

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Karwedilol EGIS, 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 25 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).

Jedna tabletka zawiera 71,30 mg laktozy jednowodnej i 10,0 mg sacharozy.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe tabletki bez zapachu, okrągłe, płaskie, o ściętych ukośnie brzegach z oznaczeniem „E 343” z jednej strony i linią podziału z drugiej strony. Linia podziału jest biała.

Linia podziału na tabletkce tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne.

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.

Leczenie wspomagające umiarkowanej do ciężkiej stabilnej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nadciśnienie tętnicze samoistne

Produkt leczniczy Karwedilol EGIS może być stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, zwłaszcza z tiazydowymi lekami moczopędnymi. Zaleca się dawkowanie raz na dobę, jednak zalecana maksymalna dawka pojedyncza wynosi 25 mg, a zalecana maksymalna dawka dobową 50 mg.

Dorośli:

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie leczenie kontynuowane jest dawką 25 mg na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększać stopniowo w odstępach co najmniej dwutygodniowych.

Osoby w podeszłym wieku:

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

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat:

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności karwedylolu u dzieci i młodzieży.

Przewlekła stabilna dławica piersiowa

Dorośli:

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez dwa dni. Następnie leczenie kontynuowane jest dawką 25 mg dwa razy na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększać stopniowo w odstępach co najmniej dwutygodniowych. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg w dawkach podzielonych (dwa razy na dobę).

Osoby w podeszłym wieku:

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez dwa dni. Następnie leczenie kontynuowane jest dawką 25 mg dwa razy na dobę, co odpowiada maksymalnej zalecanej dawce dobowej.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat:

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności karwedylolu u dzieci i młodzieży.

Niewydolność serca

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

Dorośli:

Dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. Jeżeli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, można ją zwiększać w odstępach co najmniej dwutygodniowych, najpierw do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę, następnie do 12,5 mg dwa razy na dobę i ostatecznie do 25 mg dwa razy na dobę. Zaleca się zwiększanie dawki do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta.

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

Przemijające nasilenie objawów niewydolności serca może występować na początku leczenia lub w wyniku zwiększenia dawki, zwłaszcza u pacjentów z ciężką niewydolnością serca i (lub) leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych. Nie wymaga to zwykle przerwania leczenia, nie należy jednak zwiększać dawki. Pacjenci powinni pozostawać pod obserwacją lekarza/lekarza kardiologa po rozpoczęciu

leczenia lub podczas zwiększania dawki. Przed każdym zwiększeniem dawki należy zbadać pacjenta, aby wykluczyć ewentualne objawy nasilenia niewydolności serca lub nadmiernego rozszerzenia naczyń krwionośnych (należy ocenić m.in. czynność nerek, masę ciała, ciśnienie tętnicze, częstość i miarowość akcji serca). W przypadku nasilenia niewydolności serca lub zatrzymania płynów należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego, natomiast do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta nie należy zwiększać dawki karwedylolu. Jeżeli wystąpi bradykardia lub w przypadku wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, należy najpierw oznaczyć stężenie digoksyny. Czasami może być konieczne zmniejszenie dawki karwedylolu lub czasowe przerwanie leczenia. Jednak nawet w tych przypadkach często można później z powodzeniem kontynuować zwiększanie dawki karwedylolu.

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

Niewydolność nerek

Na podstawie parametrów farmakokinetycznych nie stwierdzono konieczności dostosowania dawki karwedylolu.

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby

Może być konieczne dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat):

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności karwedylolu u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku:

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

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

- Niewydolność serca klasy IV według klasyfikacji NYHA, wymagająca dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim.
- Przewlekła obturacyjna choroba płuc ze zwężeniem oskrzeli (patrz punkt 4.4).
- Klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby.
- Astma oskrzelowa.
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia.
- Ciężka bradykardia (poniżej 50 skurczów serca na minutę).
- Wstrząs kardiogeny.
- Zespół chorego węzła zatokowego (w tym blok zatokowo-predsionkowy).
- Ciężkie niedociśnienie (skurczowe ciśnienie tętnicze mniejsze niż 85 mm Hg).

- Kwasica metaboliczna.
- Dławica piersiowa typu Prinzmetal.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy.
- Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych.
- Jednoczesne dożylne stosowanie werapamilu lub diltiazemu (patrz punkt 4.5).
- Nadwrażliwość na karwedylol lub którąkolwiek substancją pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia, które należy uwzględnić zwłaszcza w odniesieniu do pacjentów z niewydolnością serca.

