

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Avedol; 6,25 mg tabletki powlekane
Avedol; 12,5 mg tabletki powlekane
Avedol; 25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 6,25 mg, 12,5 mg lub 25 mg karwedylolu.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 25 mg lub 50 mg lub 100 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

6,25 mg tabletki powlekane: białe, owalne, z linią podziału po obu stronach i wytłoczonym „6,25” na jednej stronie.

12,5 mg tabletki powlekane: białe, owalne, z linią podziału po obu stronach i wytłoczonym „12,5” na jednej stronie.

25 mg tabletki powlekane: białe, owalne, z linią podziału po obu stronach i wytłoczonym „25” na jednej stronie.

Tabletki 6,25 mg, 12,5 mg oraz 25 mg można podzielić na równe dawki.

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

Avedol jest dostępny w 3 mocach: 6,25 mg, 12,5 mg oraz 25 mg.

Nadciśnienie tętnicze samoistne:

Preparat Avedol może być stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi. Zaleca się dawkowanie raz na dobę, jednak zalecana maksymalna dawka jednorazowa wynosi 25 mg, natomiast zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz na dobę przez pierwsze 2 dni. Następnie leczenie kontynuuje się w dawce 25 mg na dobę. Jeśli konieczne, dawkę można stopniowo zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa w przypadku nadciśnienia tętniczego wynosi 12,5 mg raz na dobę; takie dawkowanie może być wystarczające również w dalszym leczeniu. Jeśli jednak reakcja pacjenta na leczenie podczas stosowania tej dawki jest niewystarczająca, dawkę można stopniowo zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej.

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa:

Dorośli:

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie leczenie kontynuuje się z zastosowaniem dawki 25 mg dwa razy na dobę. W razie konieczności dawkę można stopniowo zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg podawana w dawkach podzielonych (dwa razy na dobę).

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez dwa dni. Następnie leczenie kontynuuje się stosując dawkę 25 mg dwa razy na dobę, jest to zalecana maksymalna dawka dobową.

Niewydolność serca:

Leczenie umiarkowanej do ostrej niewydolności serca jako uzupełnienie konwencjonalnej terapii podstawowej za pomocą leków moczopędnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny, glikozydów naporstnicy i (lub) leków rozszerzających naczynia. Pacjent powinien być w stabilnym stanie klinicznym (bez zmian klasy NYHA, bez hospitalizacji z powodu niewydolności serca), a terapia podstawowa musi być ustalona od co najmniej 4 tygodni przed podjęciem stosowania karwedylolu. Dodatkowo u pacjenta powinna występować zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory serca, częstość serca powinna wynosić > 50 uderzeń na minutę, a skurczowe ciśnienie krwi > 85 mmHg (patrz 4.3 „Przeciwwskazania”).

Dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. Jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, można ją zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej, najpierw do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę, następnie do 12,5 mg dwa razy na dobę aż do dawki 25 mg dwa razy na dobę. Zaleca się, aby dawkę zwiększać do największej dawki tolerowanej przez pacjenta.

Zalecana maksymalna dawka u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 85 kg wynosi 25 mg dwa razy na dobę, u pacjentów o masie ciała większej niż 85 kg wynosi 50 mg dwa razy na dobę, pod warunkiem, że niewydolność serca nie jest ciężka. Zwiększenie dawki do 50 mg dwa razy na dobę powinno być prowadzone ostrożnie, pod ścisłą kontrolą lekarską.

Na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki może wystąpić przemijające zaostrzenie objawów niewydolności serca, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca i (lub) leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych. Zwykle nie wymaga to przerwania leczenia, a tylko zaprzestania dalszego zwiększania dawki. Pacjent powinien być kontrolowany przez lekarza kardiologa po rozpoczęciu leczenia karwedylem oraz po zwiększaniu dawki. Przed każdym zwiększeniem dawki należy wykonać badanie w celu wykrycia objawów zaostrzenia niewydolności serca lub objawów nadmiernego rozszerzenia naczyń (np. czynność nerek, masa ciała, ciśnienie krwi, częstość akcji serca i rytm serca). Zaostrzenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów leczy się zwiększeniem dawki leku moczopędny, natomiast dawki karwedylolu nie należy zwiększać do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta. W przypadku wystąpienia bradykardii lub wydłużenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, w pierwszej kolejności należy oznaczyć stężenie digoksyny. Czasami konieczne może być zmniejszenie dawki karwedylolu lub tymczasowe przerwanie leczenia. Nawet w tych przypadkach dostosowywanie dawki karwedylolu może być często z powodzeniem kontynuowane.

