

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KARVIDIL 6,25 mg tabletki

KARVIDIL 12,5 mg tabletki

KARVIDIL 25 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 6,25 mg, 12,5 mg lub 25 mg karwedylolu.

Substancja(-e) pomocnicza(-e): każda tabletka zawiera odpowiednio 50,0 mg, 100,0 mg i 200,0 mg jednowodnej laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki 6,25 mg – okrągłe, dwuwypukłe tabletki z rowkiem podziału na jednej stronie, żółtawe z ciemnożółtymi plamkami.

Tabletki 12,5 mg – okrągłe, dwuwypukłe tabletki z rowkiem podziału na jednej stronie, różowe z ciemnoróżowymi plamkami.

Tabletki 25 mg – białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki z rowkiem podziału na jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Samoistnie nadciśnienie tętnicze
- Przewlekła, stabilna dławica piersiowa. KARVIDIL jest wskazany w zapobiegawczym leczeniu przewlekłej, stabilnej dławicy piersiowej.
- Objawowa, przewlekła niewydolność serca. KARVIDIL jest wskazany w leczeniu stabilnej postaci lekkiej, umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej niewydolności serca jako lek wspomagający leczenie standardowe, np. lekami moczopędnymi, digoksyną i inhibitorami ACE u pacjentów z prawidłową objętością wewnątrznaczyniową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Doustnie.

KARVIDIL tabletki należy przyjmować podczas posiłku.

Samoistnie nadciśnienie

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz na dobę. Dawkę zwiększa się po 2 dniach do zalecanej dawki 25 mg podawanej raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększać w odstępach wynoszących co najmniej 2 tygodnie do maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 50 mg, podawanej raz na dobę lub w dawkach podzielonych.

Osoby w wieku podeszłym

W przypadku osób w wieku podeszłym dawka 12,5 mg zapewnia w niektórych przypadkach 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.

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę. Dawkę zwiększa się po 2 dniach do zalecanej dawki 25 mg podawanej dwa razy na dobę.

Zgodnie z danymi z piśmiennictwa w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej zaleca się stosowanie dawki 50 mg karwedylolu dwa razy na dobę.

Objawowa, przewlekła niewydolność serca

Leczenie preparatem KARVIDIL należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych pod nadzorem lekarza i poprzedzić dokładną oceną stanu klinicznego pacjenta.

Dawkę należy zwiększać zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem.

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 zdekompensowanej lub niestabilnej przewlekłej niewydolności serca.

U chorych leczonych lekami moczopędnymi i (lub) digoksyną i (lub) inhibitorami ACE, dawkowanie tych leków należy ustalić przed rozpoczęciem podawania preparatu KARVIDIL.

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. Zaleca się zwiększenie dawki do największej tolerowanej przez pacjenta.

Zalecana dawka maksymalna u wszystkich pacjentów z ciężką niewydolnością serca, a także u pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością serca, ważących mniej niż 85 kg,

wynosi 25 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością serca, ważących ponad 85 kg, zalecana dawka maksymalna wynosi 50 mg dwa razy na dobę. U osób z ciśnieniem skurczowym < 100 mm Hg podczas zwiększania dawki preparatu KARVIDIL może nastąpić pogorszenie czynności nerek i (lub) serca. Z tego powodu przed każdym zwiększeniem dawki należy u tych pacjentów skontrolować 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 preparatem KARVIDIL. W takiej sytuacji dawki preparatu KARVIDIL nie należy zwiększać do chwili stabilizacji objawów nasilenia niewydolności serca lub rozszerzenia naczyń krwionośnych.

W przypadku przerwania leczenia preparatem KARVIDIL 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.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby dawkę preparatu KARVIDIL należy zmniejszyć. Stosowanie preparatu KARVIDIL jest przeciwwskazane u osób z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek

U osób z nadciśnieniem tętniczym skurczowym > 100 mm Hg nie jest konieczne dostosowanie dawki leku.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania karwedylolu u dzieci w wieku < 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na karwedylol i (lub) którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niestabilna lub zdekompensowana niewydolność serca.

