

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ATRAM 6,25

ATRAM 12,5

ATRAM 25

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda tabletka Atram 12,5 zawiera 12,5 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).

Każda tabletka Atram 25 zawiera 25 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).

Substancje pomocnicze, patrz 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Atram 6,25: żółte tabletki, lekko nakrapiane, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i wytłoczoną "6" po drugiej stronie;

Atram 12,5: żółtobrunatne tabletki z rowkiem dzielącym po jednej stronie i wytłoczoną "12" po drugiej stronie;

Atram 25: żółtobrunatne tabletki z rowkiem dzielącym po jednej stronie i wytłoczoną "25" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne.

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.

Leczenie uzupełniające umiarkowanej do ciężkiej, stabilnej, przewlekłej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u pacjentów dorosłych

Nadciśnienie tętnicze samoistne

Zalecane jest dawkowanie raz na dobę.

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz na dobę przez pierwsze 2 dni. Następnie zalecane jest stosowanie dawki 25 mg raz na dobę. W razie potrzeby dawkę można stopniowo zwiększać w odstępach co najmniej 2-tygodniowych do maksymalnej zalecanej dawki dobowej 50 mg, podawanej raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych.

Produkt może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka do rozpoczęcia leczenia wynosi 12,5 mg raz na dobę. Jeśli nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna, dawkę można stopniowo zwiększać w odstępach co najmniej

2-tygodniowych do maksymalnej zalecanej dawki dobowej tj. 50 mg.

Dzieci

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Choroba niedokrwienna serca

Zalecana dawka do rozpoczęcia leczenia wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie zalecane jest stosowanie dawki 25 mg dwa razy na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększać w odstępach co najmniej 2-tygodniowych do maksymalnej zalecanej dawki dobowej 100 mg, podawanej w dawkach podzielonych (dwa razy na dobę).

Maksymalna zalecana dawka dobową u pacjentów w podeszłym wieku wynosi 50 mg, podawana w dawkach podzielonych (dwa razy na dobę).

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez dwa dni. Następnie, leczenie należy kontynuować stosując maksymalną zalecaną dawkę 25 mg dwa razy na dobę.

Dzieci

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Przewlekła niewydolność serca

Dawkowanie musi być ustalane indywidualnie i ściśle kontrolowane przez lekarza w okresie stopniowego zwiększania dawki.

Karwedylol może być stosowany jako leczenie uzupełniające do standardowego, ale może również być stosowany u pacjentów, u których nie można stosować inhibitorów konwertazy angiotensyny, bądź u nie leczonych preparatami naparstnicy, hydralazyną lub azotanami.

U pacjentów przyjmujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory konwertazy angiotensyny przed rozpoczęciem leczenia karwedylem należy ustalić dawki wymienionych leków.

Zalecana dawka do rozpoczęcia leczenia wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. Jeśli pacjent dobrze znosi tę dawkę, można ją stopniowo zwiększać do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę zachowując co najmniej 2-tygodniowe odstępy, a następnie do dawki 12,5 mg dwa razy na dobę i 25 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zwiększać do największej dawki dobrze znoszonej przez pacjenta.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 25 mg dwa razy na dobę u wszystkich pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca, oraz u pacjentów z łagodną i umiarkowaną zastoinową niewydolnością serca, o masie ciała mniejszej niż 85 kg. U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną zastoinową niewydolnością serca, o masie ciała większej niż 85 kg, zalecana maksymalna dawka wynosi 50 mg dwa razy na dobę.

Na początku leczenia lub w okresie zwiększenia dawki może wystąpić przejściowe nasilenie objawów niewydolności serca, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca i (lub) stosujących duże dawki leków moczopędnych. Zazwyczaj nie jest konieczne przerwanie leczenia, ale nie należy zwiększać dawki produktu. Pacjent powinien być obserwowany przez lekarza-kardiologa przez dwie godziny po rozpoczęciu leczenia lub zwiększeniu dawki. Przed każdym zwiększeniem dawki należy zbadać pacjenta, zwracając uwagę na możliwe objawy nasilenia niewydolności serca i objawy znacznego rozszerzenia naczyń (np. czynność nerek, masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, częstość i rytm pracy serca). Nasilenie objawów niewydolności serca lub zatrzymanie płynów wymaga zwiększenia dawki leków moczopędnych bez zwiększania dawki karwedylolu do czasu ustabilizowania stanu pacjenta. W przypadku wystąpienia bradykardii lub wydłużenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego należy najpierw skontrolować stężenie digoksyny. Niekiedy może być konieczne zmniejszenie dawki karwedylolu, a w niektórych

przypadkach okresowe przerwanie leczenia połączonego. Nawet w takich przypadkach często można kontynuować stopniowe zwiększanie dawki karwedylolu.