Jeśli terapia karwedylem zostanie przerwana na ponad dwa tygodnie, należy ją ponownie rozpocząć od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę i stopniowo zwiększać, zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Niewydolność nerek

Dawkowanie należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta, ale biorąc pod uwagę parametry farmakokinetyczne nie ma dowodów na konieczność modyfikacji dawkowania karwedylolu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby

Konieczna może być modyfikacja dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie ma wystarczających danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karwedylolu u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działanie karwedylolu dlatego powinni być starannie kontrolowani.

Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków i szczególnie u pacjentów z chorobą wieńcową, odstawianie karwedylolu powinno być przeprowadzane stopniowo (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Sposób podawania

Nie jest konieczne przyjmowanie tabletek z posiłkiem. Jednak zalecane jest, aby pacjenci z niewydolnością serca przyjmowali karwedylol z posiłkiem, w celu spowolnienia jego wchłaniania i zmniejszenia ryzyka niedociśnienia ortostatycznego.

4.3 Przeciwwskazania

- Niestabilna i (lub) niewyrównana niewydolność serca zakwalifikowana do IV klasy wg NYHA, wymagająca dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym.
- Obturacyjna choroba dróg oddechowych.
- Objawiające się klinicznie zaburzenia czynności wątroby.
- Skurcz oskrzeli lub astma oskrzelowa w wywiadzie.
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (u pacjentów bez wszczepionego stymulatora serca).
- Ciężka bradykardia (< 50 uderzeń na minutę).
- Wstrząs kardiogeny.
- Zespół chorego węzła zatokowego (z blokiem zatokowo-przedsionkowym włącznie).
- Ciężkie niedociśnienie (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi poniżej 85 mmHg).
- Kwasica metaboliczna.
- Nieleczony guz chromochłonny.
- Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych.
- Jednoczesne dożylnie stosowanie werapamilu lub diltiazemu (patrz punkt 4.4 i 4.5).
- Nadwrażliwość na karwedylol lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przewlekła zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, podczas zwiększania dawki karwedylolu może wystąpić nasilenie objawów niewydolności serca lub zatrzymanie płynów. W przypadku wystąpienia takich objawów należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego, a dawka karwedylolu nie powinna być zwiększana do czasu przywrócenia stabilnego stanu klinicznego pacjenta. Sporadycznie, konieczne może okazać się zmniejszenie dawki karwedylolu lub, w rzadkich przypadkach, czasowe przerwanie stosowania produktu. Epizody takie nie wykluczają możliwości pomyślnego zwiększania dawki karwedylolu w przyszłości. Należy zachować

ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów leczonych glikozydami naporstnicy ponieważ oba leki wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Karwedylol należy podawać głównie w skojarzeniu z lekami moczopędnymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, glikozydami naporstnicy i (lub) lekami rozszerzającymi naczynia. Leczenie można rozpocząć jedynie wtedy, gdy stan pacjenta pozostaje stabilny przez co najmniej cztery tygodnie stosowania konwencjonalnego leczenia podstawowego. Pacjentów z niewyrównaną niewydolnością należy doprowadzić do stanu stabilnego. Pacjenci z ciężką niewydolnością serca, niedoborem elektrolitów i hipowolemią, w podeszłym wieku lub z niskim wyjściowym ciśnieniem tętniczym powinni pozostać pod obserwacją przez około 2 godziny po podaniu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki, ponieważ może u nich wystąpić niedociśnienie tętnicze. Niedociśnienie tętnicze spowodowane nadmiernym rozszerzeniem naczyń należy początkowo leczyć poprzez zmniejszenie dawek leków moczopędnych. W przypadku utrzymywania się objawów można zmniejszyć dawkę dowolnego inhibitora konwertazy angiotensyny. W razie konieczności należy zmniejszyć dawkę karwedylolu lub czasowo przerwać podawanie leku. Dawki karwedylolu nie należy zwiększać, dopóki nie opanuje się objawów pogorszenia niewydolności serca lub niedociśnienia ze względu na rozszerzenie naczyń.

