

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRABDZONO
POJ. WZGLĘDEM
2010-08-10

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carvedilol Teva 25 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera 25 mg *Carvedilolum* (karwedylolu)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 86,25 mg laktozy jednowodnej.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Biała lub niemal biała, okrągła, płaska tabletka z linią podziału po jednej stronie i oznakowaniem po drugiej stronie - „CVL” w górnej części i „T4” – w dolnej. Tabletki mogą być dzielone na połowę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie samoistne.

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.

Leczenie wspomagające stabilnej, przewlekłej niewydolności serca o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Nadciśnienie samoistne:

Karwedylol może być stosowany w leczeniu nadciśnienia jako jedyny produkt leczniczy lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi. Zaleca się podawanie raz na dobę, jednak maksymalna zalecana dawka pojedyncza wynosi 25 mg, a maksymalną dawką dobową jest 50 mg.

Dorośli

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

Następnie leczenie jest kontynuowane dawką 25 mg/dobę. Jeśli zachodzi potrzeba, dawkę można dalej stopniowo zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa w leczeniu nadciśnienia wynosi 12,5 mg raz na dobę, co może być także wystarczająca podczas kontynuacji leczenia.

Jeśli jednak po zastosowaniu tej dawki odpowiedź kliniczna jest niezadowalająca, dawkę można stopniowo zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej.

Przewlekła stabilna dławica piersiowa:

Zaleca się podawanie produktu leczniczego dwa razy na dobę.

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg, dwa razy na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie leczenie jest kontynuowane dawką 25 mg dwa razy na dobę. Jeśli zachodzi potrzeba, dawkę można stopniowo zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej, do maksymalnej zalecanej dawki 100 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych (dwa razy na dobę).

Chorzy w podeszłym wieku

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

Niewydolność serca:

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca karwedylol jest stosowany w skojarzeniu z konwencjonalnym leczeniem produktami moczopędnymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny (IKA), naparstnicą i (lub) lekami rozszerzającymi naczynia. Stan pacjenta musi być stabilny klinicznie [bez zmian w klasyfikacji NYHA (ang. *New York Heart Association*), bez hospitalizacji w wywiadzie spowodowanej niewydolnością serca], a leczenie podstawowe ustabilizowane przez co najmniej

4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia karwedylem. Dodatkowo, frakcja wyrzutowa lewej komory serca powinna być zmniejszona, częstość akcji serca wynosić > 50 skurczów/minutę, a skurczowe ciśnienie tętnicze > 85 mm Hg (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

Dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę, przez 2 tygodnie. Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana, można ją stopniowo zwiększać w odstępach nie krótszych niż 2 tygodnie do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę, następnie do dawki 12,5 mg dwa razy na dobę i na koniec do dawki 25 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zwiększać do najwyższej dawki tolerowanej przez pacjenta.

Maksymalna zalecana dawka u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 85 kg wynosi 25 mg dwa razy na dobę, zaś u pacjentów o masie ciała powyżej 85 kg - 50 mg dwa razy na dobę, pod warunkiem, że niewydolność serca nie jest ciężka. Podczas zwiększania dawki do 50 mg dwa razy na dobę należy zachować ostrożność i uważnie obserwować pacjenta.

W początkowym okresie leczenia lub podczas zwiększania dawki produktu leczniczego, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością krążenia lub otrzymujących duże dawki leków moczopędnych, może wystąpić przejściowe pogorszenie objawów niewydolności serca. Zwykle nie wymaga to odstawienia leczenia, jednak nie należy zwiększać dawki produktu leczniczego. Przez 2 godziny po rozpoczęciu leczenia lub zwiększeniu dawki, pacjent powinien pozostawać pod obserwacją internisty lub kardiologa. Przed każdym zwiększeniem dawki należy zbadać pacjenta i ocenić, czy nie występują objawy pogorszenia wydolności serca lub nasilonego rozszerzenia naczyń (np. czynność nerek, masa ciała, ciśnienie tętnicze, częstość i miarowość akcji serca). Nasilenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów należy leczyć poprzez zwiększenie dawki leku moczopędnego, natomiast nie należy zwiększać dawki karwedylolu do ustabilizowania stanu pacjenta. Jeśli wystąpi bradykardia lub wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, należy przede wszystkim oznaczyć stężenie digoksyny. Czasem może być konieczne zmniejszenie dawki karwedylolu lub okresowe przerwanie leczenia. Nawet w takich przypadkach, często można później z powodzeniem kontynuować zwiększanie dawki karwedylolu.

Podczas zwiększania dawki karwedylolu należy regularnie kontrolować czynność nerek, liczbę płytek krwi oraz stężenie glukozy (u chorych na cukrzycę insulinoniezależną i (lub) insulinozależną). Po zakończeniu zwiększania dawki karwedylolu można zmniejszyć częstość kontroli.

Jeśli przerwa w leczeniu karwedylem była dłuższa niż 2 tygodnie, należy ponownie rozpocząć leczenie od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę i zwiększać dawkę zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej.

Niewydolność nerek

Dawkę produktu leczniczego należy dobrać u każdego pacjenta indywidualnie, jednak parametry farmakokinetyczne nie wskazują, by u pacjentów z niewydolnością serca było konieczne dostosowanie dawki.

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby

Może być konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież (<18 lat)

Brak wystarczających danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karwedylolu.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Tak jak w przypadku innych leków β -adrenolitycznych, a szczególnie u pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych, karwedylol należy odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Sposób podawania

Tabletkę należy popić odpowiednią ilością płynu. Nie jest konieczne przyjmowanie tabletek wraz z posiłkiem. Jednak u pacjentów z niewydolnością serca zaleca się przyjmowanie carvedilolu podczas posiłku, by zmniejszyć szybkość wchłaniania i ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego.

4.3 Przeciwwskazania

- Niewydolność serca klasy IV wg. klasyfikacji NYHA, wymagająca stosowania dożylnych leków inotropowych.
- Przewlekła obturacyjna choroba płuc ze zwężeniem oskrzeli (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)
- Klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby.
- Astma oskrzelowa.
- Blok przedsionkowo – komorowy II lub III stopnia.
- Ciężka bradykardia (< 50 skurczów na minutę).
- Zespół chorej zatoki (w tym blok zatokowo-przedsionkowy).
- Wstrząs kardiogeny.
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe poniżej 85 mm Hg).
- Dławica Prinzmetala.
- Nie leczony guz chromochłonny nadnerczy.
- Nadwrażliwość na karwedylol lub substancje pomocnicze produktu.
- Kwasica metaboliczna.
- Ciężkie zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego.
- Jednoczesne stosowanie dożylnie werapamilu lub diltiazemu (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia dotyczące szczególnie pacjentów z niewydolnością serca

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca karwedylol powinien być stosowany głównie w skojarzeniu z lekami moczopędnymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny (IKA), glikozydami naparstnicy i (lub) lekami rozszerzającymi naczynia. Leczenie należy rozpoczynać w szpitalu pod ścisłym nadzorem lekarza. Leczenie można rozpocząć pod warunkiem, że stan pacjenta jest stabilny po zastosowaniu leczenia standardowego przez co najmniej 4 tygodnie. Pacjentów z ciężką niewydolnością serca, niedoborem płynów lub elektrolitów, w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niskim wyjściowym ciśnieniem tętniczym należy obserwować przez w przybliżeniu 2 godziny,

ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Niedociśnienie tętnicze spowodowane nadmiernym rozszerzeniem naczyń należy leczyć początkowo zmniejszeniem dawki leku moczopędnego. Jeśli objawy nie ustępują, można zmniejszyć dawkę inhibitora konwertazy angiotensyny. Na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki karwedylolu może wystąpić pogorszenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów. W takich przypadkach należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego. Niemniej jednak, czasem może być konieczne zmniejszenie dawki lub odstawienie karwedylolu. Nie należy zwiększać dawki karwedylolu do czasu, aż objawy pogorszenia niewydolności serca lub niedociśnienie tętnicze nie zostaną opanowane.

Podczas leczenia karwedylem u pacjentów z niewydolnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe < 100 mm Hg), chorobą niedokrwinną serca i uogólnioną miażdżycą oraz (lub) z istniejącą niewydolnością nerek obserwowano odwracalne pogorszenie czynności nerek. U chorych z niewydolnością serca i powyższymi czynnikami ryzyka należy monitorować czynność nerek podczas zwiększania dawki karwedylolu. Jeśli wystąpi znaczące pogorszenie czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę karwedylolu lub przerwać leczenie.

U chorych z przewlekłą niewydolnością serca leczonych glikozydami naparstnicy, karwedylol należy stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ zarówno digoksyna jak i karwedylol wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Inne ostrzeżenia dotyczące karwedylolu i ogólnie leków β -adrenolitycznych

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i skłonnością do zwężenia oskrzeli, **nie** leczonych produktami doustnymi lub wziewnymi, karwedylol można stosować tylko wtedy, jeśli spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. W początkowym okresie leczenia oraz podczas zwiększania dawki karwedylolu należy uważnie obserwować pacjenta, a w przypadku wystąpienia skurczu oskrzeli dawkę należy zmniejszyć.

Karwedylol może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii. U chorych na cukrzycę i niewydolność serca stosowanie karwedylolu może powodować pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi. Dlatego u chorych na cukrzycę, szczególnie podczas zwiększania dawki, zaleca się staranną kontrolę poprzez regularne oznaczanie stężenia glukozy we krwi, i w razie potrzeby dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Karwedylol może maskować obraz (objawy przedmiotowe i podmiotowe) tyreotoksykozy.

Karwedylol może powodować bradykardię. Jeśli częstość tętna zmniejszy się poniżej 55 uderzeń na minutę, dawkę karwedylolu należy zmniejszyć.

Jeśli karwedylol jest stosowany w skojarzeniu z lekami blokującymi kanały wapniowe, np. werapamilem czy diltiazemem, lub innymi produktami przeciwaritmicznymi, przede wszystkim amiodaronem, należy monitorować ciśnienie tętnicze pacjenta oraz zapis EKG. Należy unikać jednoczesnego podawania dożylnego (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Leczenie skojarzone z cymetydyną należy prowadzić z zachowaniem ostrożności, ponieważ działanie karwedylolu może być nasilone (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Pacjentów noszących soczewki kontaktowe należy poinformować o możliwości zmniejszenia wydzielania płynu łzowego.

Zaleca się ostrożność podczas podawania karwedylolu pacjentom z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie lub podczas odczulania, ponieważ leki β -adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergen oraz nasilenie reakcji anafilaktycznej. Należy zachować ostrożność stosując leki

β -adrenolityczne u pacjentów chorych na łuszczycę, ponieważ może dojść do zaostrzenia reakcji skórnych.

U pacjentów z chorobami naczyń obwodowych karwedylol należy stosować ostrożnie, ponieważ stosowanie leków β -adrenolitycznych może nasilać objawy. To samo ostrzeżenie dotyczy pacjentów z zespołem Raynauda, ponieważ objawy mogą ulec zaostrzeniu lub nasileniu.

Pacjenci charakteryzujący się powolnym metabolizmem debryzochiny powinni być starannie obserwowani na początku leczenia (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

Ze względu na ograniczone doświadczenia kliniczne nie należy stosować karwedylolu u chorych z labilnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym, hipotensją ortostatyczną, ostrą chorobą zapalną serca, istotnym hemodynamicznie zwężeniem zastawek serca lub drogi odpływu, końcowym stadium choroby tętniczych naczyń obwodowych, w skojarzonym leczeniu z antagonistą receptora α_1 lub agonistą receptora α_2 .

U pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy, przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek lekiem β -adrenolitycznym, należy podać lek α -adrenolityczny. Chociaż karwedylol posiada właściwości blokowania receptora α i β , brak jest wystarczającego doświadczenia dotyczącego stosowania w tej chorobie. W związku z powyższym zaleca się ostrożność.

Ze względu na ujemne działanie dromotropowe, karwedylol należy stosować z zachowaniem ostrożności u chorych z blokiem serca I stopnia.

Leki β -adrenolityczne zmniejszają ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu podczas znieczulenia ogólnego, jednak mogą również zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Należy więc zachować ostrożność podczas stosowania niektórych leków znieczulających. Wyniki nowych badań sugerują, że stosowanie leków β -adrenolitycznych zapobiega okołoperacyjnemu zaburzeniu serca i zmniejsza częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych.

Tak jak w przypadku innych leków β -adrenolitycznych, karwedylolu nie należy odstawiać nagle. Dotyczy to szczególnie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Leczenie karwedylem należy odstawiać stopniowo, w ciągu 2 tygodni, np. zmniejszając dawkę dobową produktu leczniczego o połowę co 3 dni. Jeśli zachodzi konieczność, jednocześnie należy rozpocząć leczenie innym produktem, w celu zapobiegania zaostrzeniu dławicy piersiowej.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Nie należy stosować produktu u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwarrytmiczne: opisywano pojedyncze przypadki zaburzeń przewodnictwa (rzadko z zaburzeniami hemodynamicznymi), jeśli karwedylol był podawany doustnie w skojarzeniu z podawanym doustnie diltiazemem, werapamilem i (lub) amiodaronem. Tak jak w przypadku innych leków o właściwościach β -adrenolitycznych, podczas leczenia skojarzonego z produktami blokującymi kanały wapniowe typu werapamilu i diltiazemu należy monitorować zapis EKG i ciśnienie tętnicze, ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub niewydolności serca (działanie synergistyczne).

Ścisły dozór należy zastosować również podczas leczenia skojarzonego karwedylem i amiodaronem (podawanym doustnie), a także lekami przeciwarrytmicznymi z grupy I. U pacjentów leczonych amiodaronem opisywano występowanie bradykardii, zatrzymania czynności serca i migotanie komór krótko po rozpoczęciu leczenia β -adrenolitykami. Podczas jednoczesnego stosowania produktów przeciwarrytmicznych z grupy Ia i Ic podawanych dożylnie, istnieje ryzyko niewydolności serca.

Jednoczesne stosowanie rezerpiny, guanetydyny, metylodopy, guanfacyny lub inhibitorów monoaminooksydazy (z wyłączeniem inhibitorów MAO-B) może powodować dodatkowe spowolnienie częstości pracy serca. Należy monitorować czynności życiowe pacjenta.

Pochodne dihydropirydyny: dihydropirydyny i karwedylol należy stosować pod ścisłym nadzorem, ze względu na możliwość wystąpienia niewydolności serca i ciężkiego niedociśnienia.

Azotany: nasilają działanie hipotensyjne.

Glikozydy nasercowe: u pacjentów z nadciśnieniem otrzymujących leczenie skojarzone karwedylem i digoksyną opisywano zwiększenie stężenia digoksyny w stanie stacjonarnym o około 16% i digitoksyny o około 13%. Podczas rozpoczynania, przerywania leczenia lub dostosowywania dawki karwedylolu zaleca się kontrolę stężenia digoksyny w osoczu.

Inne produkty przeciwnadciśnieniowe: karwedylol może nasilać działanie innych produktów obniżających ciśnienie tętnicze (np. antagonistów receptora α_1), a także innych produktów o takich właściwościach np. barbituranów, fenotiazyn, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków rozszerzających naczynia i alkoholu.

Cyklosporyna: podczas jednoczesnego stosowania z karwedylem, stężenie cyklosporyny w osoczu jest zwiększone. Zaleca się uważne monitorowanie stężenia cyklosporyny.

Produkty przeciwcukrzycowe, w tym insulina: może ulec nasileniu działanie insuliny zmniejszające stężenia glukozy. Objawy hipoglikemii mogą być maskowane. U chorych na cukrzycę należy regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Klonidyna: w przypadku odstawienia leczenia karwedylem i klonidyną, należy najpierw odstawić karwedylol, a następnie po kilku dniach stopniowo klonidynę.

Wziewne leki znieczulające: ze względu na synergistyczne, ujemne inotropowe i hipotensyjne działanie karwedylolu i niektórych leków znieczulających należy zachować ostrożność podczas znieczulenia.

NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne), estrogeny i glikokortykosteroidy: właściwości przeciw nadciśnieniowe karwedylolu są zmniejszone z powodu zatrzymania wody i sodu.

Leki indukujące lub hamujące enzymy cytochromu P450: podczas leczenia karwedylem należy uważnie monitorować pacjentów otrzymujących produkty indukujące (np. ryfampicyna, barbiturany) lub hamujące (np. cymetydyna, ketokonazol, fluoksetyna, haloperidol, werapamil, erytromycyna) enzymy cytochromu P450, ponieważ stężenie karwedylolu w surowicy może być zmniejszone podczas stosowania leków indukujących, zaś zwiększone – podczas stosowania leków hamujących enzymy.

Leki sympatykomimeyczne o właściwościach α -mimetycznych i β -mimetycznych: występuje ryzyko nadciśnienia tętniczego i nasilonej bradykardii.

Ergotamina: nasilenie skurczu naczyń.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe: nasilenie blokady nerwowo-mięśniowej.

4.6 Cięża lub laktacja

Nie zaleca się stosowania karwedylolu podczas ciąży oraz laktacji. Badania przeprowadzone nad reprodukcją u zwierząt nie wskazują, aby karwedylol wykazywał właściwości teratogenne, jednak dane kliniczne dotyczące stosowania karwedylolu u kobiet w ciąży są niewystarczające (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

Leki beta-adrenolityczne zmniejszają przepływ łożyskowy, co może powodować wewnątrzmaciczną śmierć płodu i przedwczesny poród. Dodatkowo, u płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (szczególnie hipoglikemia, bradykardia, zaburzenia oddychania i hipotermia). Występuje również zwiększone ryzyko powikłań sercowych i płucnych u noworodka w okresie poporodowym.

Karwedylol można stosować u kobiet w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu lub noworodka. Leczenie należy przerwać na 2-3 dni przed spodziewanym porodem. Jeśli nie jest to możliwe, należy obserwować noworodka przez pierwsze 2-3 dni.

Badania nad zwierzętami w okresie laktacji wykazały, że karwedylol, który ma właściwości lipofilne, a także jego metabolity przenikają do mleka. W związku z powyższym kobiety leczone karwedylem nie powinny karmić piersią.

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

U niektórych pacjentów, szczególnie na początku leczenia oraz podczas dostosowywania dawki, czujność może być zmniejszona. Jeśli leczenie jest dobrze kontrolowane, karwedylol nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują szczególnie na początku leczenia.

Profil działań niepożądanych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dławicą piersiową jest podobny jak u pacjentów z niewydolnością serca. Jednak częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z nadciśnieniem i dławicą piersiową jest mniejsza.

Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca.
Poniżej podano działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca i nie obserwowane równie często u osób otrzymujących placebo.

Bardzo często (>1/10)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hiperglikemia*, obrzęki obwodowe, hiperwolemia, zatrzymanie płynów

Zaburzenia oka: zaburzenia widzenia

Zaburzenia serca: obrzęki obwodowe, bradykardia

Zaburzenia naczyń: hipotonia ortostatyczna

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, biegunka, wymioty

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: obrzęk narządów płciowych

Zaburzenia ogólne i w miejscu podania: obrzęki

Często (>1/100):

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: łagodna małopłytkowość

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy

Niezbyt często (>1/1000; <1/100):

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: zaparcia

Rzadko (<1/1000):

Zaburzenia układu nerwowego: omdlenie

Zaburzenia serca: całkowity blok przedsionkowo-komorowy, zaostrzenie niewydolności serca

Zaburzenia nerek i układu moczowego: zaostrzenie niewydolności nerek

*hiperglikemia (u chorych na cukrzycę) (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

U pacjentów z uogólnioną miażdżycą i (lub) zaburzeniami czynności nerek rzadko opisywano występowanie ostrej niewydolności nerek i zaburzenia czynności nerek. Częstość występowania działań niepożądanych nie jest zależna od dawki, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia, bradykardii i zaostrzenia niewydolności serca.

Podczas zwiększania dawki rzadko mogą wystąpić zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego.

Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem i dławicą piersiową.

Bardzo często (>1/10)

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy*, bóle głowy*

Zaburzenia oka: zmniejszenie wydzielania płynu łzowego

Zaburzenia serca: bradykardia

Zaburzenia naczyń: hipotonia ortostatyczna

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości: bóle kończyn

Zaburzenia ogólne i w miejscu podania: uczucie zmęczenia*

Często (>1/100):

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, bóle brzucha, biegunka

Rzadko (<1/1000):

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: łagodna małopłytkowość, leukopenia

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: obrzęki

Zaburzenia psychiczne: zaburzenia snu, depresja

Zaburzenia układu nerwowego: parestezje, omdlenia*

Zaburzenia naczyń: zaburzenia krążenia obwodowego

Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia: obrzęk błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: zaparcia, wymioty

Zaburzenia nerek u układu moczowego: zaostrzenie niewydolności nerek

Badania laboratoryjne: wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy

Bardzo rzadko (<1/10 000)

Zaburzenia oka: zaburzenia widzenia, podrażnienie oka

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: suchość w jamie ustnej

Zaburzenia nerek i układu moczowego: trudności w oddawaniu moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: impotencja

*Te działania występują zwłaszcza na początku leczenia.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane to: dławica piersiowa, blok przedsionkowo-komorowy i zaostrzenie chromania przestankowego u pacjentów z chorobą Raynauda.

Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia: u pacjentów ze skłonnością obserwowano bezdech dychawiczy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rzadko zgłaszano różne reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, pokrzywka, świąd i reakcja przypominająca liszaj płaski). Mogą wystąpić zmiany łuszczycowe lub zaostrzyć się istniejące zmiany.

Leki β -adrenolityczne, zwłaszcza nioselektywne, mogą spowodować ujawnienie utajonej cukrzycy i zaburzenia kontroli glukozy we krwi. Także podczas leczenia karwedylem mogą wystąpić zaburzenia stężenia glukozy, choć niezbyt często.

4.9 Przedawkowanie

Objawy: przedawkowanie może spowodować wystąpienie ciężkiego niedociśnienia, bradykardii, niewydolności serca, wstrząsu kardiogenego i zatrzymania krążenia. Mogą również wystąpić zaburzenia oddychania, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i drgawki.

Leczenie: oprócz zwykłych metod postępowania należy monitorować czynności życiowe i w razie konieczności wyrównać zaburzenia w oddziale intensywnej terapii. Można zastosować następujące metody leczenia podtrzymującego:

Atropina: w dawce 0,5 do 2 mg dożylnie (leczenie ciężkiej bradykardii).

Glukagon: początkowo 1 do 10 mg dożylnie, następnie, jeśli zajdzie potrzeba, w powolnej infuzji dożylnie 2 do 5 mg/godzinę (w celu podtrzymania czynności układu krążenia).

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

Jeśli głównym objawem przedawkowania jest rozszerzenie naczyń obwodowych, należy zastosować noradrenalinę lub etylefrynę. Należy w sposób ciągły monitorować układ krążenia pacjenta.

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

W przypadku skurczu oskrzeli należy podać pacjentowi leki β -sympatykomimetyczne (w postaci aerozolu lub dożylnie, jeśli po zastosowaniu aerozolu brak jest właściwego działania) lub teofilinę dożylnie. W przypadku wystąpienia drgawek należy podać diazepam w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Karwedylol jest silnie związany z białkami. W związku z powyższym nie można go usunąć z ustroju za pomocą dializy.

Ważne! W przypadku ciężkiego przedawkowania i wystąpienia wstrząsu, leczenie podtrzymujące należy prowadzić przez wystarczająco długi czas, ponieważ eliminacja i redystrybucja karwedylolu mogą być wolniejsze niż zwykle. Okres leczenia odtruwającego zależy od nasilenia przedawkowania; leczenie podtrzymujące należy kontynuować do ustabilizowania stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki blokujące receptory alfa i beta;

Kod ATC: C07A G02

Karwedylol jest nieselektywnym lekiem β -adrenolitycznym o właściwościach rozszerzających naczynia, który zmniejsza opór obwodowy poprzez wybiórcze blokowanie receptora α_1 i hamuje układu renina-angiotensyna poprzez nieselektywne blokowanie receptora β . Aktywność osoczowa reniny jest zmniejszona a zatrzymanie płynów występuje rzadko.

Karwedylol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ang. *ISA – intrinsic sympathomimetic activity*). Tak jak propranolol, ma właściwości stabilizowania błony komórkowej.

Karwedylol jest mieszaniną racemiczną dwóch stereoizomerów. Oba enancjomery wykazują w modelach eksperymentalnych u zwierząt właściwości blokujące receptory α -adrenergiczne. Nieselektywne właściwości blokowania receptorów β_1 i β_2 przypisuje się głównie enancjomerowi S(-).

Właściwości antyoksydacyjne karwedylolu i jego metabolitów wykazano *in vitro* oraz *in vivo* w badaniach u zwierząt oraz w modelu *in vitro* w niektórych typach komórek ludzkich.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zmniejszenie ciśnienia tętniczego nie powoduje jednoczesnego zwiększenia oporu obwodowego, tak jak w przypadku produktów o selektywnych właściwościach blokowania receptora β . Częstość akcji serca ulega nieznacznemu zwolnieniu. Objętość wyrzutowa pozostaje bez zmian. Przepływ krwi przez nerki i czynność nerek pozostają bez zmian, podobnie jak opór obwodowy, dlatego objaw chłodnych kończyn, często obserwowany w przypadku beta-blokerów zdarza się rzadko. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym karwedylol zwiększa stężenie noradrenaliny w osoczu.

Podczas długotrwałego leczenia pacjentów z niewydolnością serca obserwowano, że karwedylol ma właściwości przeciwniedokrwienne i łagodzące ból. Badania hemodynamiczne wykazały, że karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następne komór. U pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory lub zastoinową niewydolnością serca, karwedylol wykazuje korzystny wpływ na hemodynamikę, frakcję wyrzutową i wymiary lewej komory.

Karwedylol nie wywiera niekorzystnego działania na stężenie lipidów ani elektrolitów w surowicy. Stosunek HDL (ang. *high-density lipoproteins*) do LDL (ang. *low-density lipoproteins*) pozostaje w normie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Informacje ogólne: Całkowita biodostępność karwedylolu po podaniu doustnym wynosi około 25%. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1 godzinie po podaniu. Zależność pomiędzy podaną dawką i stężeniem w osoczu jest liniowa. U pacjentów z powolną hydroksylacją debryzochiny, stężenie karwedylolu w osoczu jest 2-3-krotnie większe, niż u pacjentów szybko metabolizujących. Pokarm nie wpływa na biodostępność, jednak czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego jest wydłużony. Karwedylol jest związkiem wysoce lipofilnym. Około 98% do 99% karwedylolu jest związane z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi około 2 l/kg. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi około 60-75%.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 6 do 10 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 590 ml/min. Eliminacja zachodzi głównie z żółcią. Główną drogą wydalania jest wydalanie z kałem. Niewielka ilość jest wydalana przez nerki pod postacią metabolitów.

Karwedylol jest w znacznym stopniu metabolizowany do wielu metabolitów, które są wydalone głównie z żółcią. Metabolizm zachodzi w wątrobie, głównie poprzez oksydację i glukuronidację pierścienia aromatycznego. Demetylacja i hydroksylacja pierścienia fenolowego powoduje tworzenie 3 aktywnych metabolitów o właściwościach blokowania receptora β . W porównaniu do karwedylolu, metabolity te mają słabe właściwości rozszerzenia naczyń. Wyniki badań przedklinicznych wykazują, że metabolit 4'-hydroksyfenolowy blokuje receptor β 13-krotnie silniej niż karwedylol. Jednak stężenie tego metabolitu u ludzi jest około 10 razy mniejsze niż karwedylolu. Dwa hydroksykarbazolowe metabolity karwedylolu mają silne właściwości przeciwutleniające,

30-80 razy silniejsze w porównaniu do karwedylolu.

Właściwości u pacjentów: Wiek pacjenta wpływa na właściwości farmakokinetyczne karwedylolu; stężenie karwedylolu w osoczu jest o około 50% większe u pacjentów w podeszłym wieku, w porównaniu do osób młodszych. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z marskością wątroby, biodostępność karwedylolu była 4-krotnie większa, stężenie w osoczu 5-krotnie większe, a objętość dystrybucji 4-krotnie większa w porównaniu do zdrowych ochotników. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem i umiarkowaną (klirens kreatyniny 20-30 ml/min) lub ciężką (klirens kreatyniny < 20 ml/min) niewydolnością nerek, obserwowano zwiększenie stężenia karwedylolu o około 40-50%, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Rozrzut wyników był jednak znaczny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przeprowadzone u szczurów i myszy nie wykazały właściwości rakotwórczych karwedylolu podawanego w dawkach 75 mg/kg i 200 mg/kg (dawki 38-100 razy przekraczające maksymalną dawkę dobową u ludzi).

W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* u ssaków lub innych zwierząt karwedylol nie wykazywał właściwości mutagennych.

Podawanie karwedylolu w dużych dawkach u ciężarnych szczurów (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 -razy większych niż maksymalna dawka dobową u ludzi), obserwowano niepożądany wpływ na ciążę oraz płodność. Po podaniu dawki ≥ 60 mg/kg (≥ 30 -razy większych niż maksymalna dawka dobową u ludzi) obserwowano opóźnienie wzrostu i rozwoju płodu. Po podaniu dawek odpowiednio 200 mg/kg i 75 mg/kg u królików i szczurów (dawki 38-100 razy przekraczające maksymalną dawkę dobową u ludzi), występowała embriotoksyczność (zwiększona śmiertelność po implantacji zarodka), ale nie występowały deformacje.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Powidon
Krospowidon
Krzemu dwutlenek koloidalny bezwodny
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe, nieprzezroczyste blistry PVC/PVdC/Al.; opakowanie zewnętrzne tekturowe zawiera 14, 28, 30, 50, 56 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie opakowania muszą się znajdować w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., E. Plater 53, 00-113 Warszawa, Polska

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

Pozwolenie nr 11813

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

05.09.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010 -10- 1 8

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