom z ciężką niewydolnością krążenia klasy IV wg NYHA (patrz: punkt Przeciwwskazania);

- Samoistne nadciśnienie tętnicze.

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

- Leczenie stabilnej dławicy piersiowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki produktu Carvetrend należy popijać odpowiednią ilością płynu. Nie jest konieczne przyjmowanie produktu wraz z posiłkiem, jednak pacjenci z przewlekłą, objawową niewydolnością serca powinni zażywać tabletki w trakcie posiłku, aby zmniejszyć szybkość wchłaniania i ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego.

Dawkę należy dostosować do wskazań i skuteczności leczenia u konkretnego pacjenta i w każdym przypadku podawać najmniejszą dawkę skuteczną. Po godzinie od podania dawki początkowej i po każdym zwiększeniu dawki zaleca się pomiary ciśnienia tętniczego krwi w pozycji stojącej, w celu określenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia. Karwedylol należy odstawiać stopniowo zmniejszając dawki przez okres jednego do dwóch tygodni. W przypadku przerwy w leczeniu karwedylolem trwającej dłużej niż dwa tygodnie, ponowne leczenie należy rozpocząć podając dawki początkowe i zwiększając je według zasad stosowanych u pacjentów rozpoczynających leczenie.

Nie należy przekraczać całkowitej dawki dobowej wynoszącej 50 mg.

<u>Przewlekła objawowa niewydolność serca</u>

Carvetrend stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami podawanymi w przewlekłej objawowej niewydolności serca: lekami moczopędnymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) i (lub)

glikozydami naparstnicy. Leczenie przewlekłej niewydolności serca należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych.

Carvetrend w leczeniu skojarzonym można podawać w przypadkach, w których pacjenci otrzymują ustalone, podtrzymujące dawki innych leków stosowanych w leczeniu przewlekłej objawowej niewydolności serca. Dawkę podtrzymującą należy dostosować do skuteczności leczenia u konkretnego pacjenta. Krótko przed rozpoczęciem leczenia, używając odpowiednich metod diagnostycznych należy ocenić stopień niewydolności serca. W przypadku stwierdzenia niewyrównanej niewydolności serca nie należy rozpoczynać podawania produktu Carvetrend.

Zalecana dawka początkowa podawana dwa razy na dobę przez dwa tygodnie wynosi 3,125 mg. Po dwóch tygodniach podawania dawki początkowej, gdy produkt Carvetrend jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do 6,25 mg i podawać ją dwa razy na dobę.

W razie konieczności dawkę należy zwiększyć do 12,5 mg lub do 25 mg i podawać dwa razy na dobę. Każdą kolejną dawkę należy zwiększać stopniowo, nie częściej niż co dwa tygodnie.

Maksymalna dawka podawana dwa razy na dobę dla pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca i o masie ciała mniejszej niż 85 kg wynosi 25 mg (całkowita dawka dobowa to 50 mg), a dla pacjentów o masie ciała większej niż 85 mg – 50 mg (całkowita dawka dobowa to 100 mg). Zaleca się, aby po podaniu dawki początkowej i po każdym zwiększeniu dawki, przez 2 do 3 godzin dokładnie kontrolować czynność układu krążenia.

U pacjentów z niskim ciśnieniem tętniczym krwi (mniejszym niż 100 mm Hg) po podaniu dawki początkowej lub zwiększeniu dawki mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek lub mogą nasilić się objawy niewydolności serca. Z tego powodu przed rozpoczęciem leczenia karwedylolem i przed każdym zwiększeniem dawki należy określić stopień niewydolności serca i kontrolować czynność nerek. W przypadku nasilenia niewydolności serca należy odpowiednio zmienić dawkę leków stosowanych w skojarzeniu z karwedylolem (leki moczopędne, inhibitory ACE), a gdy postępowanie takie jest nieskuteczne - zmniejszyć dawkę lub odstawić karwedylol do czasu wyrównania niewydolności serca. Po wyrównaniu niewydolności serca można wznowić leczenie produktem Carvetrend. Jeżeli przerwa w leczeniu karwedylolem była dłuższa niż 2 tygodnie, leczenie należy rozpocząć od dawki 3,125 mg.