Czynność nerek w przewlekłej zastoinowej niewydolności serca

Obserwowano odwracalne pogorszenie czynności nerek podczas leczenia karwedylem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i niskim ciśnieniem krwi (skurczowe < 100 mmHg), w chorobie niedokrwiennej serca oraz rozszanymi zmianami naczyniowymi i (lub) współistniejącej niewydolności nerek. U pacjentów z niewydolnością serca oraz powyższymi czynnikami ryzyka, należy kontrolować czynność nerek podczas zwiększania dawki karwedylolu. W przypadku pojawienia się znaczącego pogorszenia czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę karwedylolu lub przerwać leczenie.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego

Przed rozpoczęciem leczenia karwedylem, konieczna jest stabilizacja stanu klinicznego pacjenta oraz podawanie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) przez co najmniej 48 godzin wcześniej, przy czym dawka inhibitora musi zostać dostosowana na co najmniej 24 godziny przed podaniem karwedylolu.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i skłonnością do skurczu oskrzeli, którzy nie są leczeni lekami doustnymi lub wziewnymi i wyłącznie w tych przypadkach gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

U pacjentów ze skłonnością do skurczu oskrzeli może wystąpić zespół zaburzeń oddechowych w wyniku potencjalnego zwiększenia oporu dróg oddechowych. W początkowym okresie leczenia oraz podczas zwiększania dawki karwedylolu należy uważnie monitorować pacjentów, a w przypadku zaobserwowania objawów skurczu oskrzeli w trakcie leczenia, dawkę należy zmniejszyć.

Cukrzyca

Zaleca się ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów z cukrzycą, ponieważ karwedylol może maskować lub zmniejszać wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i z cukrzycą, stosowanie karwedylolu może być związane z pogorszeniem kontroli stężenia glukozy we krwi.

Choroby naczyń obwodowych

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami naczyń obwodowych, ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać lub nasilać objawy niewydolności tętniczej.

Zespół Raynauda

Zaleca się ostrożność podczas podawania karwedylolu pacjentom z zaburzeniami krążenia obwodowego (np. zespołem Raynauda), ponieważ może on spowodować zaostrzenie objawów.

Nadczynność tarczycy

Karwedylol może maskować objawy nadczynności tarczycy.

Znieczulenie i duże zabiegi chirurgiczne

Należy zachować ostrożność u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, ze względu na synergistyczny, ujemny efekt inotropowy karwedylolu i leków znieczulających.

Bradykardia

Karwedylol może wywoływać bradykardię. Jeśli tętno pacjenta zmniejszy się poniżej 55 uderzeń na minutę, należy zmniejszyć dawkę karwedylolu.

Nadwrażliwość

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania karwedylolu u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz u pacjentów w trakcie leczenia odczuwającego, ponieważ beta-adrenolityki mogą zarówno zwiększać wrażliwość na alergeny jak i ciężkość reakcji anafilaktycznych.

Łuszczyca

U pacjentów z łuszczycą w wywiadzie leki beta-adrenolityczne można stosować wyłącznie po rozważeniu stosunku ryzyka i spodziewanych korzyści.

Stosowanie w skojarzeniu z antagonistami kanałów wapniowych

W przypadku pacjentów leczonych jednocześnie karwedylolem i antagonistami kanałów wapniowych typu diltiazemu i werapamilu oraz innymi lekami przeciwoarytmicznymi, konieczne jest ściśle monitorowanie zapisu EKG i ciśnienia tętniczego. Należy unikać dożylnego podawania tych leków (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Guz chromochłonny nadnerczy

U pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy, przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek beta-adrenolitykiem należy rozpocząć podawanie leku alfa-adrenolitycznego. Chociaż karwedylol wykazuje zarówno alfa-adrenolityczne jak i beta-adrenolityczne właściwości farmakologiczne, brak doświadczenia w podawaniu karwedylolu pacjentom z tym schorzeniem. W związku z tym należy zachować ostrożność podając karwedylol pacjentom, u których podejrzewa się występowanie guza chromochłonnego nadnerczy.