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

Obturacyjna choroba dróg oddechowych.

Wywiad wskazujący na występowanie astmy (zgłoszono dwa zgony) lub skurczu oskrzeli.

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

Wstrząs kardiogeny.

Ciężka bradykardia (< 50 uderzeń na minutę).

Zespół chorej zatoki (w tym blok zatokowo-przedsionkowy).

Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (z wyjątkiem pacjentów z wszczepionym na stałe stymulatorem serca).

Guz chromochłonny (z wyjątkiem pacjentów skutecznie leczonych alfa-adrenolitykami).

Niewydolność wątroby.

Kwasica metaboliczna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Przewlekła niewydolność serca

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca konieczne jest monitorowanie stanu klinicznego po upływie 2-3 godzin od włączenia leczenia, jak również podczas każdego zwiększania dawki preparatu KARVIDIL. Konieczne jest również kontrolowanie czynności nerek przed zwiększaniem dawki leku.

W przypadku ostrej lub zdekompensowanej niewydolności serca zaleca się unikanie dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym.

Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego

Preparat KARVIDIL należy stosować ostrożnie u pacjentów ze spowolnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, szczególnie z blokiem przedsionkowo-komorowym I°.

Bradykardia

Karwedilol może wywoływać bradykardię. W przypadku pacjentów z czynnością serca poniżej 55 uderzeń/minutę należy zmniejszyć dawkę leku.

Stany skurczowe oskrzeli

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

Jednoczesne stosowanie glikozydów naparstnicy

Karwedilol należy stosować ostrożnie w połączeniu z glikozydami naparstnicy, ponieważ oba leki mogą spowalniać przewodzenie przedsionkowo-komorowe (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie blokerów kanałów wapniowych

Konieczne jest uważne monitorowanie EKG i ciśnienia krwi pacjentów otrzymujących jednoczesne leczenie blokerami kanałów wapniowych z grupy werapamilu lub diltiazemu albo innymi lekami przeciarytmicznymi (patrz punkt 4.5).

Dławica Prinzmetala

Środki nieselektywnie blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą wywoływać ból w klatce piersiowej u pacjentów cierpiących na dławicę Prinzmetala. Należy zachować ostrożność przy podawaniu karwedylolu pacjentom, u których podejrzewa się dławicę Prinzmetala.

Choroba naczyń obwodowych

Preparat KARVIDIL można stosować u pacjentów z chorobą naczyń obwodowych. Leki wyłącznie blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą wywoływać lub zaostrzać objawy niewydolności tętniczej. Jednak preparat KARVIDIL wykazuje również działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne, więc działanie to jest w dużej mierze równoważone.

Objaw Raynauda

Karwedilol należy stosować ostrożnie u pacjentów cierpiących na zaburzenia krążenia obwodowego pod postacią objawu Raynauda, ponieważ jego zastosowanie może powodować zaostrzenie objawów.

Cukrzyca

Preparat KARVIDIL należy stosować ostrożnie u pacjentów cierpiących na cukrzycę, ponieważ lek ten może maskować lub blokować wczesne objawy ostrej hipoglikemii. Z tego powodu konieczne jest regularne monitorowanie stężenia glukozy w surowicy krwi przy włączaniu leczenia preparatem KARVIDIL lub zwiększaniu dawki (patrz punkt 4.5).

Guz chromochłonny

U pacjentów z guzem chromochłonnym przed włączeniem jakiegokolwiek środka blokującego receptory beta-adrenergiczne należy rozpocząć leczenie środkiem blokującym receptory alfa-adrenergiczne.

Nadczynność tarczycy

Preparat KARVIDIL może maskować objawy nadczynności tarczycy.

Miastenia

Preparat KARVIDIL może tłumić objawy miastenii.

Łuszczyca

Preparat KARVIDIL należy stosować ostrożnie u pacjentów z łuszcycą (patrz punkt 4.8).