W przypadku znacznego nasilenia niewydolności serca (fazy ostrej dekompensacji niewydolności serca) należy odstawić produkt Carvetrend.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Samoistne nadciśnienie tętnicze

Zaleca się podawanie produktu w pojedynczej dawce dobowej.

Zalecana dawka początkowa produktu Carvetrend podawana raz na dobę przez dwa pierwsze dni leczenia wynosi 12,5 mg.

Dawka podtrzymująca podawana raz na dobę, która jest skuteczna u większości pacjentów wynosi 25 mg. Maksymalna dawka dobowa podawana jednorazowo lub w dwóch dawkach podzielonych wynosi 50 mg. Dawki produktu Carvetrend podawane po dwóch dniach stosowania dawki początkowej należy zwiększać stopniowo co 14 dni.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz na dobę.

Jeżeli reakcja kliniczna jest niewystarczająca można stopniowo zwiększyć dawkę dobową do maksymalnie 50 mg i podawać raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych.

Stabilna dławica piersiowa

Zalecana dawka początkowa podawana dwa razy na dobę przez pierwsze dwa dni leczenia wynosi 12,5 mg. Zalecana dawka podtrzymująca podawana dwa razy na dobę wynosi 25 mg.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg 2 razy na dobę przez dwa dni. Następnie leczenie jest kontynuowane dawką 25 mg dwa razy na dobę, co jest maksymalną dawką dobową.

Stosowanie u dzieci

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania karwedylolu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat nie zostało ustalone.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt Carvetrend jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów, u których ciśnienie skurczowe krwi jest większe niż 100 mm Hg (patrz także punkt 4.4 Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności dotyczące stosowania).

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien przyjąć zapomnianą dawkę jak najszybciej z wyjątkiem sytuacji, gdy zbliża się czas przyjęcia kolejnej dawki. W takim przypadku pacjent powinien pominąć zapomnianą dawkę i kontynuować leczenie biorąc kolejną dawkę o zwykłej porze. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek jednocześnie lub w krótkim odstępie czasu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na karwedylol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niewyrównana niewydolność serca (IV stopnia wg NYHA, wymagająca zastosowania dożylnych leków inotropowych).

Niedrożność dróg oddechowych.

Klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby.

Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (chyba, że założony jest na stałe stymulator serca).

Ciężka bradykardia (< 50 uderzeń na minutę).

Zespół chorego węzła zatokowego, w tym blok zatokowo-przedsionkowy.

Ciężkie niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe < 85 mm Hg).

Wstrząs kardiogenny.

Skurcz oskrzeli lub astma oskrzelowa w wywiadzie.

Obturacyjna choroba płuc.

Nasilona retencja płynów z dużymi obrzękami zastoinowymi, wymagająca zastosowania dożylnych leków inotropowych.

Kwasica metaboliczna;

Nie leczony farmakologicznie (poprzez zablokowanie aktywności receptorów adrenergicznych typu alfa) guz chromochłonny nadnerczy (*phaeochromocytoma)*.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca na początku leczenia lub po każdym zwiększeniu dawki karwedylolu może wystąpić nasilenie objawów niewydolności, zwiększenie objętości krwi krążącej, obrzęki. W takim przypadku należy odpowiednio dostosować dawkę leku moczopędnego, a zwiększoną dawkę karwedylolu podać po usunięciu zaburzeń związanych z nasileniem niewydolności serca. Sporadycznie może być konieczne zmniejszenie dawki karwedylolu lub jego odstawienie na pewien czas. Konieczność okresowego zmniejszenia lub odstawienia karwedylolu nie wyklucza skutecznego stosowania odpowiednio zwiększonych dawek karwedylolu w przyszłości.

U pacjentów z nadciśnieniem i przewlekłą niewydolnością serca, u których karwedylol podawany jest w skojarzeniu z glikozydami naparstnicy (digoksyną), lekami moczopędnymi i (lub) inhibitorami ACE obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Należy zachować ostrożność, gdyż zarówno digoksyna, jak i karwedylol wydłużają czas przewodzenia.

W przypadku dysfunkcji lewej komory po zawale serca przed rozpoczęciem leczenia karwedylolem pacjent musi być w stabilnym stanie klinicznym i powinien otrzymywać inhibitor ACE przez co najmniej 48 ostatnich godzin, a dawka inhibitora ACE powinna być stała przez co najmniej ostatnie 24 godziny.

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc z komponentą bronchospastyczną, nie stosujących leków doustnych lub wziewnych, nie należy stosować karwedylolu, chyba że spodziewane korzyści są większe od potencjalnego ryzyka.

U pacjentów ze skłonnością do reakcji skurczowych oskrzeli, karwedylol może powodować zwiększenie oporu dróg oddechowych. Jeżeli karwedylol jest podawany takim pacjentom, należy ich uważnie obserwować na początku leczenia i podczas zwiększania dawki. Dawkę karwedylolu należy zmniejszyć w przypadku wystąpienia objawów skurczu oskrzeli podczas leczenia.

Karwedylol może maskować lub osłabiać wczesne objawy ostrej hipoglikemii (głównie tachykardii) u pacjentów z cukrzycą insulinozależną. Zastosowanie karwedylolu może być związane z pogorszeniem kontroli stężenia glukozy, dlatego należy regularnie sprawdzać jej stężenie we krwi i w razie konieczności odpowiednio dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i niskim ciśnieniem skurczowym krwi (poniżej 100 mmHg), chorobą niedokrwienną serca, uogólnioną niewydolnością tętnic występuje zwiększone ryzyko przemijającego pogorszenia czynności nerek. W tej grupie pacjentów należy odpowiednio często kontrolować czynność nerek i w razie konieczności zmniejszyć dawkę lub odstawić na pewien czas karwedylol.

Karwedylol może zmniejszać ilość wydzielanych łez, co może utrudnić korzystanie z soczewek kontaktowych.

Jakkolwiek nie notowano objawów astmy po zakończeniu leczenia, karwedylol należy odstawiać stopniowo (w ciągu 1 do 2 tygodni), szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca ze względu na jego działanie blokujące receptory beta. Gwałtowne odstawienie karwedylolu może nasilić objawy dławicy piersiowej i zwiększyć ryzyko zawału serca.

Karwedylol może być stosowany u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, chociaż może nasilać objawy związane z tą niewydolnością (np. chromanie przestankowe). Działanie to jest jednak niewielkie, ponieważ karwedylol hamuje aktywność receptorów adrenergicznych typu alfa.

Karwedylol może maskować objawy nadczynności tarczycy (głównie tachykardię).

Karwedylol może powodować bradykardię. W przypadku zmniejszenia częstości tętna poniżej 55 uderzeń na minutę należy zmniejszyć dawkę karwedylolu.

Karwedylol należy ostrożnie stosować u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości lub pacjentów w trakcie leczenia odczulającego. Karwedylol, podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne zwiększa wrażliwość na alergeny i ciężkość reakcji nadwrażliwości.

Przed znieczuleniem ogólnym należy poinformować lekarza anestezjologa o leczeniu karwedylolem. Karwedylol może nasilać działanie inotropowo ujemne leków stosowanych w czasie znieczulenia ogólnego.

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów chorujących na zaburzenia krążenia obwodowego (np. zespół Raynauda) ze względu na możliwość nasilenia objawów.

U pacjentów z łuszczycą należy rozważyć stosunek korzyści związanych z leczeniem karwedylolem i ryzyka nasilenia objawów łuszczycy.

Należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi i zapis EKG w przypadku jednoczesnego stosowania karwedylolu i antagonistów kanału wapniowego, takich jak werapamil i diltiazem lub innych leków przeciwarytmicznych.

U pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy karwedylol należy stosować ostrożnie i tylko po wcześniejszym farmakologicznym zablokowaniu aktywności receptorów adrenergicznych typu alfa. Nie ma odpowiednich badań klinicznych dotyczących stosowania karwedylolu u pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy.

Nieselektywne leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać bóle w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala. Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu karwedylolu u tych pacjentów i dlatego należy zachować ostrożność.

Szczególnie na początku leczenia i po każdym zwiększeniu dawki występuje zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego, objawiające się zawrotami głowy, zaburzeniem równowagi, omdleniami, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz w przypadku jednoczesnego podawania innych leków przeciwnadciśnieniowych lub stosowanych w leczeniu niewydolności serca. Należy poinformować pacjenta o sposobach zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipotonii ortostatycznej (np. unikanie gwałtownego wstawania z łóżka, fotela).

Karwedylolu nie należy odstawiać nagle. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Karwedylol należy odstawiać stopniowo (w ciągu dwóch tygodni).

Produkt zawiera laktozę jednowodną. 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

Karwedylol, podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne nasila działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. antagonistów receptorów alfa-1) lub leków, które mogą powodować niedociśnienie, jako działanie niepożądane.

Pacjenci przyjmujący lek o właściwościach blokujących receptory beta i lek zmniejszający stężenie katecholamin (np. rezerpina, inhibitory monoaminooksydazy) muszą być obserwowani, czy nie wystąpi u nich niedociśnienie i (lub) ciężka bradykardia.

Pojedyncze przypadki zaburzeń przewodzenia w układzie bodźcoprzewodzącym serca (rzadko z objawami klinicznymi) obserwowano po jednoczesnym podaniu karwedylolu i diltiazemu. Dlatego, tak jak w przypadku innych leków beta-adrenolitycznych, w czasie jednoczesnego stosowania z lekami blokującymi kanały wapniowe (werapamil lub diltiazem) i z lekami przeciwarytmicznymi z klasy I, należy kontrolować czynność układu krążenia (badanie EKG, pomiary ciśnienia tętniczego krwi). Leków z wymienionych grup nie należy podawać dożylnie pacjentom leczonym karwedylolem.

Działanie insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych zmniejszające stężenie glukozy może być nasilone. Objawy hipoglikemii mogą być maskowane lub osłabiane. U pacjentów przyjmujących insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe zaleca się regularną kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Podczas jednoczesnego podania karwedylolu i digoksyny, może wystąpić zwiększenie o około 15% stężenia digoksyny w osoczu. Jednoczesne podawanie karwedylolu i glikozydów nasercowych może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Dlatego zaleca się kontrolę stężenia digoksyny na początku leczenia, po zwiększeniu dawki albo w przypadku odstawienia karwedylolu.

Jednoczesne podawanie klonidyny z lekami o właściwościach blokujących receptory beta, może nasilać efekt przeciwnadciśnieniowy i zwalniający czynność serca. Jeżeli planuje się zakończenie leczenia karwedylolem i klonidyną, jako pierwszy lek należy odstawić karwedylol, a następnie w ciągu kilku dni klonidynę, stopniowo zmniejszając jej dawkę.

Ryfampicyna zmniejsza stężenie karwedylolu we krwi o około 70%. Cymetydyna zwiększa AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu) o około 30%, lecz nie wpływa na wartość maksymalnego stężenia leku we krwi. Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących leki

indukujące, (np. ryfampicyna) lub hamujące (np. cymetydyna) enzymy cytochromu P450 podczas jednoczesnego przyjmowania karwedylolu, ponieważ leki indukujące enzymy mogą zmniejszać, a leki hamujące enzymy zwiększać stężenia karwedylolu w surowicy.

Jednakże, biorąc pod uwagę stosunkowo niewielki wpływ cymetydyny na stężenie karwedylolu, prawdopodobieństwo wystąpienia istotnej klinicznie interakcji jest minimalne.

Podczas znieczulenia ogólnego należy zachować ostrożność z powodu możliwych interakcji między karwedylolem i preparatami do znieczulenia ogólnego, które mogą nasilić działanie inotropowo ujemne i przeciwnadciśnieniowe karwedylolu.

Podczas rozpoczynania leczenia karwedylolem u 21 pacjentów po transplantacji nerki, u których rozpoznano przewlekłe odrzucanie wewnątrznaczyniowe obserwowano niewielkie średnie zwiększenie stężenia cyklosporyny w osoczu. U około 30% pacjentów, dawka cyklosporyny musiała być zmniejszona w celu utrzymania stężenia cyklosporyny w zakresie stężeń terapeutycznych podczas gdy u pozostałych pacjentów nie było konieczne dostosowanie dawki cyklosporyny. Dawka cyklosporyny była u tych pacjentów zmniejszona średnio o około 20%. Z powodu istnienia dużej zmienności indywidualnej w reakcji pacjenta, zaleca się dokładną kontrolę stężenia cyklosporyny po rozpoczęciu leczenia karwedylolem i ewentualne dostosowanie dawki cyklosporyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak odpowiednich doświadczeń w stosowaniu karwedylolu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka / płodu, przebieg porodu i rozwój noworodka. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane.

Karwedylolu nie należy stosować u kobiet w ciąży z wyjątkiem sytuacji, gdy korzyści dla kobiety są większe niż potencjalne zagrożenie dla płodu.

Embriotoksyczność obserwowano u królików tylko po dużych dawkach, brak danych dotyczących podobnego działania u ludzi.

Leki beta-adrenolityczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może spowodować wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, poród niewczesny lub przedwczesny. Karwedylol i inne leki beta-adrenolityczne przenikają przez barierę łożyska i mogą powodować u płodu i noworodka objawy takie jak: niedociśnienie, bradykardię, zaburzenia oddychania, hipoglikemię i hipotermię. Brak jest jakichkolwiek doniesień o działaniu teratogennym karwedylolu u zwierząt.

Badania na zwierzętach wykazały, że karwedylol lub jego metabolity przenikają do mleka samicy w okresie laktacji. Nie wiadomo jednak czy karwedylol przenika do mleka kobiecego. Dlatego nie należy karmić piersią podczas stosowania karwedylolu..

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Brak badań wpływu karwedylolu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania urządzeń mechanicznych. Jednak, szczególnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, objawiające się zawrotami głowy, omdleniem. Pacjenci, którzy odczuwają zawroty głowy nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać maszyn w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

<u>Działania niepożądane odnotowane w trakcie badań klinicznych karwedylolu</u>

Działania niepożądane podano poniżej z uwzględnieniem poszczególnych układów i narządów, z następującą częstością: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/ 1000), bardzo rzadko (<1/10 000, w tym pojedyncze przypadki), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Ryzyko wystąpienia większości działań niepożądanych związanych z karwedylolem jest podobne we wszystkich wskazaniach. Wyjątki opisane są w podrozdziale "Opis wybranych działań niepożądanych".

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: Zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: niedokrwistość

Rzadko: małopłytkowość

Bardzo rzadko: leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: nadwrażliwość (reakcja alergiczna)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie masy ciała, hipercholesterolemia, pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia, hipoglikemia) u pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, obniżenie nastroju

Niezbyt często: zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy, ból głowy

Niezbyt często: stan przedomdleniowy, omdlenie, parastezje

Zaburzenia oka

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

Zaburzenia serca

Bardzo często: niewydolność serca

Często: bradykardia, obrzęk, hiperwolemia, nadmiar płynów

Niezbyt często: blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: Niedociśnienie tętnicze

Często: niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia krążenia obwodowego (zimne kończyny, choroby naczyń obwodowych, nasilenie chromania przestankowego i zespół Raynaud'a)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność, obrzęk płuc, astma u predysponowanych pacjentów

Rzadko: niedrożność nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginowej (AspAT) oraz gammaglutamylotransferazy (GGT)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiany skóry łuszczycowe i o typie liszaja płaskiego), łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból kończyn

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek u pacjentów z uogólnioną chorobą naczyń i (lub) w przebiegu niewydolności nerek, zaburzenia w oddawaniu moczu

Bardzo rzadko: nietrzymanie moczu u kobiet

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: osłabienie (zmęczenie)

Często: ból

Opis wybranych działań niepożądanych

Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy i osłabienie są zwykle łagodne i są bardziej prawdopodobne na początku leczenia.

U chorych z zastoinową niewydolnością serca, nasilenie niewydolności serca i retencji płynów mogą wystąpić podczas zwiększania dawki karwedylolu (patrz punkt: „4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

Niewydolność serca jest często zgłaszanym działaniem niepożądanym u pacjentów otrzymujących placebo jak i leczonych karwedylolem (14,5% i 15,4%, odpowiednio, u pacjentów z dysfunkcją lewej komory po zawale serca).

Przemijające pogorszenie czynności nerek zaobserwowano w trakcie leczenia karwedylolem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z niskim ciśnieniem krwi, chorobą niedokrwienną serca i uogólnioną chorobą naczyniową i (lub) w przebiegu niewydolności nerek (patrz punkt: „4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

Leki blokujące receptory adrenergiczne typu beta mogą powodować ujawnienie cukrzycy utajonej, nasilenie objawów cukrzycy oraz pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi.

Karwedylol może powodować nietrzymanie moczu u kobiet, które ustępuje po odstawieniu produkty.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić: ciężkie niedociśnienie tętnicze, bradykardię, niewydolność serca, wstrząs kardiogenny i zatrzymanie akcji serca. Mogą również wystąpić zaburzenia oddychania, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i drgawki.

Leczenie

Oprócz ogólnego leczenia podtrzymującego, należy monitorować parametry życiowe i w razie konieczności je wyrównywać na oddziale intensywnej opieki medycznej.

Jeżeli wystąpiła bradykardia należy zastosować dożylnie atropinę w dawce od 0,5 mg do 2 mg i (lub) glukagon w dawce 1 do 10 mg dożylnie w celu podtrzymania czynności układu sercowo – naczyniowego lub leki sympatykomimetyczne (dobutamina, izoprenalina). W przypadku ciężkiej hipotonii należy zwiększyć objętość krwi krążącej podając w wlewie dożylnym 0,9 % roztwór chlorku sodu. W celu uzyskania dodatniego działania inotropowego należy rozważyć podanie inhibitorów fosfodiesterazy (PDE).

Dodatkowo można podać dożylnie norepinefrynę w dawce 5 do 10 µg i powtórzyć podanie po skontrolowaniu ciśnienia krwi, lub podać norepinefrynę w dawce 5 µg/min we wlewie dożylnym.

Jeśli występuje bradykardia nie reagująca na leczenie, należy zastosować stymulator serca.

W przypadku skurczu oskrzeli należy podać pacjentowi leki beta-sympatykomimetyczne (wziewnie lub dożylnie) lub aminofilinę dożylnie w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub wlewie. W przypadku wystąpienia drgawek zalecane jest podanie diazepamu lub klonazepamu, w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

W przypadku ciężkiego przedawkowania, gdy pacjent jest we wstrząsie, leczenie podtrzymujące należy kontynuować wystarczająco długo, ponieważ wydalanie i redystrybucja karwedylolu mogą zachodzić wolniej niż normalnie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki blokujące receptory adrenergiczne typu alfa i beta.

Kod ATC: C 07A G02.

Karwedylol jest nieselektywnym lekiem blokującym receptory adrenergiczne typu beta (beta-1 i beta-2), działa również umiarkowanie hamująco na receptory adrenergiczne typy alfa-1. Obniża ciśnienie krwi, rozszerzając naczynia krwionośne w wyniku hamującego działania na receptory adrenergiczne typu alfa-1.

Lek zmniejsza opór naczyń obwodowych poprzez zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron. Aktywność reninowa osocza ulega znacznemu zmniejszeniu.

Karwedylol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i podobnie jak propranolol, działa stabilizująco na błony komórkowe.

Karwedylol jest racemiczną mieszaniną dwóch stereoizomerów. Izomer S(-) odpowiada za blokowanie receptorów beta-adrenergicznych, natomiast obydwa enancjomery - S(-) i R(+) wykazują taką samą aktywność hamującą na receptory adrenergiczne typu alfa-1.

Karwedylol jest potencjalnym przeciwutleniaczem, usuwa reaktywne rodniki tlenu. Wykazuje też właściwości przeciwproliferacyjne.

Właściwości karwedylolu i jego metabolitów badane były *in vitro* i *in vivo* u zwierząt oraz *in vitro* na różnych typach komórek ludzkich. Badania kliniczne wykazały równowagę pomiędzy działaniem rozszerzającym naczynia i działaniem beta-adrenolitycznym i dostarczyły następujących wniosków:

U pacjentów z nadciśnieniem nie występuje wzrost całkowitego oporu obwodowego, który obserwuje się w przypadku leków adrenolitycznych działających wyłącznie na receptory typu beta. Częstość akcji serca ulega nieznacznemu zmniejszeniu. Nie zmienia się przepływ krwi przez nerki i czynność nerek. Również obwodowy przepływ krwi jest prawidłowy, dlatego objaw „zimnych kończyn", często występujący po innych lekach beta-adrenolitycznych, po karwedylolu pojawia się bardzo rzadko.

U pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, karwedylol działał przeciwdławicowo. Badania farmakodynamiczne wykazały, że karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następcze serca.

U pacjentów z niewydolnością lewokomorową i przewlekłą niewydolnością krążenia karwedylol poprawiał wskaźniki hemodynamiczne serca, zwiększał frakcję wyrzutową i zmniejszał wymiary lewej komory.

Karwedylol nie działa na profil lipidowy osocza i na stężenie elektrolitów we krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dostępność biologiczna karwedylolu u ludzi wynosi średnio od 25% do 30% dla izomeru R i 15% dla izomeru S. Po podaniu doustnym stężenie maksymalne w osoczu występuje po 1 godzinie. Występuje zależność liniowa między wielkością dawki i stężeniem w osoczu. Obecność pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną, ani na maksymalne stężenie w osoczu, chociaż czas, po którym jest ono osiągane ulega wydłużeniu. Karwedylol jest związkiem lipofilnym. Stopień wiązania z białkami wynosi około 98% do 99%. Objętość względna dystrybucji wynosi 2 l/kg mc. i jest większa u pacjentów z niewydolnością wątroby. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi około 60 % do 75 %; krążenie jelitowo-wątrobowe substancji macierzystej przebadano u zwierząt.

Jedną z ważniejszych faz przemian jest intensywny metabolizm z tworzeniem glukuronianów. W wyniku procesów demetylacji i hydroksylacji pierścienia fenolowego powstają 3 metabolity, wykazujące aktywność beta-adrenolityczną.

Średni okres półtrwania eliminacji wynosi od 6 do 10 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 590 ml/min. Wydalanie odbywa się dwoma drogami. Główną drogą jest wydalanie w kale, w mniejszej części lek wydalany jest w moczu w postaci różnych metabolitów.

Farmakokinetyka karwedylolu jest zależna od wieku; stężenia karwedylolu u pacjentów w wieku podeszłym są o około 50 % większe niż u osób młodszych. W badaniu pacjentów z niewydolnością wątroby, dostępność biologiczna była 4-krotnie większa, a stężenie maksymalne w osoczu 5-krotnie większe niż u osób zdrowych. Ponieważ karwedylol wydalany jest głównie w kale, nie występuje znacząca kumulacja leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dostępność biologiczna zwiększa się aż do 80%, z powodu zmniejszonego efektu pierwszego przejścia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono istotnych danych poza podanymi w pkt. „4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację”.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, hydroksypropyloceluloza, skrobia kukurydziana, magnezu stearynian, krzemu dwutlenek koloidalny, talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.

30 szt. – 2 blistry po 15 szt.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53; 00-113 Warszawa

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

10169

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

02.02.2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.07.2010/