Dławica Prinzmetala

Nieselektywne leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać bóle w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala. Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu karwedylolu u tych pacjentów, choć możliwe jest, że działanie beta-adrenolityczne karwedylolu zapobiegnie występowaniu takich objawów. Zaleca się ostrożność podczas podawania karwedylolu pacjentom, u których zachodzi podejrzenie występowania dławicy piersiowej Prinzmetala.

Soczewki kontaktowe

Pacjentów noszących soczewki kontaktowe należy uprzedzić o możliwości zmniejszonego wydzielania łez.

Zespół z odstawienia

Leczenia karwedylolem nie należy przerywać nagle, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Karwedylol należy odstawiać stopniowo (w ciągu 2 tygodni).

Cymetydynę można stosować jednocześnie tylko przy zachowaniu szczególnej ostrożności, gdyż może ona nasilać działanie karwedylolu (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Pacjenci, u których stwierdzono powolny metabolizm debryzochiny powinni być starannie obserwowani podczas wdrażania leczenia (patrz punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”).

Z uwagi na niewystarczające doświadczenia kliniczne, karwedylolu nie należy stosować u pacjentów z niestabilnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym, niedociśnieniem ortostatycznym, ostrą chorobą zapalną serca, istotnym hemodynamicznie zwężeniem zastawek serca lub drogi odpływu, końcowym stadium chorób tętnic obwodowych, oraz u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistą receptora α_1 -adrenergicznego lub antagonistą receptora α_2 -adrenergicznego.

Ze względu na ujemne działanie dromotropowe, karwedylol należy podawać ostrożnie u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia.

Ten produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami tolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Werapamil, diltiazem i inne preparaty przeciwartymiczne: W skojarzeniu z karwedylolem leki te mogą zwiększać ryzyko zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Obserwowano pojedyncze przypadki zaburzeń przewodnictwa, rzadko powodując zaburzenia hemodynamiczne, podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu oraz doustnie podawanego diltiazemu, werapamilu i (lub) amiodaronu. Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków należy ściśle monitorować zapis EKG oraz ciśnienie tętnicze krwi w przypadku jednoczesnego podawania blokerów kanału wapniowego typu werapamilu i diltiazemu ze względu na ryzyko zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego lub ryzyko niewydolności serca (działanie synergistyczne). Należy ściśle kontrolować pacjentów jednocześnie przyjmujących karwedylol i leki przeciwartymiczne klasy I lub amiodaron (doustnie). Krótco po rozpoczęciu leczenia beta-adrenolitykami, u pacjentów otrzymujących amiodaron, opisywano bradykardię, zatrzymanie akcji serca oraz migotanie komór. W przypadku jednoczesnego dożylnego podawania leków przeciwartymicznych klasy Ia lub Ic istnieje ryzyko niewydolności serca.

Digoksyna: U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosujących jednocześnie karwedylol i digoksynę, stężenie digoksyny w osoczu może zwiększyć się o około 15%. Zarówno digoksyna jak i karwedylol zwalnia przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Podczas rozpoczynania leczenia, dostosowania dawki lub przerywania leczenia karwedylolem zaleca się monitorowanie stężenia digoksyny w osoczu.

Insulina lub doustne leki przeciwcukrzycowe: Leki beta-adrenolityczne mogą nasilać działanie insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych. Mogą również osłabiać lub maskować objawy hipoglikemii (szczególnie tachykardię). U pacjentów przyjmujących insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące zaleca się systematyczną kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Leki indukujące i hamujące metabolizm wątrobowy: Ryfampicyna zmniejsza stężenie karwedylolu w osoczu o około 70%. Cymetydyna zwiększa AUC o około 30%, jednak nie wpływa na zmiany C_{max} . Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących leki indukujące aktywność oksydaz wątrobowych o mieszanej funkcji np. ryfampicynę, ponieważ mogą one zmniejszać stężenie osoczowe karwedylolu, lub leki hamujące aktywność oksydaz wątrobowych o mieszanej funkcji, np. cymetydynę, ponieważ mogą one zwiększać stężenie karwedylolu w osoczu.

Jednak na podstawie względnie niewielkiego wpływu cymetydyny na stężenia karwedylolu, prawdopodobieństwo jakichkolwiek interakcji o znaczeniu klinicznym jest bardzo niewielkie.