Znieczulenie i większy zabieg operacyjny

Podczas znieczulenia ogólnego należy zwracać uwagę na potencjalne synergistyczne działanie inotropowe ujemne oraz obniżające ciśnienie krwi preparatu KARVIDIL i leków znieczulających.

Jeżeli leczenie preparatem KARVIDIL ma być kontynuowane w okresie okołoperacyjnym, należy zwrócić szczególną uwagę przy stosowaniu środków znieczulających o działaniu depresyjnym na mięsień sercowy, takich jak eter, cyklopropan i trichloroetyl.

Zespół odstawienia

Podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu blokujących receptory beta-adrenergiczne, podawania preparatu KARVIDIL nie należy przerywać nagle. W przypadku pacjentów cierpiących na dławicę piersiową zgłaszano ciężkie zaostrzenia dławicy i występowanie zawału mięśnia sercowego oraz komorowych zaburzeń rytmu. Zgłaszano też zaostrzenie objawów u pacjentów z nadczynnością tarczycy po nagłym przerwaniu leczenia środkiem blokującym receptory beta-adrenergiczne. W miarę możliwości podawanie preparatu KARVIDIL należy zmniejszać stopniowo przez 1 do 2 tygodni. W przypadku zaostrzenia dławicy piersiowej zaleca się, aby podawanie preparatu KARVIDIL natychmiast wznowić, przynajmniej czasowo. Dawkę należy zwiększać zgodnie w indywidualnym zapotrzebowaniu.

Nadwrażliwość

Należy uważać przy podawaniu preparatu KARVIDIL pacjentom z wywiadem wskazującym na ciężkie reakcje nadwrażliwości lub alergię, ponieważ beta-adrenolityki mogą zwiększać zarówno wrażliwość na alergen, jak i stopień ciężkości reakcji anafilaktycznych. Odpowiedź na wstrzyknięcie adrenaliny może być zmniejszona.

Soczewki kontaktowe

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

Laktoza

Tabletki preparatu KARVIDIL zawierają laktozę. 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

Przy stosowaniu beta-adrenolityków zgłaszano występowanie interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych.

Interakcje farmakokinetyczne

Digoksyna: Przy jednoczesnym stosowaniu digoksyny i karwedylolu stężenia digoksyny wzrastają o około 15%. Zarówno digoksyna, jak i karwedylol spowalniają przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Podczas rozpoczynania leczenia, zwiększania dawki i przerywania leczenia preparatem KARVIDIL zaleca się monitorowanie stężenia digoksyny w osoczu (patrz również punkt 4.4). Beta-adrenolityki mogą nasilać bradykardię spowodowaną przez digoksynę.

Cyklosporyna: Karwedylol może zwiększać stężenie cyklosporyny w osoczu. Z tego powodu należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny. Zaleca się monitorowanie stężeń cyklosporyny po włączeniu leczenia preparatem KARVIDIL.

Leki indukujące lub hamujące enzymy cytochromu P450: Metabolizm karwedylolu może być nasilony w przypadku jednoczesnego leczenia barbituranami i rifampicyną, co powoduje zmniejszenie działania preparatu KARVIDIL. Z drugiej strony cymetydyna, erytromycyna, fluwoksamina i hydralazyna zmniejszają metabolizm karwedylolu, w wyniku czego działanie preparatu KARVIDIL jest wzmożone.

Wodorotlenek glinu, cholestyramina: Przy jednoczesnym stosowaniu wchłanianie karwedylolu jest zwolnione.

Reakcje farmakodynamiczne

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina: Połączenie preparatu KARVIDIL i środków o działaniu hipoglikemizującym może nasilać działanie hipoglikemizujące i maskować lub tłumić objawy ostrzegawcze hipoglikemii, takie jak drżenie (patrz punkt 4.4).

Środki zmniejszające działanie katecholamin: Inhibitory MAO, rezerpina mogą powodować ciężką bradykardię i nasilać działanie hipotensyjne leku KARVIDIL.

Werapamil, diltiazem lub inne leki przeciwartmyczne (patrz punkt 4.4): Przy jednoczesnym stosowaniu preparatu KARVIDIL oraz blokerów kanału wapniowego z grupy werapamilu lub diltiazemu albo leków przeciwartmicznych I klasy obserwuje się ciężką bradykardię lub blok serca. Wstrzyknięcie werapamilu może spowodować wyraźną hipotensję i asystolię. Amiodaron zwiększa ryzyko komorowych zaburzeń rytmu.

Klonidyna: Przy podawaniu leku KARVIDIL jednocześnie z klonidyną należy monitorować ciśnienie krwi. Gdy jednoczesne leczenie z klonidyną ma być zakończone, preparat KARVIDIL należy wycofać najpierw, na kilka dni przed stopniowym zmniejszaniem dawki klonidyny.

Ergotamina, ergometryna: Jednoczesne stosowanie preparatu KARVIDIL i ergotaminy lub ergometryny zwiększa skurcz naczyń obwodowych.

Leki przeciwmalaryczne: leki przeciwmalaryczne zwiększają ryzyko bradykardii.

Leki sympatykomimetyczne: Karwedilol może zwiększać lub zmniejszać podnoszące ciśnienie krwi działanie adrenaliny (epinefryny). Przedłużone leczenie beta-adrenolitykami może zmniejszać działanie adrenaliny stosowanej podczas odczulania (patrz punkt 4.4).

Chlorpromazyna: Jednoczesne stosowanie środków blokujących receptory beta-adrenergiczne wraz z chlorpromazyną może zwiększać stężenia obydwu leków w osoczu.

Leki przeciwnadciśnieniowe: Karwedilol może nasilać działanie innych podawanych jednocześnie leków przeciwnadciśnieniowych i leków z niepożądanym działaniem obniżającym ciśnienie tętnicze, takich jak leki nasenne, przeciwłękowe lub alkohol.

Leki znieczulające: Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku znieczulenia, ze względu na potencjalne synergistyczne inotropowe ujemne i hipotensyjne działania karwedylolu i pewnych leków znieczulających (patrz punkt 4.4).

NLPZ i kortykosteroidy: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i kortykosteroidy znoszą hipotensyjne działanie karwedylolu.

Inhibitory ACE, leki moczopędne, blokery kanału wapniowego i alprostadil: Ze względu na możliwe nasilenie działania hipotensyjnego należy okresowo monitorować ciśnienie krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiedniego doświadczenia klinicznego w zakresie stosowania karwedylolu w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój po urodzeniu są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Nie jest znane potencjalne ryzyko dla ludzi.

Karwedylolu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Beta-adrenolityki zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może doprowadzić do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu oraz porodów niedojrzałych płodów i przedwczesnych. Dodatkowo u płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (szczególnie hipoglikemia i bradykardia). Istnieje podwyższone ryzyko powikłań sercowych i płucnych u noworodka w okresie pourodzeniowym. Badania na zwierzętach nie wykazały istotnych wykładników teratogenności karwedylolu (patrz również punkt 5.3).

Laktacja

Badania na zwierzętach wykazały, że karwedylol lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie wiadomo, czy karwedylol przenika do mleka ludzkiego. Z tego powodu nie zaleca się karmienia piersią podczas podawania karwedylolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podobnie jak w przypadku innych leków powodujących zmiany ciśnienia krwi, pacjentów przyjmujących preparat KARVIDIL należy ostrzec, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeżeli wystąpią u nich zawroty głowy lub podobne objawy. Dotyczy to szczególnie rozpoczynania leczenia lub zmiany dawki oraz stosowania leku wraz z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz konwencją MedDRA dotyczącą częstości:

Bardzo często ($>1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($<1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania działań niepożądanych nie zależy od dawki, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia i bradykardii.

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: niedokrwistość

Rzadko: małopłytkowość

Bardzo rzadko: leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: nadwrażliwość (reakcje alergiczne);

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: przyrost masy ciała, hipercholesterolemia, upośledzenie kontroli glikemii (hipoglikemia lub hiperglikemia) u pacjentów chorujących wcześniej na cukrzycę

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, obniżony nastrój

Niezbyt często: zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy*, ból głowy*
Niezbyst często: stan przedomdleniowy, omdlenie*, parestezje

Zaburzenia oka

Często: Zaburzenia widzenia, zmniejszone wytwarzanie łez (suchość oczu), podrażnienie oczu

Zaburzenia serca

Bardzo często: niewydolność serca
Często: bradykardia, obrzęk (w tym obrzęk uogólniony, obwodowy, zależny i obrzęk narządów płciowych, obrzęk nóg, stóp i kostek nóg), hiperwolemia, przewodnienie
Niezbyst często: dławica piersiowa, blok przedsionkowo-komorowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: obniżenie ciśnienia krwi
Często: hipotensja ortostatyczna, zaburzenia krążenia obwodowego (zimne dłonie i stopy, choroba naczyń obwodowych, zaostrzenie chromania przestankowego i objawu Raynauda)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Duszność, obrzęk płuc, astma u pacjentów predysponowanych
Rzadko: przekrwienie nosa, świsty, objawy grypopodobne

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha
Niezbyst często: zaparcia
Rzadko: uczucie suchości w ustach

Schorzenia wątrobowo-żółciowe

Bardzo rzadko: zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginowej (AST), gamma-glutamyl-transferazy (GGT)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyst często: Reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, nadmierne pocenie się, pokrzywka, świąd, zmiany przypominające liszaj płaski), łysienie
Może wystąpić zaostrzenie łuszczycy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból kończyn

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek u pacjentów z rozlaną chorobą naczyń i (lub) towarzyszącą niewydolnością nerek, zaburzenia oddawania moczu
Bardzo rzadko: nietrzymanie moczu u kobiet, ustępujące po przerwaniu przyjmowania leku

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyst często: zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: astenia (w tym zmęczenie)*
Często: ból

Badania dodatkowe

zmiany dotyczące badań czynnościowych wątroby; u pacjentów z niewydolnością serca możliwe niewielkie podwyższenie poziomu cholesterolu we krwi

Nieselektywne beta-adrenolityki szczególnie mogą powodować ujawnienie się utajonej cukrzycy, pogorszenie przebiegu już istniejącej cukrzycy, zahamowanie mechanizmów regulujących stężenie glukozy we krwi

* występują szczególnie na początku leczenia

Działania niepożądane u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca zgłaszane w badaniach klinicznych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: małopłytkowość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hiperglikemia (częsta u pacjentów chorujących wcześniej na cukrzycę), hipercholesterolemia, przyrost masy ciała

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia

Zaburzenia serca

Często: bradykardia, hiperwolemia

Niezbyt często: blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca

Rzadko: omdlenie

Zaburzenia naczyniowe

Często: hipotensja ortostatyczna, hipotensja

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, biegunka, wymioty

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek (u pacjentów z rozsianą chorobą naczyń i (lub) towarzyszącą niewydolnością nerek)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: obrzęk (w tym obrzęk uogólniony, obwodowy, ortostatyczny i obrzęk narządów płciowych, obrzęk nóg)

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca przy zwiększaniu dawki leku KARVIDIL może nastąpić zaostrzenie niewydolności serca i zastojów płynów (patrz punkt 4.4)

4.9 Przedawkowanie

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

Płukanie żołądka lub sprowokowanie wymiotów może być użyteczne w ciągu kilku pierwszych godzin po przyjęciu leku.

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 symulacji 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 szybkością 5 µg/min, regulowaną w zależności od wartości ciśnienia tętniczego. Skurcz oskrzeli można opanovać 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: C07AG02**

Karwedilol jest lekiem blokującym receptory alfa- i nieselektywnie blokującym receptory beta-adrenergiczne. Karwedilol wykazuje liczne działania, które sprawiają, że jest to użyteczny lek działający na układ krążenia.