Podczas stopniowego zwiększania dawki należy regularnie kontrolować czynność nerek, liczbę płytek krwi i stężenie glukozy (w przypadku cukrzycy insulinozależnej i (lub) insulinoniezależnej). Po zwiększeniu dawki można zmniejszyć częstość kontroli.

W przypadku gdy przerwa w leczeniu karwedylem jest dłuższa niż dwa tygodnie, leczenie należy rozpocząć od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę, a następnie stopniowo zwiększać dawkę zgodnie z wyżej podanymi zaleceniami.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działanie karwedylolu, z tego względu należy ich obserwować ze szczególną uwagą.

Dzieci

Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Niewydolność wątroby

Nie należy stosować karwedylolu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3). W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby, może być konieczne dostosowanie dawkowania.

+Niewydolność nerek

Dawkę należy ustalać dla każdego pacjenta indywidualnie, ale dane farmakokinetyczne nie wskazują na konieczność dostosowania dawki karwedylolu u pacjentów z niewydolnością serca.

Przerwanie leczenia

Nie należy nagle przerywać stosowania karwedylolu, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Preparat należy odstawiać stopniowo, w ciągu 7 do 10 dni, np. poprzez zmniejszanie dawki o połowę, co trzy dni.

Sposób podawania: tabletki należy przyjmować podczas posiłku, popijając odpowiednią ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

Karwedylol jest przeciwwskazany u pacjentów z następującymi schorzeniami:

- niewyrównana niewydolność serca – niewydolność serca klasy IV według klasyfikacji New York Heart Association (NYHA IV), wymagająca stosowania dożylnych leków inotropowych;
- objawowe zaburzenia czynności wątroby.

Podobnie jak w przypadku innych leków beta-adrenolitycznych, karwedylolu nie wolno stosować u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- astmą oskrzelową;
- blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia lub całkowitym;
- ciężką bradykardią (tętno < 50/min);
- wstrząsem kardiogenym;
- zespołem chorej zatoki (w tym blokiem zatokowo-predsionkowym);
- ciężkim niedociśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze < 85 mmHg);
- guzem chromochłonnym nadnerczy (chyba, że jest zapewniona odpowiednia kontrola poprzez stosowanie leku alfa-adrenolitycznego);
- dławicą Prinzmetala;
- kwasicą metaboliczną;
- ciężkimi zaburzeniami obwodowego krążenia tętniczego;
- jednocześnie leczonych werapamillem lub diltiazemem dożylnie (patrz punkt 4.5);

- przewlekłą obturacyjną chorobą płuc ze skurczem oskrzeli;
- u kobiet karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karwedylolu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Trzeba zachować ostrożność stosując karwedylol u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i (lub) inhibitorami konwertazy angiotensyny, ponieważ digoksyna i karwedylol zwalniają przewodzenie przedsionkowo-komorowe.

Leczenie należy rozpoczynać w szpitalu, pod kontrolą lekarza. Leczenie należy rozpoczynać tylko u pacjentów w stanie stabilnym, uzyskanym za pomocą konwencjonalnego leczenia, trwającego co najmniej 4 tygodnie. Należy ustabilizować stan pacjenta z niewyrównanymi zaburzeniami. Pacjenci z ciężką niewydolnością serca, niedoborem elektrolitów lub hipowolemią, w podeszłym wieku lub z niskim początkowym ciśnieniem tętniczym krwi powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po podaniu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Niedociśnienie tętnicze będące wynikiem nadmiernego rozszerzenia naczyń należy najpierw leczyć poprzez zmniejszenie dawki leku moczopędnego. W przypadku utrzymywania się objawów, można zmniejszyć dawkę stosowanego inhibitora konwertazy angiotensyny. Na początku leczenia lub w okresie zwiększania dawki karwedylolu może dojść do nasilenia niewydolności serca lub zatrzymania płynów w organizmie. W takich przypadkach należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego. W niektórych przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki karwedylolu lub odstawienie karwedylolu. Nie należy zwiększać dawki karwedylolu przed opanowaniem objawów związanych z nasileniem niewydolności serca lub niedociśnieniem tętniczym będącym wynikiem nadmiernego rozszerzenia naczyń.

Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas stosowania karwedylolu u pacjentów chorych na cukrzycę, ponieważ preparat może maskować lub osłabiać pierwsze objawy ostrej hipoglikemii. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i cukrzycą stosowanie karwedylolu może wiązać się ze zmniejszoną kontrolą glikemii. Z tego względu u pacjentów chorych na cukrzycę rozpoczynających leczenie karwedylem lub w okresie zwiększania dawki, należy regularnie sprawdzać stężenie glukozy we krwi i wyrównywać ewentualną hipoglikemię.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze < 100 mmHg), chorobą niedokrwienną serca i rozległymi zmianami naczyniowymi i (lub) u pacjentów z niewydolnością nerek, podczas leczenia karwedylem może wystąpić przejściowe zaburzenie czynności nerek. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i wymienionymi czynnikami ryzyka należy uważnie kontrolować czynność nerek w okresie zwiększania dawki karwedylolu. W przypadku stwierdzenia zaburzenia czynności nerek należy przerwać stosowanie leku lub zmniejszyć jego dawkę.

Podczas zwiększania dawki karwedylolu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca może dojść do nasilenia niewydolności serca lub do zatrzymania płynów. W takim przypadku należy zwiększyć dawkę leków moczopędnych. Do czasu ustabilizowania stanu klinicznego nie należy zwiększać dawki karwedylolu. W niektórych przypadkach konieczne może okazać się zmniejszenie dawki karwedylolu lub okresowe odstawienie leku. Opisane powikłania nie wykluczają możliwości dalszego skutecznego stosowania karwedylolu.

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc ze skurczem oskrzeli, którzy nie przyjmują leków doustnych ani wziewnych, karwedylol można stosować tylko w przypadku, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem związanym z leczeniem.

U pacjentów z tendencją do skurczu oskrzeli mogą wystąpić zaburzenia oddechowe w wyniku zwiększenia oporów w drogach oddechowych. Podczas rozpoczynania leczenia i w okresie zwiększania dawki karwedylolu należy obserwować pacjenta i w przypadku wystąpienia objawów skurczu oskrzeli zmniejszyć dawkę.

Należy uprzedzić pacjentów używających soczewek kontaktowych o możliwości zmniejszenia wydzielania łez.

Podobnie jak w przypadku innych leków beta-adrenolitycznych:

Nie należy nagle przerywać stosowania karwedylolu, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Karwedylol należy odstawiać poprzez stopniowe zmniejszanie dawki (w ciągu 1 do 2 tygodni).

Należy zachować ostrożność stosując karwedylol u pacjentów z chorobą naczyń obwodowych, ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać i nasilać objawy niewydolności tętnic.

U pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (objaw Raynauda) może dojść do nasilenia objawów.

Karwedylol, podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, może maskować objawy tyreotoksykozy.

Należy zachować ostrożność u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym ze względu na synergiczne działanie inotropowo ujemne i hipotensyjne karwedylolu z produktami stosowanymi w znieczuleniu.

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów z ciężkimi objawami nadwrażliwości w wywiadzie oraz u pacjentów będących w trakcie leczenia odczulającego, ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać zarówno wrażliwość na alergen, jak i możliwość rozwoju wstrząsu anafilaktycznego.

Pacjenci z łuszczycowymi zmianami skórnymi w wywiadzie, związanymi ze stosowaniem leków beta-adrenolitycznych, mogą stosować karwedylol tylko po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka takiego leczenia.

U pacjentów stosujących jednocześnie leki z grupy antagonistów kanału wapniowego, takie jak werapamil lub diltiazem, bądź inne leki przeciwaritmiczne, należy starannie kontrolować zapis EKG oraz wartości ciśnienia tętniczego.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów z niestabilnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym.

U pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy przed rozpoczęciem stosowania leku beta-adrenolitycznego należy zastosować lek alfa-adrenolityczny. Pomimo, że karwedylol wykazuje działanie farmakologiczne związane z blokowaniem receptorów alfa- i beta-adrenergicznych, nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania karwedylolu w tym schorzeniu. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów z podejrzeniem guza chromochłonnego nadnerczy.