Leki powodujące zmniejszenie stężenia katecholamin: Ze względu na możliwość wystąpienia objawów hipotonii i (lub) ciężkiej bradykardii zaleca się monitorowanie pacjentów przyjmujących jednocześnie lek o działaniu beta-adrenolitycznym i lek, który może zmniejszyć stężenie katecholamin (np. rezerpinę lub inhibitor monoaminooksydazy).

Cyklosporyna: Po rozpoczęciu leczenia karwedylem 21 pacjentów po transplantacji nerki, cierpiących na przewlekłe odrzucanie przeszczepu, odnotowano nieznaczne zwiększenie średnich stężeń cyklosporyny.

U około 30% pacjentów konieczne było zmniejszenie dawki cyklosporyny w celu utrzymania stężenia cyklosporyny w zakresie terapeutycznym, natomiast u pozostałej części pacjentów dostosowanie nie było potrzebne. Utrzymanie stężeń leczniczych cyklosporyny wymagało zmniejszenia dawki cyklosporyny średnio o 20%. Zatem z powodu dużej osobniczej zmienności stężeń cyklosporyny, zaleca się ściśle monitorowanie stężeń cyklosporyny po rozpoczęciu leczenia karwedylem oraz dostosowanie odpowiedniej dawki cyklosporyny.

Interakcje farmakodynamiczne

Klonidyna: Stosowanie klonidyny jednocześnie z produktami o działaniu beta-adrenolitycznym może nasilać działanie hipotensyjne oraz spowalniające czynność serca. Jeżeli planowane jest przerwanie leczenia skojarzonego lekiem o działaniu beta-adrenolitycznym i klonidyną, lek o działaniu beta-adrenolitycznym należy odstawić jako pierwszy. Po kilku dniach należy stopniowo zmniejszać dawkę klonidyny.

Antagoniści kanału wapniowego: (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). Podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu i diltiazemu obserwowano pojedyncze przypadki wystąpienia zaburzeń przewodzenia (rzadko prowadzących do zaburzeń hemodynamicznych). Dlatego, podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, podczas jednoczesnego doustnego stosowania karwedylolu z antagonistą kanału wapniowego np. werapamilem lub diltiazemem należy monitorować EKG i ciśnienie tętnicze.

Leki hipotensyjne: Podobnie jak inne beta-adrenolityki, karwedylol może nasilać działanie stosowanych jednocześnie leków hipotensyjnych (np. alfa₁-adrenolityków) lub leków wykazujących działanie hipotensyjne jako działanie niepożądane.

Leki znieczulające: Należy uważnie kontrolować czynności życiowe podczas znieczulenia ogólnego u pacjentów otrzymujących, karwedylol, ze względu na możliwe synergistyczne działanie inotropowo ujemne leków używanych do znieczulenia i karwedylolu.

Jednoczesne leczenie rezerpiną, guanetydną, metyldopą, guanfacyną oraz inhibitorami monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B) może spowodować dodatkowe zmniejszenie częstości akcji serca. Zalecane jest monitorowanie parametrów podstawowych czynności życiowych.

Pochodne dihydropirydyny: Podawanie dihydropirydyn oraz karwedylolu powinno być prowadzone pod ścisłą obserwacją, ponieważ zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca oraz ciężkiego niedociśnienia tętniczego.

Azotany: Nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), estrogeny i kortykosteroidy: Przeciwnadciśnieniowe działanie karwedylolu ulega osłabieniu ze względu na zatrzymanie wody i sodu.

Sympatykomimetyki o działaniu alfa- i beta-mimetycznym: Występuje ryzyko nadciśnienia tętniczego oraz nasilenia bradykardii.

Ergotamina: Nasilenie działania skurczowego na naczynia krwionośne.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe: Nasilenie bloku nerwowo-mięśniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak odpowiedniego doświadczenia klinicznego w stosowaniu karwedylolu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu oraz rozwój pourodzeniowy są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Nie należy stosować karwedylolu w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Leki beta-adrenolityczne zmniejszają perfuzję łożyska, co może doprowadzić do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu oraz porodów niewczesnych i przedwczesnych. Ponadto u płodu lub noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (zwłaszcza hipoglikemia i bradykardia). Istnieje zwiększone ryzyko powikłań sercowych i płucnych u noworodka w okresie poporodowym. Badania na zwierzętach nie ujawniły dowodów na działanie teratogenne karwedylolu (patrz punkt 5.3).