Lek wykazuje przeważające działanie blokujące receptory beta-adrenolityczne. Karwedilol wykazuje podobne działanie blokujące receptory beta₁-adrenergiczne jak propranolol, ale silniejsze od labetalolu. Jednak jego działanie utrzymuje się dłużej niż wymienionych powyżej leków.

Właściwości naczyniorozszerzające leku wynikają przede wszystkim z blokowania receptorów alfa₁-adrenergicznych. Karwedilol powoduje zmniejszenie oporu obwodowego poprzez działanie naczyniorozszerzające. Działanie hipotensyjne karwedylolu jest równe działaniu metoprololu. Lek rozszerza zarówno tętnice, jak i żyły. Karwedilol obniża ciśnienie krwi w pozycji stojącej w większym stopniu niż ciśnienie krwi w pozycji leżącej na wznak, jednak hipotensja ortostatyczna powinna być mniejsza w przypadku karwedylolu niż przy labetalolu. Odruchowa tachykardia nie występuje z powodu blokowania receptorów beta-adrenergicznych.

Oprócz tego właściwości blokujące receptory α_1 -adrenergiczne kompensują skurcz naczyń obwodowych, którego można się spodziewać w przypadku leku blokującego receptory β -adrenergiczne. Karwedilol nie posiada wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej.

Karwedilol ma również właściwości antyoksydacyjne i wiążące wolne rodniki. Podczas długotrwałego leczenia karwedylol nie zmniejsza wskaźnika filtracji kłębuszkowej ani przepływu nerkowego, nie zmienia też znacząco wyników badań tolerancji glukozy u osób chorujących na cukrzycę insulinoniezależną bez niewydolności serca. Karwedilol nadaje się do leczenia nadciśnienia u pacjentów z chorobą nerek lub cukrzycą.

Długotrwałe stosowanie karwedylolu wpływa korzystnie na lipidy surowicy, zmniejszając stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i trójglicerydów, a także zwiększając stężenie cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Karwedilol stosuje się również w leczeniu niewydolności serca. Korzystne działanie w niewydolności serca wynika przede wszystkim z blokowania receptorów β_1 -adrenergicznych. Blokowanie receptorów β_1 -adrenergicznych powoduje regulację „w górę” receptorów β_1 -adrenergicznych, które odtwarza odpowiedź na zwiększoną stymulację układu współczulnego. Ze względu na swoje działanie blokujące receptory α -adrenergiczne (rozszerzenie naczyń krwionośnych), karwedylol równoważy inotropowe ujemne działanie wynikające z blokowania receptorów β -adrenergicznych. Karwedilol hamuje również układ renina-angiotensyna-aldosteron.

W piśmiennictwie istnieją doniesienia świadczące o tym, że karwedylol może zmniejszać przerost lewej komory serca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Karwedilol jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego i podlega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie. Całkowita biodostępność substancji czynne u ludzi wynosi około 25%. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie leku w osoczu obserwuje się po upływie około 1-2 godzin. Stwierdza się liniową zależność między dawką leku a jego stężeniem w osoczu. Spożywanie pokarmów nie wpływa na biodostępność i maksymalne stężenie leku w surowicy, jednak obserwuje się wydłużenie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w surowicy. Karwedilol jest związkiem o dużej lipofilności. Wiąże się z białkami osocza w około 98-99%. Objętość dystrybucji (Vd) wynosi około 2,0 l/kg i zwiększa się u pacjentów z marskością wątroby. W badaniach na zwierzętach stwierdzono jelitowo-wątrobowe krążenie substancji macierzystej.

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. Główną drogą wydalania karwedylolu jest wydalanie z kałem. Niewielka jego ilość jest wydalana przez nerki w postaci metabolitów. Badania na zwierzętach wykazały, że karwedylol przenika do mleka ludzkiego.

Karwedilol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie do różnych metabolitów, które są wydalone głównie z żółcią. Karwedilol jest metabolizowany w wątrobie głównie poprzez oksydację pierścienia aromatycznego i sprzęganie z kwasem glukuronowym. W wyniku demetylacji i hydroksylacji pierścienia fenolowego powstają trzy metabolity wykazujące zdolność blokowania receptorów β -adrenergicznych. W porównaniu z karwedylolem te trzy aktywne metabolity wykazują słabe działanie naczyniorozszerzające. Badania przedkliniczne wykazały, że pochodna 4'-hydroksyfenolowa blokuje receptory β -adrenergiczne około 13 razy silniej niż karwedylol. Jednak stężenie tego metabolitu u ludzi jest około 10 razy niższe niż stężenie karwedylolu. Oprócz tego dwie z pochodnych

hydroksykarbazolowych karwedylolu są silnymi antyoksydantami, o działaniu 30-80 razy silniejszym od karwedylolu.

Metabolizm oksydacyjny karwedylolu jest stereoselektywny. R-enancjometr jest metabolizowany głównie przez CYP2D6 i CYP1A2, a S-enancjometr jest metabolizowany przez CYP2C9 i w mniejszym stopniu przez CYP2D6. Inne izoenzymy CYP450 (CYP3A4, CYP2E1 i CYP2C19) biorą udział w metabolizmie karwedylolu. Maksymalne stężenie w osoczu R-karwedylolu jest około dwukrotnie wyższe niż stężenie S-karwedylolu. R-enancjometr jest metabolizowany głównie przez hydroksylację.

Specjalne grupy pacjentów

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. Znajduje to odzwierciedlenie w zaleceniach dotyczących dawkowania leku u pacjentów w wieku podeszłym (patrz punkt 4.2). Badania kliniczne prowadzone z udziałem osób w wieku podeszłym cierpiących na nadciśnienie nie wykazały różnic dotyczących profilu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami młodszymi.

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 wątroby biodostępność zwiększa się do 80%, co jest związane ze zmniejszeniem efektu pierwszego przejścia.

U niektórych pacjentów cierpiących na nadciśnienie z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby (klirens kreatyniny < 30 ml/min), obserwowano wzrost stężenia karwedylolu w osoczu o około 40-50% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie w osoczu u pacjentów z niewydolnością nerek również wzrastało przeciętnie o 10-20%. Jednak wyniki różniły się znacznie. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek gromadzenie się leku w organizmie jest mało prawdopodobne, ponieważ karwedylol jest wydalany głównie w kale.

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek nie ma potrzeby modyfikowania dawki karwedylolu (patrz punkt 4.2).

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci z niewydolnością serca, klirens R- i S-karwedylolu był znacząco zmniejszony. Wyniki te sugerują, że farmakokinetyka R- i S-karwedylolu jest znacząco zmieniona u pacjentów z niewydolnością serca.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Karcinogeneza, mutageneza

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały żadnego istotnego potencjału mutagennego lub karcinogennego karwedylolu.

Zaburzenie płodności

W dawkach ≥ 200 mg/kg/dobę (≥ 32 razy wyższa niż maksymalna zalecana dawka u ludzi w przeliczeniu na mg/m²) karwedylol wykazywał działanie toksyczne na dorosłe szczury (senność, zmniejszony przyrost masy ciała) i był związany ze zmniejszeniem liczby skutecznego łączenia się w pary, znacząco mniejszą liczbą ciałek żółtych i implantacji w przeliczeniu na jedną samicę oraz resorpcją miotów.

Ciaża

Karwedilol nie wykazywał teratogenności w stosunku do szczurów i królików. Działanie toksyczne na zarodek lub płód występowało tylko u królików po podaniu dużych dawek. Znaczenie tych faktów dla ludzi jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna,
Celuloza mikrokrystaliczna,
Krospowidon (typ A),
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian.

Barwniki:

żelaza tlenek żółty E 172 (tabletki 6,25 i 12,5 mg)
żelaza tlenek czerwony E 172 (tabletki 12,5)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Jeden blister zawiera 14 tabletek.

Jedno pudełko tekturowe zawiera 2 blistry.

Wielkość opakowań: 28 tabletek

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

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Łotwa

Nr telefonu: +371 67083205
Nr faksu: +371 67083505
E-mail: grindeks@grindeks.lv

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