Leki nieselektywnie blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą powodować ból w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą Prinzmetala. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania karwedylolu u tych pacjentów, jednak działanie karwedylolu blokujące receptory alfa może hamować te objawy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów z podejrzeniem dławicy Prinzmetala.

Należy zachować ostrożność u pacjentów chorych na depresję i miastenię.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Karwedylol nasila działanie stosowanych jednocześnie leków przeciwnadciśnieniowych (np. antagonistów receptorów alfa-1) lub leków, których działaniem niepożądanym jest niedociśnienie tętnicze.

Podczas jednoczesnego doustnego stosowania karwedylolu i diltiazemu lub werapamilu, bądź leków przeciwarytmicznych klasy I, mogą wystąpić zaburzenia przewodzenia (w rzadkich przypadkach z zaburzeniami hemodynamicznymi). Z tego względu w przypadku jednoczesnego stosowania karwedylolu i wyżej wymienionych leków, należy starannie kontrolować zapis EKG oraz wartości ciśnienia tętniczego. Nie należy w tym czasie podawać wymienionych leków dożylnie.

W przypadku jednoczesnego stosowania karwedylolu i digoksyny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może zwiększać się stężenie digoksyny we krwi (nawet o 16%). Z tego względu należy uważnie kontrolować stężenie digoksyny w okresie rozpoczynania leczenia, zwiększania dawki lub odstawiania karwedylolu.

W przypadku jednoczesnego stosowania karwedylolu i klonidyny, karwedylol należy odstawić na kilka dni przed stopniowym zmniejszaniem dawek klonidyny.

Karwedylol nasila działanie insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych. Objawy hipoglikemii mogą być maskowane lub osłabione (szczególnie tachykardia). Z tego względu należy regularnie kontrolować stężenia glukozy we krwi.

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących leki indukujące oksydazę, np. ryfampicynę, gdyż mogą powodować zmniejszenie stężenia karwedylolu w surowicy lub u pacjentów stosujących leki hamujące oksydazę, np. cymetydynę, gdyż mogą powodować zwiększenie stężenia karwedylolu w surowicy. Należy uważnie obserwować pacjentów jednocześnie stosujących wymienione leki i karwedylol.

Podczas jednoczesnego stosowania cymetydyny stężenie karwedylolu w surowicy może ulec zwiększeniu.

Podczas znieczulenia, należy zwrócić uwagę na możliwe synergiczne działanie inotropowo ujemne i hipotensyjne karwedylolu z produktami stosowanymi w znieczuleniu.

Obserwowano nieznaczne zwiększenie stężenia cyklosporyny. Zalecane jest uważne kontrolowanie stężenia cyklosporyny i w razie konieczności odpowiednie dostosowanie jej dawki.

Jednoczesne stosowanie rezerpiny, guanetydyny, metyldopy, guanfacyny i inhibitorów monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B) może prowadzić do dodatkowego zmniejszenia częstości pracy serca. Zalecana jest kontrola czynności życiowych.

Dihydropirydyny. Stosowanie dihydropirydyn i karwedylolu należy prowadzić pod ścisłą kontrolą lekarską, ze względu na zgłoszenia o występowaniu niewydolności serca i ciężkiego niedociśnienia tętniczego.

Klonidyna. W przypadku zakończenia leczenia karwedylem i klonidyną, karwedylol należy odstawić na kilka dni przed stopniowym zmniejszaniem dawek klonidyny.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), estrogeny i kortykosteroidy. Działanie przeciwnadciśnieniowe karwedylolu zmniejsza się w wyniku zatrzymania sodu i wody w organizmie.

Ergotamina. Nasilone działanie zwężające naczynia.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Zwiększenie działania blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

4.6 Cięża i laktacja

Dotychczas nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania karwedylolu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono teratogennego działania karwedylolu.

Leki beta-adrenolityczne zmniejszają perfuzję łożyska, co może spowodować wewnątrzmaciczną śmierć płodu, urodzenie wcześniaka lub przedwczesny poród. Opisywano różne działania niepożądane preparatu na

plód lub noworodka (przede wszystkim hipoglikemię i bradykardię). Ryzyko powikłań kardiologicznych i płucnych zwiększa się w czasie porodu i w okresie poporodowym.

Toksyczny wpływ na plód obserwowano tylko u królików, po podaniu dużych dawek. Nie jest znane znaczenie tej obserwacji.