Badania na zwierzętach wskazują, że karwedylol i jego metabolity przenikają do mleka. Nie wiadomo, czy karwedylol przenika do mleka kobiecego. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią w trakcie przyjmowania karwedylolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu karwedylolu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Ze względu na zróżnicowane reakcje indywidualne (np. zawroty głowy, uczucie zmęczenia), zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych, obsługiwanie maszyn oraz pracy bez zabezpieczenia przed upadkiem może być zaburzona. Dotyczy to w szczególności początku leczenia, okresu po zwiększeniu dawki lub zmianie leków oraz jednoczesnego spożycia alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

(a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

(b) Zestawiona lista działań niepożądanych

Ryzyko wystąpienia większości działań niepożądanych związanych z karwedylem jest podobne dla wszystkich wskazań. Wyjątki opisane są w podpunkcie (c).

Kategorie częstości występowania zostały zdefiniowane następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często $\geq 1/100$ do $<1/10$

Niezbyt często $\geq 1/1000$ i $<1/100$

Rzadko $\geq 1/10\ 000$ i $<1/1000$

Bardzo rzadko $<1/10\ 000$

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: niedokrwistość

Rzadko: małopłytkowość

Bardzo rzadko: leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: nadwrażliwość (reakcje alergiczne)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie masy ciała, hipercholesterolemia, pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia, hipoglikemia) u pacjentów z cukrzycą.

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, obniżenie nastroju

Niezbyt często: zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy, bóle głowy

Niezbyt często: stany przedomdleniowe, omdlenia, parestezje

Zaburzenia oka

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

Zaburzenia serca

Bardzo często: niewydolność serca

Często: bradykardia, obrzęki, hiperwolemia, zatrzymanie płynów

Niezbyt często: blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa

Zaburzenia naczyń

Bardzo często: niedociśnienie tętnicze

Często: niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia krążenia obwodowego (zimne dłonie i stopy, choroba naczyń obwodowych, zaostrzenie chromania przestankowego i objaw Raynauda)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność, obrzęk płucny, astma u predysponowanych pacjentów

Rzadko: niedrożność nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Rzadko: suchość w ustach

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz gamma-glutamylotransferazy (GGT) w surowicy krwi

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Reakcje skórne (np. osutka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiany skórne o charakterze łuszczycowym lub liszaja płaskiego, nasilone pocenie), wypadanie włosów

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle kończyn

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: Niewydolność nerek i zaburzenie czynności nerek u pacjentów z uogólnioną miażdżycą i (lub) zaburzoną czynnością nerek, trudności w oddawaniu moczu

Bardzo rzadko: nietrzymanie moczu u kobiet

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zaburzenia wzwodu

Bardzo rzadko: impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Bardzo często: osłabienie (uczucie zmęczenia)
Często: ból

(c) Opis wybranych działań niepożądanych

Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy i osłabienie są zazwyczaj łagodne i występują częściej na początku leczenia.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, podczas zwiększania dawki karwedylolu może wystąpić nasilenie niewydolności serca i zatrzymanie płynów (patrz punkt 4.4).

Niewydolność serca to często obserwowane działanie niepożądane, zarówno u pacjentów z grupy placebo jak i u pacjentów leczonych karwedylem (odpowiednio 14,5% i 15,4%, w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca po ostrym zawale serca).

Przemijające pogorszenie czynności nerek obserwowano podczas leczenia karwedylem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, z niskim ciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca, uogólnioną miażdżycą i (lub) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Leki beta-adrenolityczne, mogą powodować ujawnienie utajonej cukrzycy, nasilenie objawów istniejącej cukrzycy oraz pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi.

Karwedylol może powodować nietrzymanie moczu u kobiet, które ustępuje po zakończeniu leczenia.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

W przypadku przedawkowania może wystąpić ciężkie niedociśnienie, bradykardia, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny i zatrzymanie krążenia. Mogą również wystąpić zaburzenia oddychania, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i uogólnione napady drgawkowe.

Postępowanie

Oprócz standardowego leczenia podtrzymującego, należy monitorować parametry czynności życiowych i w razie konieczności doprowadzić do ich wyrównania w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej.