Karwedylol należy podawać głównie w uzupełnieniu leczenia lekami moczopędnymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE), glikozydami naparstnicy i (lub) lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne. Warunkiem rozpoczęcia leczenia jest stabilny stan pacjenta uzyskany podczas standardowego leczenia trwającego co najmniej 4 tygodnie. Należy wyrównać stan pacjentów niestabilnych. Pacjentów z ciężką niewydolnością serca, niedoborem soli i płynów, w podeszłym wieku lub z niskim wyjściowym ciśnieniem tętniczym należy obserwować przez około dwie godziny po podaniu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia. W przypadku wystąpienia niedociśnienia spowodowanego nadmiernym rozszerzeniem naczyń krwionośnych należy początkowo zmniejszyć dawkę leku moczopędnego. Jeżeli objawy utrzymują się, można zmniejszyć dawkę inhibitora ACE. Jeżeli jest to konieczne można następnie zmniejszyć dawkę karwedylolu lub czasowo przerwać leczenie. Dawki karwedylolu nie należy ponownie zwiększać, dopóki objawy wynikające z nasilenia niewydolności serca lub rozszerzenia naczyń krwionośnych nie będą odpowiednio kontrolowane.

U pacjentów z niewydolnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe < 100 mm Hg), chorobą niedokrwienną serca oraz uogólnioną miażdżycą i (lub) występującymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek obserwowano przemijające pogorszenie czynności nerek podczas leczenia karwedylem. U pacjentów z niewydolnością serca, u których występują powyższe czynniki ryzyka, należy monitorować czynność nerek podczas zwiększania dawki karwedylolu. Jeżeli wystąpi znaczące pogorszenie czynności nerek, dawkę karwedylolu należy zmniejszyć lub należy przerwać leczenie.

Podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu i glikozydów naparstnicy należy brać pod uwagę, że zarówno naparstnica jak i karwedylol wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.5).

Inne ostrzeżenia dotyczące karwedylolu i ogólnie beta-adrenolityków.

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, nie stosujących doustnych lub wziewnych preparatów, nie należy stosować karwedylolu, chyba że spodziewane korzyści są większe od potencjalnego ryzyka. 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 zwężenia oskrzeli podczas leczenia.

Karwedylol może maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe ostrej hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca, stosowanie karwedylolu może zaburzyć kontrolę stężenia glukozy we krwi. Z tego powodu należy ściśle

monitorować pacjentów z cukrzycą leczonych karwedylolom, co oznacza regularne oznaczanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie, w razie potrzeby, dawki leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.5).

Karwedylol może maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe nadczynności tarczycy.

Karwedylol może powodować bradykardię. W przypadku zmniejszenia częstości tętna poniżej 55 uderzeń na minutę i wystąpienia objawów bradykardii, należy zmniejszyć dawkę karwedylolu.

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, zwłaszcza amiodaronu. Należy unikać jednoczesnego dożylnego stosowania (patrz punkt 4.5).

Cymetydynę można stosować jednocześnie tylko zachowując szczególną ostrożność z powodu ryzyka nasilenia działania karwedylolu (patrz punkt 4.5).

Pacjenci używający soczewek kontaktowych powinni być ostrzeżeni o ryzyku zmniejszonego wydzielania łez.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania karwedylolu u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz u pacjentów w trakcie leczenia odczulającego, ponieważ beta-adrenolityki mogą zarówno zwiększać wrażliwość na alergen, jak nasilać reakcje anafilaktyczne. Beta-adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów z łuszczycą, ze względu na możliwość zaostrzenia reakcji skórnych.

Ponieważ karwedylol jest beta-adrenolitykiem o właściwościach naczyniorozszerzających, nasilenie chorób naczyń obwodowych jest mniej prawdopodobne niż podczas stosowania klasycznych beta-adrenolityków. Jednakże, jak do tej pory, doświadczenie dotyczące tej grupy pacjentów jest niewielkie. Podobnie doświadczenie występuje w odniesieniu do pacjentów z zespołem Raynauda, u których może jednakże dojść do nasilenia objawów.

Podczas rozpoczynania leczenia należy ściśle obserwować pacjentów z powolnym metabolizmem debryzochiny (patrz punkt 5.2).

Z powodu niewystarczającego doświadczenia klinicznego, nie należy stosować karwedylolu u pacjentów z chwiejnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym, niedociśnieniem ortostatycznym, ostrą chorobą zapalną serca, istotnym hemodynamicznym zwężeniem zastawek serca lub drogi odpływu, schyłkowym stadium chorób tętnic obwodowych oraz u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistą receptora α_1 -adrenergicznego lub agonistą receptora α_2 -adrenergicznego.

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

Beta-adrenolityki zmniejszają ryzyko występowania zaburzeń rytmu serca podczas znieczulenia ogólnego, jednak mogą również zwiększać ryzyko niedociśnienia. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas stosowania niektórych preparatów do znieczulenia ogólnego. Nowsze badania sugerują jednak korzystne działanie beta-adrenolityków w zapobieganiu zaburzeniom dotyczącym serca w okresie okołoperacyjnym oraz w zmniejszeniu częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych.

Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, karwedylolu nie należy odstawiać nagle. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Karwedylol należy odstawiać stopniowo w ciągu dwóch tygodni, np. zmniejszając dawkę dobową o połowę, co trzy dni. W razie konieczności można jednocześnie rozpocząć inne leczenie, aby zapobiec zaostrzeniu objawów dławicy piersiowej.

Każda tabletka zawiera 71,30 mg laktozy i 10,0 mg sacharozy. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją fruktozy, galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp), niedoborem sacharazy-izomaltazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwaritmiczne. U pacjentów przyjmujących karwedylol i (doustnie) diltiazem, werapamil i (lub) amiodaron obserwowano pojedyncze przypadki zaburzeń przewodzenia, rzadko z zaburzeniami hemodynamiki. Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków należy ściśle monitorować zapis EKG i ciśnienie tętnicze podczas jednoczesnego stosowania antagonistów kanału wapniowego, takich jak werapamil lub diltiazem, z powodu zwiększonego ryzyka zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub niewydolności serca (działanie synergistyczne). Ścisły nadzór jest wymagany również w przypadku jednoczesnego stosowania karwedylolu oraz leków przeciwaritmicznych klasy I lub amiodaronu (podawanego doustnie). Opisywano bradykardię, zatrzymanie akcji serca i migotanie komór wkrótce po rozpoczęciu leczenia beta-adrenolitykiem u pacjentów otrzymujących amiodaron. Istnieje ryzyko niewydolności serca w przypadku jednoczesnego dożylnego podawania leków przeciwaritmicznych klasy Ia lub Ic.

Jednoczesne leczenie rezerpiną, guanetydyną, metylodopą, guanfacyną oraz inhibitorami monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B) może spowodować dodatkowe zmniejszenie częstości pracy serca. Zalecane jest monitorowanie parametrów podstawowych czynności życiowych.

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

Azotany. Nasilone działanie hipotensyjne.

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

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

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

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina. Działanie insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych zmniejszające stężenie glukozy może być nasilone. Objawy hipoglikemii mogą być maskowane. U pacjentów z cukrzycą konieczne jest regularne oznaczanie stężenia glukozy we krwi.

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

Anestetyki wziewne. Podczas znieczulenia ogólnego należy zachować ostrożność z powodu możliwych interakcji między karwedylem i preparatami do znieczulenia ogólnego, które mogą spowodować ujemne działanie inotropowe i niedociśnienie.

NLPZ, estrogeny i kortykosteroidy. Działanie przeciwnadciśnieniowe karwedylolu jest osłabione z powodu zatrzymania wody i sodu.

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

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

Ergotamina. Nasilone działania naczyniozężające.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Karwedylol nie wykazywał działania teratogennego w badaniach reprodukcji u zwierząt, jednak dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży są niewystarczające (patrz 5.3).

Beta-adrenolityki zmniejszają perfuzję łożyska, co może prowadzić do wewnątrzmacicznej śmierci płodu oraz porodu niewczesnego lub przedwczesnego. Ponadto u płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (zwłaszcza hipoglikemia, bradykardia, depresja oddechowa i hipotermia). Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań sercowych i płucnych u noworodka w okresie poporodowym. Karwedylol można stosować u kobiet w ciąży tylko, jeśli potencjalne korzyści dla matki są większe niż ewentualne zagrożenie dla płodu lub noworodka.

Leczenie należy przerwać 2 do 3 dni przed spodziewanym terminem porodu. Jeżeli nie jest to możliwe należy monitorować noworodka przez pierwsze 2 do 3 dni życia.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy wykazuje niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U niektórych osób może wystąpić osłabienie uwagi, zwłaszcza na początku leczenia i podczas dostosowywania dawki.

4.8 Działania niepożądane

W celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych użyto następującej terminologii:

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 ($<1/10000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane występują głównie na początku leczenia.

Działania niepożądane u pacjentów z niewydolnością serca opisywane w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane wymienione poniżej występowały u pacjentów z niewydolnością serca podczas badań klinicznych, a nie występowały tak często u pacjentów otrzymujących placebo.

Zaburzenia serca

Często: bradykardia, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie, obrzęk (w tym uogólniony, obwodowy, ortostatyczny i okolicy narządów płciowych, obrzęk nóg, hiperwoleミア i nadmiar płynów).

Niezbyt często: omdlenie (w tym stan przedomdleniowy), blok przedsionkowo-komorowy i nasilenie niewydolności serca podczas stopniowego zwiększania dawki leku.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: małopłytkowość.

Bardzo rzadko: leukopenia.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy*, ból głowy* (zazwyczaj o łagodnym nasileniu), osłabienie (w tym zmęczenie).

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, biegunka i wymioty.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek u pacjentów z uogólnioną chorobą naczyń i (lub) osłabioną czynnością nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie masy ciała, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipoglikemia i pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi (u pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą) (patrz punkt 4.4).

* Występują zwłaszcza na początku leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych nie jest zależna od dawki, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia, bradykardii i nasilenia niewydolności serca.

Kurczliwość mięśnia sercowego może być osłabiona w okresie zwiększania dawki, jednak działanie to występuje rzadko.

Działania niepożądane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dławicą piersiową opisane w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dławicą piersiową są podobne do działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z niewydolnością serca. Jednak częstość występowania działań niepożądanych jest mniejsza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dławicą piersiową.

Zaburzenia serca

Często: bradykardia*, niedociśnienie ortostatyczne*.

Niezbyt często: omdlenie*, zaburzenia krążenia obwodowego (ziębnięcie kończyn, choroba naczyń obwodowych, zaostrzenie chromania przestankowego i objawu Raynauda). Blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa (w tym ból w klatce piersiowej), objawy niewydolności serca i obrzęk obwodowy.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności ALAT, AspAT i GGTP, małopłytkowość, leukopenia.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy*, ból głowy* i zmęczenie*.

Niezbyt często: parestezje.

Zaburzenia oka

Często: zmniejszona wydzielanie łez (zwłaszcza u pacjentów noszących soczewki kontaktowe), podrażnienie oka.

Niezbyt często: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia układu oddechowego

Często: astma oskrzelowa i duszność u podatnych pacjentów.

Rzadko: niedrożność nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, bóle brzucha, biegunka.

Niezbyt często: zaparcie i wymioty.

Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zaburzenia oddawania moczu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiany o typie liszaja płaskiego, nasilone pocenie się). Mogą pojawić się zmiany łuszczykowe na skórze lub też wcześniej występująca łuszczyca może ulec nasileniu.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból kończyn.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Pojedyncze przypadki reakcji alergicznych.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: impotencja.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: zaburzenia snu, depresja, omamy, splątanie.

Bardzo rzadko: psychozy.

* Występują zwłaszcza na początku leczenia.

Zwłaszcza niewybiórcze beta-adrenolityki mogą również powodować ujawnienie się cukrzycy utajonej, nasilenie istniejącej cukrzycy oraz zaburzenia kontroli stężenia glukozy we krwi. Również podczas leczenia karwedylem mogą wystąpić niewielkie zaburzenia gospodarki węglowodanowej, ale nie jest to działanie częste.

Częstość występowania działań niepożądanych nie jest zależna od dawki, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia, bradykardii i nasilenia niewydolności serca.

4.9 Przedawkowanie

Objawy. Przedawkowanie może powodować ciężkie niedociśnienie tętnicze, bradykardię, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny i zatrzymanie akcji serca.

Mogą również wystąpić zaburzenia oddychania, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i drgawki.

Leczenie. Oprócz standardowego postępowania, należy monitorować parametry życiowe i w razie konieczności je wyrównywać na oddziale intensywnej opieki medycznej. Można zastosować następujące metody leczenia podtrzymującego:

Atropina: 0,5 mg - 2 mg dożylnie (leczenie ciężkiej bradykardii).

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

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

Jeżeli dominującym objawem przedawkowania jest rozszerzenie naczyń obwodowych, pacjentowi należy podać noradrenalinę lub etylefrynę i monitorowany układ sercowo - naczyniowy.

W przypadku bradykardii odpornej na leczenie, należy zastosować stymulator serca. W celu zniesienia skurczu oskrzeli pacjentowi należy podać beta-adrenomimetyki (wziwnie lub dożylnie, jeżeli podanie wziewne nie jest wystarczająco skuteczne) lub teofilinę dożylnie. Jeżeli występują drgawki, należy podać diazepam w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

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

Ważne! W przypadku znacznego przedawkowania, gdy pacjent jest we wstrząsie, leczenie podtrzymujące należy kontynuować wystarczająco długo, ponieważ wydalanie i redystrybucja karwedylolu mogą zachodzić wolniej niż normalnie. Okres leczenia odtruwającego zależy od stopnia przedawkowania; leczenie podtrzymujące należy kontynuować do ustabilizowania się stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: alfa- i beta-adrenolityki

Kod ATC: C 07 AG 02

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

Karwedylol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ISA). Podobnie jak propranolol, karwedylol działa stabilizująco na błonę komórkową.

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

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

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

W długotrwałym leczeniu pacjentów z dławicą piersiową karwedylol wykazywał działanie przeciwniedokrwienne i zmniejszał nasilenie bólu. Badania hemodynamiczne wykazały, że karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następne komór serca. U pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory lub zastoinową niewydolnością serca karwedylol wykazuje korzystny wpływ na hemodynamikę oraz frakcję wyrzutową i wymiary lewej komory.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Opis ogólny. Całkowita biodostępność karwedylolu podawanego doustnie wynosi około 25%. Maksymalne stężenia w osoczu krwi występują po około 1 godzinie od podania leku. Zależność pomiędzy dawką a stężeniem w osoczu ma charakter liniowy. U pacjentów z powolną hydroksylacją debryzochiny stężenia karwedylolu w osoczu są 2-3-krotnie większe w porównaniu do pacjentów z szybkim metabolizmem debryzochiny. Pokarm nie wpływa na biodostępność leku, jednak czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu jest wydłużony. Karwedylol jest związkiem o dużej lipofilności. Około 98 do 99% karwedylolu wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi około 2 l/kg. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi około 60 do 75%.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji karwedylolu wynosi 6 do 10 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 590 ml/min. Wydalanie odbywa się głównie z żółcią. Zasadniczą drogą eliminacji jest wydalanie z kałem. Nieznaczna część leku wydalana jest przez nerki w postaci metabolitów.

Stwierdzono, że karwedylol jest w znacznym stopniu metabolizowany do różnych metabolitów, które są wydalone głównie z żółcią. Karwedylol jest metabolizowany w wątrobie głównie przez utlenianie pierścienia aromatycznego i sprzęganie z kwasem glukuronowym. Demetylacja i hydroksylacja w pierścieniu fenolowym prowadzi do powstania trzech czynnych metabolitów wykazujących działanie beta-adrenolityczne. W porównaniu z karwedylem, metabolity wykazują słabe działanie rozszerzające naczynia. Na podstawie badań przedklinicznych stwierdzono, że metabolit 4'-hydroksyfenolowy wykazuje 13-krotnie silniejsze działanie beta-adrenolityczne niż karwedylol. Jednak stężenie tego metabolitu u ludzi jest około 10-krotnie mniejsze od stężenia karwedylolu. Dwa spośród hydroksykarbazolowych metabolitów karwedylolu są silnymi przeciwutleniaczami, 30- do 80-krotnie silniejszymi od karwedylolu.

Właściwości preparatu u pacjenta

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Karwedylol nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Krospowidon
Sacharoza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon K-25
Magnezu stearynian

6.2 Niegodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA (Poliamid)/Al/PVC//Al, zawierające po 10 sztuk w kartonowym pudełku.

Opakowanie jednostkowe zawiera 30 (3 blistry) lub 60 tabletek (6 blistrów).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC
1106 Budapeszt, Keresztúri út 30-38
Węgry

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.08.2011