Karwedylol nie powinien być stosowany w okresie ciąży, jeżeli ryzyko przeważa nad spodziewaną korzyścią.

Karwedylol można stosować w okresie ciąży jedynie w przypadku, gdy spodziewana korzyść dla kobiety w ciąży przeważa nad ewentualnym ryzykiem dla płodu lub noworodka. Leczenie należy przerwać 2 do 3 dni przed spodziewanym porodem. Jeśli nie jest to możliwe, należy uważnie obserwować noworodka przez pierwsze 2 do 3 dni życia.

Badania dotyczące karmienia piersią przeprowadzone u szczurów wskazują, że karwedylol i (lub) jego metabolity przenikają do mleka karmiących samic. W związku z tym nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania preparatu.

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

Karwedylol może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Dotyczy to szczególnie okresu rozpoczynania leczenia, zmiany dawkowania oraz w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu.

W przypadku prawidłowego opanowania objawów karwedylol nie powoduje zmniejszenia zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

W tabeli przedstawiono działania niepożądane karwedylolu pogrupowane według klasyfikacji MedDRA i częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); 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 ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

4.8.1 Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych podczas badań klinicznych z karwedylem stosowanym u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca należą:

klasyfikacja układów narządowych MedDRA	częstość	działanie niepożądane
<i>Badania diagnostyczne</i>	często	zwiększenie masy ciała
<i>Zaburzenia serca</i>	często	bradykardia, zwiększenie obciążenia układu krążenia płynami
	niezbyt często	blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca w okresie zwiększania dawki
	rzadko	omdlenia
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	często	trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	bardzo często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	często	zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	często	nudności, biegunka, wymioty
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	rzadko	ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek (u pacjentów z rozległymi zmianami

		naczyniowymi i (lub) zaburzoną czynnością nerek)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	często	hiperglikemia (często u pacjentów z istniejącą wcześniej cukrzycą), hipercholesterolemia
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	często	niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	często	obrzęki (o różnej lokalizacji) – uogólnione, obwodowe, ortostatyczne, narządów płciowych, kończyn dolnych, hiperwolemia

Częstość występowania działań niepożądanych, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia i bradykardii, jest niezależna od dawki. Zakres działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania karwedylolu w leczeniu nadciśnienia tętniczego i w długotrwałym leczeniu choroby niedokrwiennej serca jest taki sam jak u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, jedynie częstość występowania działań niepożądanych jest w tej grupie mniejsza.

4.8.2 Najczęściej obserwowane działania niepożądane, które mogą wystąpić u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwinną serca to:

klasyfikacja układów narządowych MedDRA	częstość	działanie niepożądane
<i>Badania diagnostyczne</i>	rzadko	zmiany aktywności aminotransferaz
<i>Zaburzenia serca</i>	często	bradykardia
	niezbyt często	omdlenia - szczególnie na początku leczenia, blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa, nasilenie dolegliwości u pacjentów z chromaniem przestankowym lub objawem Raynauda, zaostrzenie niewydolności serca, zaburzenia krążenia obwodowego
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	rzadko	trombocytopenia, leukopenia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	często	zawroty głowy, bóle głowy - zwykle łagodne, występujące na początku leczenia
	niezbyt często	parestezje
<i>Zaburzenia oka</i>	często	zmniejszone wydzielanie łez
	niezbyt często	zaburzenia widzenia, podrażnienie oczu
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	często	uczucie zatkania nosa
	niezbyt często	astma oskrzelowa i duszność u pacjentów predysponowanych
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	często	nudności, bóle brzucha, biegunka
	niezbyt często	zaparcia, wymioty, suchość w jamie ustnej
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	niezbyt często	zaburzenia oddawania moczu
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	niezbyt często	skórne reakcje alergiczne, np. wysypka, pokrzywka, świąd, zmiany przypominające liszaj

<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	często	płaski ból kończyn
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	często	niedociśnienie ortostatyczne
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	często	uczucie zmęczenia – zazwyczaj łagodne, występuje najczęściej na początku leczenia
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	niezbyt często	impotencja
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	niezbyt często	obniżenie nastroju, bezsenność

Ze względu na działanie blokujące receptory beta może dojść do ujawnienia się cukrzycy utajonej, podczas gdy jawna cukrzyca i kontrola glikemii mogą ulec pogorszeniu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania może wystąpić ciężkie niedociśnienie tętnicze, bradykardia, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny i zatrzymanie akcji serca. Zgłaszane były również trudności w oddychaniu, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i uogólnione drgawki.

Konieczne jest monitorowanie podstawowych czynności życiowych i w razie potrzeby wyrównywanie zaburzeń w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej.

Leczenie wspomagające

Atropina: 0,5 do 2 mg i.v. (w przypadku ciężkiej bradykardii).

Glukagon: początkowo 1 do 10 mg i.v., następnie 2 do 5 mg/godz. w długotrwałym wlewie (w celu podtrzymania czynności układu sercowo-naczyniowego).

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

Jeśli w obrazie klinicznym dominuje rozszerzenie naczyń obwodowych, należy podać norfenefrynę lub noradrenalinę, stale monitorując czynność układu krążenia.

W przypadku bradykardii odpornej na leczenie farmakologiczne należy zastosować stymulator serca.

W przypadku skurczu oskrzeli należy zastosować beta-sympatykomimetyki (wziewne lub dożylnie) lub podać dożylnie aminofilinę. W przypadku uogólnionych drgawek zalecane jest podanie diazepam lub klonazepam w wolnym wlewie dożylnym.

Uwaga: w przypadku ciężkiego zatrucia z objawami wstrząsu, leczenie wspomagające z zastosowaniem antidotum należy prowadzić odpowiednio długo, ze względu na spodziewane wydłużenie okresu półtrwania fazy eliminacji i redystrybucji karwedylolu. Czas trwania leczenia zależy od stopnia przedawkowania, z tego względu leczenie należy prowadzić do czasu ustabilizowania stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Karwedylol jest nieselektywnym lekiem beta-adrenolitycznym o działaniu rozszerzającym naczynia i przeciwutleniającym. Działanie rozszerzające naczynia jest wynikiem selektywnego blokowania receptorów

alfa-1-adrenergicznych. Karwedylol zmniejsza obwodowy opór naczyniowy poprzez rozszerzenie naczyń i hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron na skutek działania beta-adrenolitycznego. Aktywność reninowa osocza zmniejsza się, a zatrzymanie płynów występuje rzadko.

Karwedylol nie ma wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i – analogicznie jak propranolol – wywiera działanie stabilizujące błony.

Karwedylol jest racemiczną mieszaniną 2 stereoizomerów. W modelu zwierzęcym oba enancjomery wykazują działanie blokujące receptory alfa. Hamujący wpływ na receptory beta-adrenergiczne polega na nieselektywnym blokowaniu receptorów beta-1 i beta-2-adrenergicznych i wiąże się z działaniem lewoskrętnego enancjomeru karwedylolu.

Karwedylol jest skutecznym przeciwutleniaczem i zmniejsza ilość wolnych rodników tlenowych. Przeciwutleniające właściwości karwedylolu i jego metabolitów wykazano w badaniach *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach oraz w badaniach *in vitro* z wieloma rodzajami komórek ludzkich.

Badania kliniczne wykazały, że jednakowy wpływ karwedylolu na rozszerzenie naczyń i blokadę beta-adrenergiczną przejawia się w następujący sposób:

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obniżenie ciśnienia tętniczego nie wiąże się z jednoczesnym zwiększeniem całkowitego oporu obwodowego, co można zaobserwować w przypadku leków o działaniu wyłącznie beta-adrenolitycznym. Czynność serca ulega nieznacznemu zwolnieniu. Przepływ krwi przez nerki i czynność nerek nie zmieniają się. Utrzymywany jest obwodowy przepływ krwi, dzięki czemu rzadko występuje uczucie ziębnienia kończyn (często obserwowane podczas stosowania leków o działaniu wyłącznie beta-adrenolitycznym).

U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, karwedylol podczas długotrwałego stosowania przeciwdziała niedokrwieniu i objawom dławicowym. Karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następne komór serca.

U pacjentów z zaburzoną czynnością lewej komory lub z przewlekłą niewydolnością serca karwedylol wpływa korzystnie na parametry hemodynamiczne i poprawia frakcję wyrzutową.

Karwedylol nie zmienia stosunku lipoprotein o dużej gęstości do lipoprotein o małej gęstości (HDL/LDL). Nie zaburza równowagi elektrolitowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Całkowita dostępność biologiczna karwedylolu u ludzi wynosi około 25 %. Maksymalne stężenie w surowicy karwedylol osiąga w ciągu około godziny po podaniu doustnym. Między dawką a stężeniem leku w surowicy istnieje zależność liniowa. Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną ani na maksymalne stężenie w surowicy, jednak wydłuża się czas potrzebny do uzyskania maksymalnego stężenia we krwi. Karwedylol jest silnie lipofilny, w około 98% do 99% wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi około 2 l/kg mc. i zwiększa się u pacjentów z marskością wątroby. U zwierząt wykazano krążenie jelitowo-wątrobowe związku macierzystego.

Średni biologiczny okres półtrwania karwedylolu mieści się w zakresie od 6 do 10 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 590 ml/min. Karwedylol jest wydalany głównie z żółcią i stolcem. Niewielka ilość jest wydalana przez nerki w postaci różnych metabolitów.

Karwedylol jest intensywnie metabolizowany do metabolitów wydalanych głównie z żółcią. Metabolizm karwedylolu zachodzi w wątrobie, przede wszystkim poprzez wiązanie z kwasem glukuronowym. Trzy czynne metabolity posiadające właściwość blokowania receptorów beta powstają na drodze demetylacji i hydroksylacji pierścienia fenolowego. Badania przedkliniczne wskazują, że metabolit 4-hydroksyfenolowy około 13 razy silniej od karwedylolu blokuje receptory beta. W porównaniu z karwedylem wszystkie 3 czynne metabolity wywierają słabe działanie rozszerzające naczynia. Ich stężenie u człowieka jest 10 razy

mniejsze od stężenia związku macierzystego. Ponadto dwa hydroksykarbazolowe metabolity karwedylolu należą do bardzo silnych przeciwutleniaczy, a siła ich działania przeciwutleniającego jest 30 do 80 razy większa w porównaniu do karwedylolu.

Farmakokinetyka karwedylolu jest zależna od wieku; u osób w podeszłym wieku stężenia karwedylolu w osoczu są o około 50% większe niż u osób młodych. W badaniu z udziałem pacjentów z marskością wątroby dostępność biologiczna karwedylolu była 4 razy większa, a maksymalne stężenie w osoczu 5 razy większe niż u osób zdrowych.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i umiarkowaną (klirens kreatyniny 20-30 ml/min) lub ciężką (klirens kreatyniny < 20 ml/min) niewydolnością nerek odnotowano zwiększenie stężenia karwedylolu w osoczu o 40 do 55% w porównaniu do pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową czynnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach prowadzonych na szczurach i myszach, dotyczących rakotwórczości, z zastosowaniem stężeń wynoszących odpowiednio 75 mg/kg mc./dobę i 200 mg/kg mc./dobę (czyli odpowiednio 38 i 100 razy większych od stężenia odpowiadającego maksymalnej dawce zalecanej u ludzi) nie stwierdzono działania rakotwórczego karwedylolu.

Karwedylol nie wykazywał działania mutagennego w testach *in vivo* i *in vitro* w modelach ssaków i innych modelach zwierzęcych.

Podawanie karwedylolu ciężarnym samicom szczura w dawkach toksycznych dla ciąży (≥ 200 mg/kg mc., tj. 100 razy większych niż maksymalne zalecane dawki) powodowało zaburzenie płodności (osłabiona aktywność reprodukcyjna, rzadsze występowanie ciałek żółtych i zaburzone zagnieżdżanie zarodka). Dawki ≥ 60 mg/kg mc. (30 razy większe od maksymalnej zalecanej dawki) powodowały opóźnienie wzrostu i rozwoju potomstwa. Stosowanie dawek 200 mg/kg mc. i 75 mg/kg mc. u szczurów i królików odpowiednio (38 do 100 razy większe od maksymalnej zalecanej dawki) powodowało toksyczne działanie na zarodki (nie powodując jednak powstawania wad wrodzonych u płodów).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Atram 6,25: sacharoza, powidon 30, laktoza jednowodna, krzemionka koloidalna bezwodna, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian, żelaza tlenek żółty.

Atram 12,5 i Atram 25: sacharoza, powidon 30, laktoza jednowodna, krzemionka koloidalna bezwodna, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

Atram 6,25: 15 i 30 tabletek

Atram 12,5: 15 i 30 tabletek

Atram 25: 30 i 90 tabletek

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Stosować doustnie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva a.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr: 12075 (Atram 6,25), 12099 (Atram 12,5), 12098 (Atram 25)

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

14.02.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO