

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carvedilolum 123ratio 12,5 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki zawiera 12,5 mg *Carvedilolum* (karwedylolu)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 86,25 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Nakrapiana, jasna, ceglastoczerwona, okrągła, płaska tabletki z linią podziału po jednej stronie i oznakowaniem po drugiej stronie - „CVL” w górnej części i „T3” – w dolnej. Tabletki może być dzielona 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

Dawkowanie

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 niezadowolająca, 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).

Pacjenci 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), naporstnicą 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

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

Do stosowania doustnego.

Tabletkę należy popić odpowiednią ilością płynu. Nie jest konieczne przyjmowanie tabletek wraz z posiłkiem. Jednak u pacjentów z niewydolnością serca zaleca się przyjmowanie karwedylolu 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.
- Klinicznie manifestujące się zaburzenia czynności wątroby.
- Skurcz oskrzeli lub astma w wywiadzie.
- Blok przedsionkowo – komorowy II lub III stopnia (chyba, że założony jest na stałe stymulator serca).
- 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).
- Nadwrażliwość na karwedylol lub substancje pomocnicze produktu.
- Kwasica metaboliczna.

Jednoczesne stosowanie dożylnie werapamilu lub diltiazemu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia dotyczące pacjentów z zastoinową 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 i nie zwiększać dawki karwedylolu do chwili uzyskania stabilności klinicznej. Sporadycznie, może być konieczne zmniejszenie dawki lub odstawienie karwedylolu.

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

Czynność nerek w zastoinowej niewydolności serca

Podczas leczenia karwedylem u pacjentów z niewydolnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe < 100 mm Hg), chorobą niedokrwienną serca i uogólnioną chorobą naczyniową 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.

Dysfunkcja lewej komory serca po zawale

Przed rozpoczęciem leczenia karwedylem pacjent musi być w stabilnym stanie klinicznym i powinien otrzymywać inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) przez co najmniej ostatnich 48 godzin, a dawka inhibitora ACE powinna być utrzymywana przez co najmniej ostatnie 24 godziny.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i skłonnością do zwężenia oskrzeli, **nie** leczonych produktami doustnymi lub wziewnymi, karwedylol można stosować z zachowaniem ostrożności i jedynie wówczas, jeśli spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

U pacjentów ze skłonnością do reakcji skurczowych oskrzeli, może wystąpić niewydolność oddechowa w wyniku prawdopodobnego zwiększenia oporu dróg oddechowych.

W początkowym okresie leczenia oraz podczas zwiększania dawki karwedylolu należy uważnie obserwować pacjenta, a w przypadku wystąpienia skurczu oskrzeli dawkę należy zmniejszyć.

Cukrzyca

Karwedylol może maskować lub osłabiać wczesne oznaki lub objawy 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).

Nadczynność tarczycy

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

Bradykardia

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

Jednoczesne stosowanie leków blokujących kanały wapniowe

Jeśli karwedylol jest stosowany w skojarzeniu z lekami blokującymi kanały wapniowe, np. werapamilem czy diltiazemem, lub innymi produktami przeciwarytmicznymi, przede wszystkim amiodaronem, należy ściśle 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 nasilonie (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Soczewki kontaktowe

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

Nadwrażliwość

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

Łuszczyca

Należy zachować ostrożność stosując leki β -adrenolityczne u pacjentów chorych na łuszcycę, ponieważ może dojść do zaostrzenia reakcji skórnych. U tych pacjentów należy stosować karwedylol tylko po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Choroba naczyń obwodowych i zespół Raynauda

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 .

Guz chromochłonny nadnerczy

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.

Dławica piersiowa typu Prinzmetala

Nieselektywne leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać bóle w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala. Brak doświadczeń ze stosowaniem karwedylolu u tych pacjentów pomimo, iż aktywność karwedylolu blokująca receptory α może zapobiegać tym objawom. Jednakże należy zachować ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów z podejrzeniem dławicy piersiowej typu Prinzmetala.

Znieczulenie ogólne i poważne operacje

Leki β -adrenolityczne zmniejszają ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu podczas znieczulenia ogólnego, jednak mogą również zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Należy więc zachować ostrożność u pacjentów poddawanych ogólnym zabiegom chirurgicznym, z powodu synergistycznego, ujemnego inotropowego działania karwedylolu i leków znieczulających. Wyniki nowych badań sugerują, że stosowanie leków β -adrenolitycznych zapobiega okołooperacyjnym zaburzeniom serca i zmniejsza częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych.

Zespół odstawienia

Tak jak w przypadku innych leków β -adrenolitycznych, karwedylolu nie należy odstawić nagle. Dotyczy to szczególnie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Leczenie karwedylolem należy odstawić 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

Interakcje farmakokinetyczne

Karwedylol jest substratem a także inhibitorem glikoproteiny P. Dlatego biodostępność leków transportowanych przez glikoproteinę P może być zwiększona podczas jednoczesnego podawania karwedylolu. Ponadto, biodostępność karwedylolu może być modyfikowana przez induktory lub inhibitory glikoproteiny P.

Inhibitory oraz induktory CYP2D6 i CYP2C9 mogą modyfikować stereoselektywnie układy i (lub) ogólnoustrojowy metabolizm karwedylolu, co prowadzi do wzrostu lub obniżenia stężenia R- i S-karwedylolu. Niektóre przykłady obserwowane u pacjentów lub u osób zdrowych są wymienione poniżej, ale lista nie jest wyczerpująca.

Digoksyna. U pacjentów z nadciśnieniem otrzymujących leczenie skojarzone karwedylem i digoksyną opisywano zwiększenie stężenia digoksyny w stanie stacjonarnym o około 15% i digitoksyny o około 13%. Zarówno digoksyna, jak i karwedylol wydłużają czas przewodnictwa przedsionkowo-komorowego. Podczas rozpoczynania, przerywania leczenia lub dostosowywania dawki karwedylolu zaleca się zwiększoną kontrolę stężenia digoksyny w osoczu.

Ryfampicyna: W badaniu z udziałem 12 zdrowych ochotników, podanie ryfampicyny powodowało zmniejszenie stężenia karwedylolu w osoczu o około 70%, najprawdopodobniej w wyniku indukcji glikoproteiny P, co prowadziło do obniżenia wchłaniania jelitowego karwedylolu.

Cyklosporyna. Dwa badania u pacjentów po przeszczepie nerki i serca przyjmujących doustnie cyklosporynę wykazały wzrost stężenia cyklosporyny po rozpoczęciu leczenia karwedylem. U około 30% pacjentów, dawka cyklosporyny musiała być zmniejszona w celu utrzymania stężenia cyklosporyny w zakresie stężeń terapeutycznych, podczas gdy u pozostałych pacjentów nie było konieczne dostosowanie dawki cyklosporyny. Dawka cyklosporyny była u tych pacjentów zmniejszona średnio o około 20%. Z powodu istnienia szerokiej indywidualnej różnorodności w reakcji pacjenta, zaleca się dokładną kontrolę stężenia cyklosporyny po rozpoczęciu leczenia karwedylem i ewentualne dostosowanie dawki cyklosporyny.

Amiodaron: U pacjentów z niewydolnością serca, amiodaron obniżył klirens S-karwedylolu prawdopodobnie przez hamowanie CYP2C9. Średnie stężenie R-karwedylolu w osoczu nie uległo zmianie. W związku z tym istnieje potencjalne ryzyko wzrostu β -blokady spowodowane przez zwiększenie stężenia S-karwedylolu w osoczu.

Fluoksetyna: W randomizowanym krzyżowym badaniu z udziałem 10 pacjentów z niewydolnością serca, jednoczesne stosowanie fluoksetyny, silnego inhibitora CYP2D6, powodowało zahamowanie stereoselektywnego metabolizmu karwedylolu z 77% wzrostem średniego AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu) enancjomeru R (+). Jednakże, nie odnotowano różnic w działaniach niepożądanych, ciśnieniu krwi lub tętna serca pomiędzy grupami terapeutycznymi.

Cymetydyna: Cymetydyna zwiększała AUC o około 30%, lecz nie wpływała na wartość maksymalnego stężenia leku we krwi. Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących preparaty hamujące enzymy cytochromu P450 (np. cymetydyna), ponieważ stężenie karwedylolu w surowicy może ulec podwyższeniu. Jednakże, biorąc pod uwagę stosunkowo niewielki wpływ cymetydyny na stężenie karwedylolu, prawdopodobieństwo wystąpienia istotnej klinicznie interakcji jest minimalne.

Interakcje farmakodynamiczne

Leki wypłukujące katecholaminy. Jednoczesne stosowanie rezerpiny, guanetydyny, metylodopy, guanfacyny lub inhibitorów monoaminooksydazy może powodować dodatkowe spowolnienie częstości pracy serca. Pacjenci powinni być obserwowani, czy nie wystąpią u nich objawy niedociśnienia i (lub) ciężkiej bradykardii.

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

Azotany. Nasilają działanie hipotensyjne.

Inne leki 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.

Klonidyna. Jednoczesne podawanie klonidyny z lekami o właściwościach blokujących receptory beta, może nasilać efekt przeciwnadciśnieniowy i przeciwartmicyzny. Jeżeli planuje się zakończenie jednoczesnego leczenia karwedylolem i klonidyną, jako pierwszy lek należy odstawić karwedylol, a następnie w ciągu kilku dni klonidynę, stopniowo zmniejszając jej dawkę.

Leki blokujące kanały wapniowe lub inne leki przeciwartmicyczne. (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”) 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 karwedylolem i amiodaronem (podawanym doustnie), a także lekami przeciwartmicycznymi 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 przeciwartmicycznych z grupy Ia i Ic podawanych dożylnie, istnieje ryzyko niewydolności serca.

Produkty przeciwcukrzycowe, w tym insulina. Może ulec nasileniu działanie insuliny zmniejszające stężenia glukozy. Objawy hipoglikemii mogą być maskowane lub osłabiane (zwłaszcza tachykardia). U pacjentów przyjmujących insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe należy regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Wziewne leki znieczulające. Ze względu na synergistyczne, ujemne inotropowe i hipotensyjne działanie karwedylolu i niektórych leków znieczulających należy zachować ostrożność podczas znieczulenia (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne), estrogeny i glikokortykosteroidy. Właściwości przeciwnadciśnieniowe karwedylolu są zmniejszone z powodu zatrzymania wody i sodu. Jednoczesne podawania niesteroidowych leków przeciwzapalnych i leków o właściwościach blokujących receptory beta może powodować wzrost ciśnienia krwi i obniżenie kontroli ciśnienia krwi.

Leki sympatykomimetyczne o właściwościach α -mimetycznych i β -mimetycznych. Występuje ryzyko nadciśnienia tętniczego i nasilonej bradykardii. Nieselektywne leki beta-adrenolityczne przeciwdziałają rozszerzającemu efektowi leków beta-adrenergicznych rozszerzających oskrzela. Zalecane jest ściśle monitorowanie pacjentów.

Ergotamina. Nasilenie skurczu naczyń.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich doświadczeń w stosowaniu karwedylolu u kobiet w ciąży.

Nie zaleca się stosowania karwedylolu podczas ciąży oraz laktacji z wyjątkiem sytuacji, gdy korzyści dla matki są większe niż potencjalne zagrożenie dla płodu/novorodka. Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka / płodu, przebieg porodu i rozwój noworodka (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane.

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). Może wystąpić zwiększone ryzyko powikłań sercowych i płucnych u noworodka w okresie poporodowym. Badania przeprowadzone nad reprodukcją u zwierząt nie wskazują, aby karwedylol wykazywał właściwości teratogenne (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

Leczenie należy przerwać na 2-3 dni przed spodziewanym porodem. Jeśli nie jest to możliwe, należy obserwować noworodka przez pierwsze 2-3 dni.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak badań wpływu karwedylolu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na indywidualną różnorodność w reakcji pacjenta (np. zawroty głowy, zmęczenie) zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub pracy bez wsparcia może się pogorszyć. Występuje to zwłaszcza na początku leczenia, po zwiększeniu dawki, podczas zmiany produktu leczniczego oraz w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

(a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych nie jest zależna od dawki, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzenia widzenia i bradykardii.

(b) Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych

Ryzyko wystąpienia większości działań niepożądanych związanych z karwedylem jest podobne we wszystkich wskazaniach. Wyjątki opisane są w podrozdziale (c).

Kategorie częstości są następujące:

Bardzo często $\geq 1/10$

Często $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$

Rzadko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko <1/10 000

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: niedokrwistość

Rzadko: małopłytkowość

Bardzo rzadko: leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: nadwrażliwość (reakcja alergiczna)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie masy ciała, hipercholesterolemia, upośledzenie kontroli stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia, hipoglikemia) u pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, obniżenie nastroju

Niezbyt często: zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy, ból głowy

Niezbyt często: stan przedomdleniowy, omdlenie, parastezje

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia, zmniejszone wydzielanie łez (suchość oka), podrażnienie oka

Zaburzenia serca

Bardzo często: niewydolność serca

Często: bradykardia, obrzęk, hiperwolemia, nadmiar płynów

Niezbyt często: blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: Niedociśnienie

Często: niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia krążenia obwodowego (zimne kończyny, choroby naczyń obwodowych, nasilenie chromania przestankowego i zespół Raynaud'a)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność, obrzęk płuc, astma u predysponowanych pacjentów

Rzadko: niedrożność nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, bóle brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz gammaglutamylotransferazy (GGT)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiany skóry łuszczykowe i o typie liszaja płaskiego), łysienie

Bardzo rzadko: ciężkie skórne działania niepożądane (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczna naskórka)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból kończyn

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek u pacjentów z chorobą naczyń rozproszonych i / lub w przebiegu niewydolności nerek, zaburzenia w oddawaniu moczu
Bardzo rzadko: nietrzymanie moczu u kobiet

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: osłabienie (zmęczenie)

Często: ból

(c) Opis wybranych działań niepożądanych

Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy i osłabienie są zwykle łagodne i są bardziej prawdopodobne na początku leczenia.

U chorych z zastoinową niewydolnością serca, nasilenie niewydolności serca i retencji płynów mogą wystąpić podczas zwiększania dawki karwedylolu (patrz punkt 4.4).

Niewydolność serca jest często zgłaszanym działaniem niepożądanym u pacjentów leczonych zarówno placebo, jak i karwedylem (14,5% i 15,4%, odpowiednio, u pacjentów z dysfunkcją lewej komory po zawale serca).

Odwracalne pogorszenie czynności nerek zaobserwowano w trakcie leczenia karwedylem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z niskim ciśnieniem krwi, chorobą niedokrwinną serca i uogólnioną chorobą naczyniową i/lub w przebiegu niewydolności nerek (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Leki blokujące receptory adrenergiczne typu beta mogą powodować ujawnienie cukrzycy utajonej, nasilenie objawów cukrzycy oraz upośledzenie kontroli stężenia glukozy we krwi.

Karwedylol może powodować nietrzymanie moczu u kobiet, które ustępuje po odstawieniu leku.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel: + 48 22 49 21 301
Fax: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

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

Leczenie: oprócz ogólnego leczenia podtrzymującego 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 nadmiernej bradykardii).

W celu wsparcia funkcji lewej komory dożylnie glukagon lub leki sympatykomimetyczne są zalecane.

Glukagon: początkowo 1 do 10 mg dożylnie, następnie, jeśli zajdzie potrzeba, w powolnej infuzji dożyłej 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 pozytywny inotropowy efekt jest wymagany, inhibitory fosfodiesterazy (PDE) powinny być brane pod uwagę.

Jeśli głównym objawem przedawkowania jest rozszerzenie naczyń obwodowych, należy zastosować noradrenalinę, norfenefrynę 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 aminofilinę dożylnie w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub wlewie. W przypadku wystąpienia drgawek należy podać diazepam lub klonazepam 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, czyli do chwili ustabilizowania stanu pacjenta, 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 następcze 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

Wchłanianie i dystrybucja: Całkowita biodostępność karwedylolu po podaniu doustnym wynosi około 25%. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1 godzinie po podaniu. 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.

Metabolizm. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi około 60-75%. Karwedylol jest w znacznym stopniu metabolizowany do wielu metabolitów, które są wydalane 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.

Eliminacja. 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.

Liniowość/nieliniowość. 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.

Pacjenci w podeszłym wieku. Wiek pacjenta wpływa na właściwości farmakokinetyczne karwedylolu; stężenie karwedylolu w osoczu jest o około 50% większe u pacjentów w podeszłym wieku, w porównaniu z osobami młodszymi.

Niewydolność wątroby. 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.

Niewydolność nerek. 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
Żelaza tlenek czerwony (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

123ratio Sp. z o.o., Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa, Polska

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

Pozwolenie nr 11814

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

05.09.2005 / 29.10.2012 / 21.10.2013

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

16.06.2014