

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hypoten, 6,25 mg, tabletki powlekane
Hypoten, 12,5 mg, tabletki powlekane
Hypoten, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 6,25 mg, 12,5 mg lub 25 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).
Substancja pomocnicza: 25 mg/50 mg/100 mg laktozy jednowodnej.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

- Tabletki powlekane 6,25 mg: białe, owalne, z rowkiem dzielącym po obu stronach oznakowane „6.25” po jednej stronie.
- Tabletki powlekane 12,5 mg: białe, owalne, z rowkiem dzielącym po obu stronach, oznakowane „12.5” po jednej stronie.
- Tabletki powlekane 25 mg: białe, owalne, z rowkiem dzielącym po obu stronach, oznakowane „25” po jednej stronie.

Tabletki 6,25 mg, 12,5 mg i 25 mg można dzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne.
Przewlekła stabilna dławica piersiowa.
Leczenie wspomagające umiarkowanej do ciężkiej stabilnej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Hypoten dostępny jest w 3 mocach: 6,25 mg; 12,5 mg i 25 mg.

Nadciśnienie tętnicze samoistne:

Hypoten może być stosowany w leczeniu nadciśnienia w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi. Zaleca się podawanie leku raz na dobę, jednakże zalecana najwyższa dawka jednorazowa wynosi 25 mg, a zalecana najwyższa dawka dobową wynosi 50 mg.

Dorośli:

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie zaleca się kontynuowanie leczenia dawką 25 mg raz na dobę. W razie potrzeby dawka może być stopniowo zwiększana w odstępach dwutygodniowych lub większych.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Zalecana dawka początkowa w nadciśnieniu wynosi 12,5 mg raz na dobę, co może być dawką wystarczającą do kontynuacji leczenia. Jednakże przy braku właściwej odpowiedzi

terapeutycznej przy tej dawce, dawka może być stopniowo zwiększana w odstępach dwutygodniowych lub większych.

Przewlekła stabilna dławica piersiowa

Dorośli:

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie zaleca się kontynuowanie leczenia dawką 25 mg dwa razy na dobę. W razie potrzeby dawka może być stopniowo zwiększana w odstępach dwutygodniowych lub większych. Zalecana najwyższa dawka dobową wynosi 100 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie zaleca się kontynuowanie leczenia dawką 25 mg dwa razy na dobę, co stanowi najwyższą zalecaną dawkę dobową.

Niewydolność serca

Leczenie umiarkowanej do ciężkiej stabilnej niewydolności serca jako leczenie wspomagające standardowe leczenie lekami moczopędnymi, inhibitorami ACE, preparatami naporstnicy i (lub) lekami rozszerzającymi naczynia. Pacjent powinien być w stabilnym stanie klinicznym (brak zmian w klasyfikacji NYHA, bez hospitalizacji z powodu niewydolności serca), a podstawowe leczenie musi być stałe przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem leczenia karwedylem. Ponadto pacjent powinien mieć zmniejszoną lewokomorową frakcję wyrzutową, częstość pracy serca powinna być wyższa niż 50 uderzeń na minutę, a ciśnienie skurczowe krwi wyższe niż 85 mmHg (patrz punkt 4.3).

Dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. Jeżeli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, dawka może być stopniowo zwiększana w odstępach dwutygodniowych lub większych, najpierw do 6,25 mg dwa razy na dobę, potem do 12,5 mg dwa razy na dobę, na następnie do 25 mg dwa razy na dobę. Zaleca się, aby zwiększać dawkę do najwyższego poziomu tolerowanego przez pacjenta.

Najwyższa zalecana dawka wynosi 25 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 85 kg, i 50 mg dwa razy na dobę u pacjentów ważących więcej niż 85 kg, pod warunkiem, że niewydolność serca nie jest ciężka. Zwiększanie dawki do 50 mg dwa razy na dobę powinno być prowadzone ostrożnie, z dokładną obserwacją medyczną pacjenta.

Na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki może dojść do przejściowego nasilenia objawów niewydolności serca, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca i (lub) przyjmujących duże dawki leków moczopędnych. Zwykle nie stanowi to podstawy do przerwania leczenia, ale nie należy zwiększać dawki. Po rozpoczęciu leczenia karwedylem lub po zwiększeniu dawki pacjent powinien być obserwowany przez lekarza/lekarza kardiologa. Przed każdym zwiększeniem dawki należy przeprowadzić badanie pacjenta pod kątem możliwych objawów pogorszenia niewydolności serca lub nadmiernego rozszerzenia naczyń (np. czynność nerek, masa ciała, ciśnienie krwi, częstość i rytm pracy serca). Pogorszenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów w ustroju należy leczyć bez zwiększania dawki środka moczopędnego, a dawki karwedylolu nie należy zwiększać do czasu ustabilizowania stanu pacjenta. W przypadku wystąpienia bradykardii lub wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, należy monitorować stężenie digoksyny we krwi. W niektórych przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki karwedylolu

lub czasowe przerwanie leczenia. Nawet w takich przypadkach często można z powodzeniem stopniowo zwiększać dawkę karwedylolu.

Jeżeli leczenie karwedylolem zostanie przerwane na dłużej niż dwa tygodnie, leczenie należy wznowić od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę i zwiększać stopniowo dawkę zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Niewydolność nerek.

Dawkowanie musi być ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta, ale dane farmakokinetyczne nie wskazują, by dostosowanie dawkowania karwedylolu u pacjentów z niewydolnością nerek było konieczne.

Umiarkowana niewydolność wątroby.

Może być konieczne dostosowanie dawkowania.

Dzieci i młodzież (< 18 lat).

Brak jest wystarczających danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karwedylolu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na działanie karwedylolu, i w związku z tym powinni być szczególnie starannie obserwowani.

Podobnie jak w przypadku innych beta-blokerów, a szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, odstawianie karwedylolu powinno być prowadzone stopniowo (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania.

Nie ma potrzeby przyjmowania tabletek karwedylolu razem z posiłkiem. Jednakże zaleca się, aby pacjenci z niewydolnością serca przyjmowali karwedylol razem z posiłkiem, aby umożliwić spowolnienie wchłaniania i zmniejszyć ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

4.3 Przeciwwskazania

Niewydolność serca należąca do klasy IV według klasyfikacji NYHA wymagająca dożylnego leczenia lekami inotropowymi.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc ze skurczem oskrzeli (patrz punkt 4.4).

Klinicznie istotna niewydolność wątroby.

Astma oskrzelowa.

Blok przedsionkowo-komorowy stopnia drugiego lub trzeciego.

Ciężka bradykardia (czynność serca <50/min).

Wstrząs kardiogeny.

Zespół chorego węzła zatokowego (w tym blok zatokowo-przedsionkowy).

Ciężkie niedociśnienie (skurczowe ciśnienie krwi poniżej 85 mmHg).

Nadwrażliwość na karwedylol lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Kwasica metaboliczna.

Dławica Prinzmetala.

Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy.

Ciężkie zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego.

Jednoczesne dożylnie leczenie werapamilem lub diltiazemem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia, która należy uwzględnić szczególnie przy leczeniu pacjentów z niewydolnością serca.

Zasadniczo karwedylol powinien być podawany jako lek dodatkowy do leków moczopędnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), preparatów naporstnicy i (lub) leków rozszerzających naczynia. Leczenie karwedylem można rozpocząć tylko wtedy, gdy pacjent jest leczony stałym konwencjonalnym leczeniem zasadniczym od co najmniej czterech tygodni. Pacjenci z niewyrównanymi zaburzeniami muszą zostać ustabilizowani. Pacjenci z ciężką niewydolnością serca, utratą elektrolitów i hipowolemią, w podeszłym wieku i pacjenci z niskim początkowym ciśnieniem krwi powinni być obserwowani przez około 2 godzin po podaniu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki, z uwagi na możliwość wystąpienia niedociśnienia. Niedociśnienie spowodowane nadmiernym rozszerzeniem naczyń należy początkowo leczyć przez zmniejszenie dawki leku moczopędnego. Jeżeli objawy nie ustępują, można zmniejszyć dawkę podawanego inhibitora ACE. Następnie można też zmniejszyć dawkę lub czasowo przerwać leczenie karwedylem. Nie należy zwiększać dawki karwedylolu do czasu opanowania objawów pogorszenia niewydolności serca czy rozszerzenia naczyń.

Podczas leczenia karwedylem pacjentów z niewydolnością serca i niskim ciśnieniem krwi (ciśnienie skurczowe < 100 mmHg), chorobą niedokrwienną serca i uogólnioną miażdżycą i (lub) z niewydolnością nerek, obserwowano przejściowe pogorszenie czynności nerek. U pacjentów z niewydolnością serca i tymi czynnikami ryzyka należy dokładnie kontrolować czynność nerek podczas stopniowego zwiększania dawki karwedylolu. Jeżeli dojdzie do istotnego pogorszenia czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę karwedylolu lub przerwać leczenie.

Podczas jednoczesnego leczenia karwedylem i preparatem naporstnicy należy mieć na uwadze, że zarówno preparaty naporstnicy, jak i karwedylol wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.5).

Inne ostrzeżenia dotyczące karwedylolu i ogólnie beta-blokerów.

Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc nie przyjmujący leków doustnych ani wziewnych nie powinni przyjmować karwedylolu, chyba że spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem związanym ze stosowaniem. W przypadku stosowania karwedylolu u takich pacjentów, należy ich dokładnie obserwować na początku leczenia i podczas stopniowego dostosowywania dawki. Jeżeli podczas leczenia u pacjenta wystąpią oznaki skurczu oskrzeli, dawka karwedylolu musi zostać zmniejszona.

Karwedylol może maskować przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrej hipoglikemii; u pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca podczas leczenia karwedylem mogą niekiedy wystąpić trudności z utrzymywaniem odpowiedniego stężenia glukozy we krwi. Dlatego pacjenci z cukrzycą przyjmujący karwedylol wymagają dokładnej obserwacji z zastosowaniem regularnych pomiarów stężenia glukozy we krwi i w razie potrzeby, dostosowania dawki leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.5).

Karwedylol może maskować przedmiotowe i podmiotowe objawy nadczynności tarczycy.

Karwedylol może powodować bradykardię. Jeżeli dojdzie do zmniejszenia tętna poniżej 55/min i pojawiają się objawy bradykardii, należy zmniejszyć dawkę karwedylolu.

Przy jednoczesnym stosowaniu karwedylolu z blokerami kanału wapniowego, takimi jak werapamil czy diltiazem, lub innymi lekami przeciwwarytmicznymi, w szczególności amiodaronem, należy kontrolować ciśnienie krwi i zapis EKG pacjenta. Należy unikać jednoczesnego podawania dożylnego (patrz punkt 4.5).

Cymetydynę można stosować jednocześnie z karwedylem tylko z zachowaniem ostrożności, bowiem może ona nasilić działanie karwedylolu (patrz punkt 4.5).

Należy uprzedzić pacjentów noszących soczewki kontaktowe o możliwości zmniejszenia wydzielania łez.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz przechodzących leczenie odczulające, bowiem beta-blokery mogą nasilić zarówno wrażliwość na alergeny, jak i ciężkość reakcji anafilaktycznej. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania beta-blokerów pacjentom z łuszczycą, bowiem może dojść do zaostrzenia objawów skórnych.

Ponieważ karwedylol jest beta-blokerem rozszerzającym naczynia, zaostrzenie choroby naczyń obwodowych jest mniej prawdopodobne niż przy klasycznych beta-blokerach. Jednakże doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania karwedylolu w tej grupie pacjentów jest bardzo ograniczone. To samo dotyczy pacjentów z zespołem Raynauda, lecz tu może dojść do zaostrzenia objawów.

Pacjenci ze znanym słabym metabolizmem debryzochiny powinni być dokładnie obserwowani na początku leczenia (patrz punkt 5.2).

Z uwagi na ograniczone doświadczenie kliniczne karwedylol nie powinien być podawany pacjentom z niestabilnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym, niedociśnieniem ortostatycznym, ostrą zapalną chorobą serca, hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki serca lub ujścia aorty/pnia płucnego, schyłkowym stadium choroby tętnic obwodowych oraz pacjentom leczonym jednocześnie agonistą receptora α_1 lub α_2 .

Z uwagi na ujemne działanie dromotropowe karwedylol należy stosować z ostrożnością u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Beta-blokery zmniejszają ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca podczas znieczulenia, jednakże równocześnie mogą zwiększyć ryzyko niedociśnienia. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas stosowania pewnych leków znieczulających. Niedawne badania sugerują jednak korzystne działanie beta-blokerów na spadek okołoperacyjnej śmiertelności z przyczyn sercowych i liczby powikłań sercowo-naczyniowych.

Podobnie jak w przypadku innych beta-blokerów, leczenie karwedylem nie powinno być nagle przerywane. Odnosi się to szczególnie do pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Leczenie karwedylem powinno być odstawiane stopniowo w ciągu dwóch tygodni, np. przez zmniejszanie dawki o połowę co trzy dni. W razie potrzeby, w tym samym czasie należy rozpocząć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostrzeniu dławicy piersiowej.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi zaburzeniami dziedzicznymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni zażywać tego leku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwaritmiczne. Obserwowano pojedyncze przypadki zaburzenia przewodnictwa, rzadko z zaburzeniami hemodynamicznymi, u pacjentów przyjmujących karwedylol i (doustnie) diltiazem, werapamil i (lub) amiodaron. Podobnie jak w przypadku innych beta-blokerów, przy jednoczesnym stosowaniu karwedylolu z blokerami kanału wapniowego, jak werapamil czy diltiazem, należy dokładnie monitorować ciśnienie krwi i EKG pacjenta z uwagi na zwiększone ryzyko zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub niewydolności serca (działanie synergistyczne). Należy również wdrożyć dokładną obserwację podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu i któregośkolwiek z leków przeciwaritmicznych klasy I lub amiodaronu (doustnie). Zgłaszano występowanie bradykardii, zatrzymanie akcji serca i migotanie komór bezpośrednio po rozpoczęciu leczenia beta-blokerem pacjentów przyjmujących amiodaron. Istnieje ryzyko wystąpienia niewydolności serca w przypadku jednoczesnego dożylnego podawania leków przeciwaritmicznych klasy Ia lub Ic.

Jednoczesne podawanie rezerpiny, guanetydyny, metylodopy, guanfacyny i inhibitorów monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B) może prowadzić do dodatkowego zmniejszenia częstości akcji serca. Zaleca się monitorowanie parametrów czynności życiowych.

Pochodne dihydropirydyny. Jednoczesne podawanie pochodnych dihydropirydyny i karwedylolu powinno być prowadzone pod ścisłą obserwacją w związku ze zgłaszanymi przypadkami niewydolności serca i ciężkiego niedociśnienia.

Azotany. Nasilenie działania hipotensyjnego.

Glikozydy nasercowe. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących jednocześnie karwedylol i digoksynę zaobserwowano wzrost stężenia digoksyny w stanie równowagi o około 16% a digitoksyny o około 13%. Zaleca się monitorowanie stężenia digoksyny w osoczu podczas rozpoczynania i przerywania leczenia oraz podczas dostosowywania dawki karwedylolu.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe. Karwedylol może nasilić działanie innych jednocześnie stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych (np. antagonisty receptora α_1) i leków o ubocznym działaniu obniżającym ciśnienie, jak barbiturany, pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki rozszerzające naczynia, oraz alkoholu.

Cyklosporyna. Jednoczesne podawanie karwedylolu zwiększa stężenie cyklosporyny w osoczu; zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia cyklosporyny.

Leki przeciwcukrzycowe włącznie z insuliną. Hipoglikemiczne działanie insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych może być nasilone. Objawy hipoglikemii mogą być maskowane. Zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą.

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

Wziewne środki znieczulające. Należy zwrócić uwagę na możliwe synergistyczne działanie inotropowe ujemne i hipotensyjne karwedylolu i leków znieczulających podczas znieczulenia.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), estrogeny i kortykosteroidy.

Przeciwnadciśnieniowe działanie karwedylolu jest osłabione przez zatrzymanie wody i sodu w ustroju.

Leki indukujące lub hamujące enzymy cytochromu P450. Pacjenci przyjmujący leki indukujące (np. ryfampicyna i barbiturany) lub hamujące (np. cymetydyna, ketokonazol, fluoksetyna, haloperydol, werapamil, erytromycyna) enzymy cytochromu P450 wymagają dokładnego kontrolowania podczas jednoczesnego leczenia karwedylem, bowiem stężenie karwedylolu może być odpowiednio zmniejszone przez leki indukujące i zwiększone przez leki hamujące te enzymy.

Sympatykomimetyki o działaniu alfa-sympatykomimetycznym i beta-sympatykomimetycznym. Ryzyko nadciśnienia tętniczego i nadmiernej bradykardii.

Ergotamina. Nasilenie działania zwężającego naczynia.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Nasilenie blokady nerwowo-mięśniowej.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie zaleca się stosowania karwedylolu podczas ciąży lub laktacji.

Karwedylol nie wykazał żadnego działania teratogennego w badaniach rozrodczości u zwierząt, lecz brak jest wystarczających dowodów klinicznych bezpieczeństwa jego stosowania u kobiet w ciąży (patrz punkt 5.3).

Beta-blokery zmniejszają perfuzję łożyskową, co może doprowadzić do obumarcia płodu w macicy oraz niewczesnych i przedwczesnych porodów. Ponadto mogą wystąpić działania niepożądane (zwłaszcza hipoglikemia, bradykardia, upośledzenie czynności oddechowej i hipotermia) u płodu lub noworodka. Istnieje podwyższone ryzyko powikłań sercowych i płucnych noworodka w okresie poporodowym. Karwedylol nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, chyba że oczekiwane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu/novorodka. Leczenie powinno być przerwane na 2-3 dni przed oczekiwanym terminem porodu. Jeżeli nie jest to możliwe, noworodek musi być monitorowany przez pierwsze 2-3 dni życia.

Karwedylol ma właściwości lipofilne, a zgodnie z wynikami badań na karmiących samicach zwierząt karwedylol i jego metabolity przenikają do mleka. Dlatego matki przyjmujące karwedylol nie powinny karmić piersią.

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

U niektórych pacjentów może dojść do zmniejszenia czujności, zwłaszcza na początku leczenia lub podczas dostosowywania dawki. Nie stwierdzono, aby w warunkach dobrej kontroli leczenia karwedylol powodował zmniejszenie zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują przeważnie na początku leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych nie zależy od dawki, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia, bradykardii i pogorszenia niewydolności serca. Obserwowany w badaniach klinicznych profil działań niepożądanych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dławicą piersiową jest podobny do obserwowanego u pacjentów z niewydolnością serca. Jednakże częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z nadciśnieniem i dławicą piersiową jest mniejsza.

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 $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)

	Bardzo często	Często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Łagodna małopłytkowość ² Leukopenia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia (u pacjentów z cukrzycą) ⁴ Hiperwoleミア Zatrzymanie płynów	Hipercholesterolemia	Obrzęk obwodowy ¹	
Zaburzenia psychiczne			Zaburzenia snu Depresja	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy ² Ból głowy		Omdlenie Parestezja	
Zaburzenia oka	Zmniejszone wytwarzanie łez			Zaburzenia widzenia ¹ Podrażnienie oka
Zaburzenia serca	Obrzęk stóp Bradykardia		Osłabienie kurczliwości serca (w okresie dostosowywania dawki) Pogorszenie niewydolności serca	Blok przedsionkowo-komorowy Dławica piersiowa
Zaburzenia naczyń	Niedociśnienie ortostatyczne		Niewydolność krążenia obwodowego	Zaostrzenie objawów u pacjentów cierpiących na chromanie przestankowe lub zespół Raynauda
Zaburzenia oddechowe, klatki		Duszność astmatyczna (u podatnych)	Niedrożność nosa	

piersiowej i śródpierśia		pacjentów)		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności ¹ Biegunka ¹ Bóle brzucha	Zaparcie ³ Wymioty ¹	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Podwyższone stężenie transaminaz w surowicy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Różnego typu reakcje skórne, np. osutka alergiczna, pokrzywka, świąd, reakcje podobne do liszaja płaskiego, łuszczyca lub zaostrenie się istniejących zmian łuszczycowych	
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Bóle kończyn			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Pogorszenie czynności nerek Upośledzenie czynności nerek Ostra niewydolność nerek (głównie u pacjentów z uogólnioną miażdżycą i (lub) zaburzeniami czynności nerek)	Trudności w oddawaniu moczu
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi	Obrzęk narządów płciowych			Impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk Zmęczenie			

- 1 W badaniach klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca częstotliwość występowania tego działania niepożądanego wynosiła „bardzo często”.
- 2 W badaniach klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca częstotliwość występowania tego działania niepożądanego wynosiła „często”.
- 3 W badaniach klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca częstotliwość występowania tego działania niepożądanego wynosiła „niezbyt często”.
- 4 W szczególności, nieselektywne beta-blokery mogą spowodować ujawnienie utajonej cukrzycy, zaostrzenie objawów jawnej cukrzycy i zakłócenie kontroli stężenia glukozy we krwi. Także podczas leczenia karwedylolem mogą wystąpić, choć niezbyt często, łagodne zaburzenia równowagi stężenia glukozy (patrz też punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Objawy. Przedawkowanie może spowodować ciężkie niedociśnienie, bradykardię, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny i zatrzymanie akcji serca. Mogą również wystąpić trudności w oddychaniu, skurcz oskrzeli, wymioty, obniżenie poziomu świadomości i drgawki.

Leczenie. Oprócz standardowego postępowania należy monitorować parametry czynności życiowych i w razie potrzeby wyrównać zaburzenia czynności w oddziale intensywnej opieki medycznej. Można zastosować następujące leczenie wspomagające:

Atropina: 0,5 - 2 mg dożylnie (w celu leczenia ciężkiej bradykardii).

Glukagon: początkowo 1 - 10 mg dożylnie, a następnie, w razie potrzeby, w powolnym wlewie dożylnym z szybkością 2 - 5 mg/godz. (w celu podtrzymania czynności układu sercowo-naczyniowego).

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

Jeżeli głównym objawem przedawkowania jest rozszerzenie naczyń obwodowych, pacjentowi należy podać noradrenalinę lub etylefrynę. Należy w sposób ciągły monitorować krążenie pacjenta.

W przypadku bradykardii odpornej na leczenie farmakologiczne należy zastosować stymulator serca. W celu leczenia skurczu oskrzeli należy podawać pacjentowi beta-sympatykomimetyki (wziewne lub dożylnie, jeżeli wziewne nie dadzą oczekiwanego efektu) lub dożylnie teofilinę. W przypadku drgawek można zastosować diazepam w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Karwedylol wiąże się w wysokim stopniu z białkami osocza, więc nie można go usunąć z organizmu na drodze dializy.

Ważne! W przypadkach ciężkiego przedawkowania, gdy pacjent jest w stanie wstrząsu, leczenie podtrzymujące należy prowadzić przez wystarczająco długi czas, gdyż eliminacja i redystrybucja karwedylolu mogą być wolniejsze niż zwykle. Okres leczenia odtruwającego zależy od nasilenia przedawkowania; leczenie podtrzymujące musi być prowadzone do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta.

5 Właściwości farmakologiczne

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki blokujące receptory beta- i alfa₁-adrenergiczne
Kod ATC: C07AG02

Karwedylol jest nioselektywnym lekiem beta-adrenolitycznym o działaniu rozszerzającym naczynia, który zmniejsza obwodowy opór naczyniowy przez selektywną blokadę receptorów alfa₁-adrenergicznych i hamowanie układu renina-angiotensyna przez nioselektywną blokadę receptorów beta-adrenergicznych. Lek powoduje zmniejszenie aktywności reninowej osocza i, rzadko, zatrzymanie płynów.

Karwedylol nie ma wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ISA - ang. *Intrinsic Sympathomimetic Activity*). Podobnie jak propranolol, ma działanie stabilizujące błony.

Karwedylol jest mieszaniną racemiczną dwóch stereoizomerów. W badaniach na zwierzętach oba enancjomery wykazywały działanie blokujące receptory alfa. Nioselektywne działanie blokujące receptory beta₁- i beta₂-adrenergiczne przypisywane jest głównie enancjomerowi S(-).

Przeciwutleniające działanie karwedylolu i jego metabolitów zostało wykazane w badaniach *in vitro* i *in vivo* na modelach zwierzęcych oraz *in vitro* na wielu typach komórek ludzkich.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obniżenie ciśnienia tętniczego krwi nie jest związane z jednoczesnym zwiększeniem oporu obwodowego, co jest obserwowane w przypadku leków o wyłącznym działaniu beta-adrenolitycznym. Częstość akcji serca jest nieznacznie zmniejszona, a pojemność wyrzutowa nie ulega zmianie. Przepływ krwi przez nerki i czynność nerek nie zmieniają się, podobnie jak obwodowy przepływ krwi, dzięki czemu rzadko dochodzi do ziębnienia kończyn, co często jest obserwowane w przypadku innych beta-blokerów. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym karwedylol zwiększa stężenie noradrenaliny w osoczu.

Zaobserwowano, że w warunkach długotrwałego leczenia pacjentów z dławicą karwedylol wykazuje działanie przeciwniedokrwienne i łagodzące ból. Badania hemodynamiczne wykazały, że karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następcze komór serca. U pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory lub zastoinową niewydolnością serca karwedylol korzystnie wpływa na parametry hemodynamiczne oraz frakcję wyrzutową i wymiary lewej komory.

Karwedylol nie wpływa negatywnie na profil lipidowy czy zawartość elektrolitów w surowicy. Stosunek lipoprotein o dużej gęstości (HDL) do lipoprotein o małej gęstości (LDL) pozostaje w normie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Opis ogólny. Całkowita biodostępność karwedylolu po podaniu doustnym wynosi około 25%. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w ciągu około 1 godziny po podaniu. Występuje liniowa zależność pomiędzy dawką a stężeniem leku w osoczu. U pacjentów z powolną hydroksylacją debryzochiny stężenie karwedylolu w osoczu przekracza 2-3-krotnie stężenie obserwowane u pacjentów o szybkim metabolizmie debryzochiny. Pokarm nie zmienia biodostępności leku, ale powoduje wydłużenie czasu potrzebnego do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu. Karwedylol jest związkiem o silnych właściwościach lipofilnych. Około 98-99% karwedylolu wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji leku wynosi około 2 l/kg. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi około 60-75%.

Średni okres półtrwania karwedylolu w fazie eliminacji waha się od 6 do 10 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 590 ml/min. Karwedylol eliminowany jest głównie z żółcią, a główną drogą wydalania jest wydalanie z kałem. Mniejsza ilość jest wydalana przez nerki w postaci metabolitów.

Stwierdzono, że karwedylol jest w znacznym stopniu metabolizowany do różnych metabolitów, które są eliminowane głównie z żółcią. Karwedylol jest metabolizowany w wątrobie głównie przez oksydację pierścienia aromatycznego i sprzężanie z kwasem glukuronowym. Demetylacja i hydroksylacja pierścienia fenolowego daje trzy czynne metabolity o właściwościach beta-adrenolitycznych. Te trzy czynne metabolity mają słabe działanie rozszerzające naczynia w porównaniu z karwedylem. Badania przedkliniczne wskazują, że metabolit 4'-hydroksyfenolowy blokuje receptory beta około 13 razy silniej niż karwedylol. Jednakże stężenie tego metabolitu w organizmie człowieka jest około 10 razy mniejsze niż karwedylolu. Dwa hydroksykarbazolowe metabolity karwedylolu mają bardzo silne właściwości przeciwutleniające, 30-80 razy silniejsze w porównaniu do karwedylolu.

Właściwości u pacjenta. Farmakokinetyka karwedylolu jest zależna od wieku; stężenie karwedylolu w osoczu pacjentów w podeszłym wieku jest o około 50% wyższe w porównaniu do osób młodszych. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z marskością wątroby biodostępność karwedylolu była cztery razy większa, maksymalne stężenie w osoczu pięć razy większe, a objętość dystrybucji trzy razy większa, niż u osób zdrowych. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością nerek umiarkowaną (klirens kreatyniny 20-30 ml/min) oraz ciężką (klirens kreatyniny < 20 ml/min) obserwowano zwiększenie stężenia karwedylolu w osoczu o około 40-55% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże obserwowano dużą zmienność wyników.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania prowadzone na szczurach i myszach nie wykazały rakotwórczego działania karwedylolu podawanego w dawkach 75 mg/kg i 200 mg/kg (38-100 razy przekraczających najwyższą dawkę dobową u ludzi).

Karwedylol nie wykazywał działania mutagennego w badaniach *in vitro* i *in vivo* prowadzonych na ssakach i innych zwierzętach.

Podczas podawania dużych dawek karwedylolu ciężarnym samicom szczura (≥ 200 mg/kg, tzn. 100 lub więcej razy przekraczających najwyższą dawkę dobową zalecaną u ludzi) obserwowano niepożądane działania na ciążę i płodność. Wzrost i rozwój płodu były opóźnione przy dawkach ≥ 60 mg/kg (30 lub więcej razy przekraczających najwyższą dawkę dobową zalecaną u ludzi). Zaobserwowano też działanie toksyczne na zarodek (zwiększona śmiertelność po implantacji zarodka), lecz nie występowały deformacje płodów szczurów i królików, przy dawkach 200 mg/kg i 75 mg/kg (38-100 razy przekraczających najwyższą dawkę dobową zalecaną u ludzi).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Krospowidon

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

Powidon K-30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 3cP
Hypromeloza 6cP
Hypromeloza 50cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Trietylu cytrynian
Makrogol 8000
Polidekstroza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 30 i 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie I
02200 Espoo
Finlandia

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

6,25 mg: 12872
12,5 mg: 12873
25 mg: 12874

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

04.05.2007 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2009 -07- 0 1

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