W przypadku ciężkiej bradykardii można zastosować atropinę, natomiast w przypadku zaburzenia czynności komór zaleca się podać dożylnie glukagon lub leki sympatykomimetyczne (dobutamina, izoprenalina). Jeśli pożądanym jest dodatni efekt inotropowy, można rozważyć podanie inhibitorów fosfodiestrazy (PDE). Jeśli głównym objawem przedawkowania jest rozszerzenie naczyń obwodowych, pacjentowi należy podać norfenefrynę lub noradrenalinę, stale monitorując czynność układu krążenia. W przypadku bradykardii odpornej na leczenie farmakologiczne należy zastosować stymulator serca.

W przypadku skurczu oskrzeli należy zastosować, beta-sympatykomimetyki (wziewne lub dożylnie) lub podać dożylnie aminofilinę (w postaci wolnego wstrzyknięcia lub wlewu dożylnego). W przypadku drgawek zalecane jest podanie diazepamum lub klonazepamum w wolnym wstrzyknięciu dożylnym.

W przypadkach ciężkiego przedawkowania z objawami wstrząsu, leczenie podtrzymujące należy prowadzić odpowiednio długo tzn. do czasu ustabilizowania stanu pacjenta, ze względu na spodziewane wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji i redystrybucji karwedylolu z kompartmentu głębokiego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki blokujące receptory alfa i beta
Kod ATC: C07AG02

Karwedylol jest nioselektywnym beta-adrenolitykiem rozszerzającym naczynia, który zmniejsza opór obwodowy naczyń dzięki wybiórczej blokadzie receptorów alfa₁ i hamuje układ renina-angiotensyna poprzez nioselektywne blokowanie receptorów beta-adrenergicznych. Aktywność reniny w osoczu jest zmniejszona, a zatrzymanie płynów występuje rzadko.

Karwedylol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ang. *ISA - intrinsic sympathomimetic activity*). Podobnie jak propranolol, działa stabilizująco na błony komórkowe.

Karwedylol jest mieszaniną racemiczną dwóch stereoizomerów. Stwierdzono działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne obu enancjomerów w modelach eksperymentalnych u zwierząt. Nioselektywna blokada adrenoceptora beta₁ i beta₂ związana jest głównie z enancjomerem S(-).

Właściwości przeciwutleniające karwedylolu oraz jego metabolitów wykazano w badaniach na zwierzętach *in vitro* oraz *in vivo*, a także *in vitro* w niektórych typach komórek ludzkich.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, obniżenie ciśnienia krwi nie jest związane z jednoczesnym zwiększeniem oporu obwodowego, jak obserwuje się to w przypadku selektywnych beta-adrenolityków. Częstość akcji serca jest nieznacznie zmniejszona. Objętość wyrzutowa serca pozostaje bez zmian. Przepływ krwi przez nerki oraz czynność nerek pozostają w normie, podobnie jak obwodowy przepływ krwi, dlatego rzadko obserwuje się u pacjentów objaw chłodnych kończyn, co w przypadku beta-adrenolityków jest zjawiskiem częstym. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym karwedylol powoduje zwiększenie stężenia noradrenaliny w osoczu.

W długotrwałym leczeniu pacjentów z dławicą piersiową zaobserwowano, że karwedylol przeciwdziała niedokrwieniu i łagodzi ból. Badania hemodynamiczne wykazały, że karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następcze komór serca. U pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory lub zastoinową niewydolnością serca, karwedylol korzystnie wpływa na hemodynamikę oraz frakcję wyrzutową i wymiary lewej komory.

Karwedylol nie wywiera niekorzystnego wpływu na profil lipidów i stężenie elektrolitów surowicy. Stosunek frakcji HDL (lipoproteiny o dużej gęstości) do LDL (lipoproteiny o małej gęstości) pozostaje w normie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Opis ogólny. Całkowita biodostępność po podaniu doustnym karwedylolu wynosi około 25%. Stężenia leku w osoczu osiągają wartości maksymalne po upływie około 1 godziny od podania. Istnieje liniowa zależność pomiędzy wielkością dawki a stężeniem leku w osoczu. U pacjentów, którzy wolno hydroksylują debryzochinę, stężenia karwedylolu w osoczu są 2 do 3-krotnie wyższe w porównaniu z pacjentami szybko metabolizującymi debryzochinę. Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną leku, choć wydłuża czas osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu. Karwedylol jest związkiem silnie lipofilnym. Około 98% do 99% karwedylolu związane jest z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi w przybliżeniu 2 l/kg. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi około 60% do 75%.

Średni okres półtrwania karwedylolu mieści się w zakresie od 6 do 10 godzin. Klirens osoczowy wynosi w przybliżeniu 590 ml/min. Wydalanie zachodzi głównie z żółcią. Zasadniczą drogą eliminacji jest wydalanie z kałem. Nieznaczna część usuwana jest poprzez nerki w postaci metabolitów.

Stwierdzono, że karwedylol jest w znacznym stopniu metabolizowany do różnych metabolitów, które są wydalane głównie z żółcią. Karwedylol jest metabolizowany w wątrobie, głównie poprzez utlenianie pierścienia aromatycznego oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym. Demetylacja i hydroksylacja pierścienia fenolowego prowadzi do powstania trzech aktywnych metabolitów o działaniu beta-adrenolitycznym. W porównaniu z karwedylem, te trzy aktywne metabolity wykazują słabe działanie rozszerzające naczynia. Na podstawie badań przedklinicznych stwierdzono, że metabolit 4'-hydroksyfenolowy wykazuje 13-krotnie silniejsze działanie beta-adrenolityczne niż karwedylol. Jednak stężenia tego metabolitu u ludzi są około 10-krotnie mniejsze niż stężenia karwedylolu. Dwa metabolity hydroksykarbazolowe karwedylolu są bardzo silnymi związkami przeciwutleniającymi, 30 do 80-krotnie silniejszymi niż karwedylol.

Właściwości u danego pacjenta. Farmakokinetyka karwedylolu zależy od wieku; stężenia karwedylolu w osoczu są o około 50% większe u pacjentów w podeszłym wieku, w porównaniu z osobami młodszymi. W badaniu u pacjentów z marskością wątroby dostępność biologiczna karwedylolu była czterokrotnie wyższa, a maksymalne stężenie leku w osoczu pięciokrotnie wyższe, natomiast objętość dystrybucji trzykrotnie większa niż u osób zdrowych. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z umiarkowaną (klirens kreatyniny od 20 do 30 ml/min) lub ciężką (klirens kreatyniny < 20 ml/min) niewydolnością nerek, obserwowano zwiększenie stężenia karwedylolu w osoczu o około 40 do 55% w porównaniu z pacjentami o prawidłowej czynności nerek. Jednak zmienność wyników była znaczna.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas badań na zwierzętach karwedylol nie wykazywał działania teratogennego. U królików zaobserwowano działanie embriotoksyczne jedynie po dużych dawkach. Znaczenie tych wyników dla ludzi nie jest znane. Beta-adrenolityki zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może spowodować wewnątrzmaciczną śmierć płodu i niedojrzałość oraz przedwczesny poród. Ponadto badania na zwierzętach wykazały, że karwedylol przenika przez barierę łożyska i dlatego należy wziąć pod uwagę możliwe konsekwencje stosowania alfa- i beta-blokerów oraz ich wpływ na płód i noworodka. Po innych lekach alfa- i beta-adrenolitycznych obserwowano ciężki stan okołoporodowy i stan zagrożenia noworodka (bradykardia, niedociśnienie, depresja oddechowa, hipoglikemia, hipotermia). Istnieje zwiększone ryzyko powikłań sercowych i płucnych u noworodka w okresie poporodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Krospowidon CL

Powidon K30

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

HPMC 2910/Hypromeloza 3cP

HPMC 2910/Hypromeloza 6cP

HPMC 2910/Hypromeloza 50cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Trietylu cytrynian

Makrogol 8000

Polidekstroza Fcc

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Blistry: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Pojemniki HDPE: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z tworzywa sztucznego (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem lub blistry (PVC/Aluminium).
Wielkość opakowania: 30 lub 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański
Polska

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

6,25 mg: Pozwolenie Nr 14124

12,5 mg: Pozwolenie Nr 14123

25 mg: Pozwolenie Nr 14122

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

03.10.2007 – 02.10.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO