

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vivacor, 6,25 mg, tabletki

Vivacor, 12,5 mg, tabletki

Vivacor, 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 6,25 mg, 12,5 mg lub 25 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Wygląd:

Vivacor, 6,25 mg: tabletki podłużne, z nadrukiem „E 341” z jednej strony i rowkiem dzielącym z drugiej strony, barwy jasnożółtej. Tabletki można podzielić na dwie równe dawki.

Vivacor, 12,5 mg: tabletki podłużne, obustronnie wypukłe, z rowkiem dzielącym z jednej strony, barwy białej do kremowej. Tabletki można podzielić na dwie równe dawki.

Vivacor, 25 mg: tabletki okrągłe, obustronnie wypukłe, z rowkiem dzielącym z jednej strony, barwy białej do kremowej. Tabletki można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowa, przewlekła niewydolność serca

Karwedylol jest wskazany w leczeniu stabilnej postaci łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej niewydolności serca jako lek wspomagający leczenie standardowe tj. inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi i digoksyną u pacjentów z prawidłową objętością wewnątrznaczyniową.

Nadciśnienie tętnicze

Karwedylol jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Dławica piersiowa

Karwedylol jest wskazany w profilaktycznym leczeniu stabilnej dławicy piersiowej.

Dysfunkcja lewej komory po ostrym zawale mięśnia serca

Vivacor jest wskazany w leczeniu pacjentów po zawale mięśnia serca z potwierdzonymi zaburzeniami czynności lewej komory (LVEF < 40%).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Objawowa, przewlekła niewydolność serca

W momencie rozpoczynania leczenia stan pacjenta musi być stabilny, bez konieczności dożylnego podawania leków moczopędnych i bez objawów przewodnienia.

Leczenie lekiem Vivacor należy zaczynać od bardzo małych dawek, zwiększanych stopniowo do osiągnięcia dawki docelowej. Dawki można podwajać w odstępach czasu co 1-2 tygodnie, pod warunkiem, że aktualna terapia jest dobrze tolerowana. Większość chorych może być leczona w warunkach ambulatoryjnych.

Przed każdym zwiększeniem dawki stabilność stanu klinicznego pacjenta powinna zostać potwierdzona przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu niewydolności serca w dniu dostosowania dawki. U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (NYHA III i IV) o nieznanym przyczynie, ze względnych przeciwwskazaniami (objawowa bradykardia lub niskie ciśnienie tętnicze), podejrzeniem astmy lub ciężkiej choroby płuc oraz u pacjentów, którzy nie tolerują małych dawek leku lub u których leki beta-adrenolityczne były wcześniej odstawiane z powodu zgłaszanych objawów leczenie lekiem Vivacor należy wprowadzać pod nadzorem specjalisty, najlepiej w warunkach szpitalnych.

Dawkę preparatu należy ustalać indywidualnie.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE i (lub) lekami moczopędnymi i (lub) digoksyną, dawkowanie tych leków powinno zostać ustalone przed rozpoczęciem podawania karwedylolu.

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. W przypadku dobrej tolerancji leku dawkę należy stopniowo zwiększać w odstępach nie krótszych niż dwa tygodnie, do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę, następnie 12,5 mg dwa razy na dobę, aż do dawki 25 mg dwa razy na dobę. Dawka powinna być zwiększana do największej tolerowanej przez pacjenta.

Zalecana dawka maksymalna u wszystkich pacjentów z ciężką niewydolnością serca, a także u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca, o masie ciała mniej niż 85 kg wynosi 25 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca, o masie ciała ponad 85 kg zalecana dawka maksymalna wynosi 50 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów z ciśnieniem skurczowym < 100 mmHg, podczas zwiększania dawki karwedylolu może wystąpić pogorszenie czynności nerek i (lub) serca. Z tego powodu przed każdym zwiększeniem dawki należy u tych pacjentów kontrolować czynność nerek, a także ocenić czy występują objawy nasilenia niewydolności serca lub związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych. Przejściowe nasilenie niewydolności serca, objawy związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych lub retencję płynów można skorygować dostosowując dawkę leku moczopędnego lub inhibitora ACE albo modyfikując lub czasowo przerywając leczenie karwedylem. W omawianej grupie pacjentów dawki karwedylolu nie należy zwiększać do chwili stabilizacji stanu klinicznego.

W przypadku przerwania terapii karwedylem na okres dłuższy niż dwa tygodnie leczenie należy rozpocząć ponownie od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę, a następnie zwiększać dawkę zgodnie z przedstawionymi powyżej zaleceniami.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkowanie jak u dorosłych.

Dzieci i młodzież

Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności leku Vivacor u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Nadciśnienie tętnicze

Zaleca się podawanie preparatu raz na dobę.

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie zalecana dawka wynosi 25 mg raz na dobę. U większości pacjentów jest to dawka wystarczająca, jednak w razie konieczności może zostać zwiększona do zalecanej dawki maksymalnej wynoszącej 50 mg raz na dobę lub w dawkach podzielonych.

Dawkę leku należy zwiększać w odstępach nie krótszych niż dwa tygodnie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg na dobę. W wielu przypadkach dawka ta zapewnia właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego. W przypadku braku zadowalającego obniżenia ciśnienia tętniczego, dawkę można stopniowo zwiększać do zalecanej maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 50 mg, podawanej raz na dobę lub w dawkach podzielonych.

Dzieci i młodzież

Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności leku Vivacor u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Dławica piersiowa

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie zalecana dawka wynosi 25 mg dwa razy na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg, podawana w dawkach podzielonych.

Dzieci i młodzież

Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności leku u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie karwedylolu jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciśnieniem tętniczym skurczowym > 100 mmHg nie jest konieczne dostosowanie dawki preparatu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dysfunkcja lewej komory po ostrym zawale mięśnia serca

Leczenie można rozpoczynać u pacjentów stabilnych hemodynamicznie bez retencji płynów. W badaniu klinicznym leczenie karwedylem włączano 3-21 dni po ostrym zawale mięśnia serca. U pacjentów z dysfunkcją lewej komory po zawale mięśnia serca zalecana dawka początkowa wynosi 6,25 mg 2 razy dziennie. Po podaniu pierwszej dawki pacjent powinien być monitorowany przez 3 godziny. Dawkę należy zwiększać co 3-10 dni do dawki 12,5 mg 2 razy dziennie, a następnie 25 mg 2 razy dziennie.

U pacjentów, którzy nie tolerują dawki 6,25 mg 2 razy dziennie dawkę należy zmniejszyć do 3,125 mg 2 razy dziennie przez 3-10 dni. Jeśli dawka ta będzie dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do dawki 6,25 mg 2 razy dziennie a następnie stopniowo do 25 mg 2 razy dziennie. Należy dążyć do największej dawki tolerowanej przez pacjenta.

Sposób podawania

Tabletki należy popijać odpowiednią ilością płynu. Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca powinni przyjmować Vivacor z posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;

- znaczna retencja płynów lub przeciążenie serca wymagające dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim.
- jawne klinicznie zaburzenia czynności wątroby,
- stany skurczowe oskrzeli lub astma w wywiadzie,
- blok przedsionkowo-komorowy 2. lub 3. stopnia (z wyjątkiem pacjentów ze wszczepionym na stałe stymulatorem serca),
- ciężka bradykardia (< 50 uderzeń na minutę),
- niestabilna/ zdekompensowana niewydolność serca,
- wstrząs kardiogeny,
- zespół chorej zatoki (w tym blok zatokowo-predsionkowy),
- ciężkie niedociśnienie (ciśnienie tętnicze skurczowe < 85 mmHg),
- kwasica metaboliczna,
- guz chromochłonny (z wyjątkiem pacjentów skutecznie leczonych alfa-adrenolitykami),
- jednoczesne dożylnie stosowanie antagonisty wapnia typu werapamilu lub diltiazemu,

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przewlekła zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca podczas zwiększania dawki karwedylolu może dochodzić do nasilenia objawów niewydolności serca lub retencji płynów. W przypadku wystąpienia tych objawów należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego i nie zwiększać dawki karwedylolu, aż do uzyskania stabilizacji stanu klinicznego pacjenta. W rzadkich przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki karwedylolu lub czasowe przerwanie jego podawania. Sytuacje te nie wykluczają możliwości ponownego skutecznego zwiększenia dawki leku.

Karwedylol należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z glikozydami naparstnicy, diuretykami i (lub) inhibitorami ACE, ponieważ zarówno digoksyna jak i karwedylol zwalniają przewodzenie przedsionkowo-komorowe.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia serca

Przed rozpoczęciem terapii karwedylem pacjent musi być klinicznie stabilny i musi otrzymywać inhibitor ACE przez co najmniej 48 godzin, w dawce niezmięniającej przez co najmniej 24 godziny.

Cukrzyca

Należy zachować ostrożność podczas podawania karwedylolu u pacjentów z cukrzycą, ponieważ karwedylol może maskować lub łagodzić wczesne objawy ostrej hipoglikemii.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i cukrzycą stosowanie karwedylolu może powodować pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi. Dlatego podczas rozpoczynania leczenia karwedylem lub podczas zwiększania dawki u pacjentów z cukrzycą zaleca się systematyczną kontrolę stężenia glukozy we krwi i odpowiednie dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

Czynność nerek w zastoinowej niewydolności serca

Odwracalne pogorszenie czynności nerek obserwowano w czasie leczenia karwedylem pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z niskim ciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe < 100 mmHg), chorobą niedokrwienną serca oraz uogólnioną miażdżycą naczyń i (lub) ze współistniejącą niewydolnością nerek. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i wyżej wymienionymi czynnikami ryzyka podczas zwiększania dawki karwedylolu zaleca się monitorowanie czynności nerek, a w przypadku jej pogorszenia należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę leku.

Soczewki kontaktowe

Pacjentów noszących soczewki kontaktowe należy poinformować o możliwości zmniejszenia wydzielania łez.

Znieczulenie i duże zabiegi chirurgiczne

Należy zachować ostrożność u pacjentów poddawanych operacjom chirurgicznym z uwagi na synergistyczne działanie inotropowo ujemne karwedylolu i środków znieczulających (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji)

Choroba naczyń obwodowych

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami naczyń obwodowych. Klasyczne beta-adrenolityki mogą powodować wystąpienie lub nasilenie objawów niewydolności tętniczej.

Nadczynność tarczycy

Karwedylol może maskować objawy nadczynności tarczycy.

Bradykardia

Karwedylol może wywołać bradykardię. W przypadku zwolnienia czynności serca do wartości poniżej 55 skurczów na minutę, dawkę karwedylolu należy zmniejszyć.

Nadwrażliwość

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania karwedylolu pacjentom z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz poddawanych leczeniu odczulającemu, ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergeny oraz nasilać reakcje anafilaktyczne.

Zespół Raynauda

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem krążenia w naczyniach obwodowych (zjawisko Raynauda), ponieważ może wystąpić nasilenie objawów.

Łuszczyca

U pacjentów z łuszczycą w wywiadzie, związaną z podawaniem beta-adrenolityków, karwedylol można podawać jedynie po oceniu stosunku korzyści do ryzyka.

Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry

Podczas leczenia karwedylem obserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, takich jak toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka i zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.8).

Karwedylol należy na stałe odstawić u pacjentów, u których doszło do ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, które można by przypisać działaniu karwedylolu.

Jednoczesne stosowanie antagonistów wapnia

U pacjentów otrzymujących jednocześnie antagonistów wapnia, takich jak werapamil lub diltiazem, lub inne leki przeciwartmiczne konieczna jest staranna kontrola EKG i ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

Guz chromochłonny

U pacjentów z guzem chromochłonnym, przed zastosowaniem leku beta-adrenolitycznego należy rozpocząć podawanie alfa-adrenolityku. Mimo że karwedylol wykazuje aktywność farmakologiczną alfa- i beta- adrenolityka, nie ma doświadczenia ze stosowaniem karwedylolu w przypadku tej choroby. Dlatego karwedylol należy stosować ostrożnie u osób z podejrzeniem guza chromochłonnego.

Dławica Prinzmetala

Leki o nieselektywnym działaniu na receptory beta mogą powodować ból w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową Prinzmetala. Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania karwedylolu u tych pacjentów, jednak działanie alfa-adrenolityczne leku może zapobiegać występowaniu tych objawów. Jednakże stosowanie karwedylolu u pacjentów z podejrzeniem dławicy piersiowej typu Prinzmetala wymaga ostrożności.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) z komponentą bronchospastyczną, którzy nie otrzymują leków doustnych ani wziewnych, i tylko wtedy gdy potencjalne korzyści przewyższają ewentualne ryzyko.

U pacjentów ze skłonnością do stanów skurczowych oskrzeli mogą wystąpić zaburzenia oddychania jako skutek zwiększenia oporu w drogach oddechowych. W czasie włączania i zwiększania dawki karwedylolu pacjentów należy starannie obserwować a w razie stwierdzenia jakichkolwiek cech skurczu oskrzeli w czasie leczenia należy zmniejszyć dawkę karwedylolu (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Zespół odstawienia

Nie należy nagle przerywać leczenia karwedylem, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Odstawianie karwedylolu powinno odbywać się stopniowo (na przestrzeni 2 tygodni).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jedna tabletkę produktu leczniczego Vivacor o mocy 6,25 mg zawiera 50,00 mg laktozy, tabletkę o mocy 12,5 mg zawiera 62,50 mg laktozy a tabletkę o mocy 25 mg zawiera 125 mg laktozy.

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Ponadto każda tabletkę produktu leczniczego Vivacor o mocy 6,25 mg zawiera 12,5 mg sacharozy.

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Karwedylol jest substratem i inhibitorem glikoproteiny P. Z tego powodu przy jednoczesnym stosowaniu karwedylolu może się zwiększać biodostępność leków transportowanych przez glikoproteinę P. Ponadto pod wpływem leków indukujących lub hamujących glikoproteinę P zmianom może ulegać biodostępność karwedylolu.

Leki hamujące lub indukujące CYP2D6 i CYP2C9 mogą stereoselektywnie zmieniać układowy lub przedukładowy metabolizm karwedylolu, prowadząc do zwiększenia lub zmniejszenia stężenia karwedylolu R i S (patrz punkt 5.2). Poniżej podano niektóre przykłady obserwowane u pacjentów i u osób zdrowych, ale lista ta nie jest wyczerpująca.

Digoksyna: U pacjentów z nadciśnieniem stężenia digoksyny mogą zwiększać się o około 15% w razie jednoczesnego stosowania digoksyny i karwedylolu. Zarówno digoksyna, jak i karwedylol wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Zaleca się monitorowanie stężeń digoksyny w czasie włączania, zmieniania dawki lub odstawiania karwedylolu.

Induktory lub inhibitory metabolizmu wątrobowego: Ryfampicyna zmniejsza stężenia karwedylolu w osoczu o około 70%. Cymetydyna zwiększa AUC o około 30%, ale nie powoduje zmian Cmax. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących induktory oksydaz o mieszanej funkcji, np. ryfampicynę z uwagi na możliwość zmniejszenia stężeń karwedylolu w surowicy lub u pacjentów otrzymujących inhibitory oksydaz o mieszanej funkcji, np. cymetydynę, z uwagi na możliwość zwiększenia stężeń karwedylolu w surowicy.

Biorąc jednak pod uwagę stosunkowo niewielki wpływ cymetydyny na stężenia karwedylolu prawdopodobieństwo jakiegokolwiek interakcji istotnej klinicznie jest minimalne.

Cyklosporyna: 2 badania z udziałem pacjentów po przeszczepieniu serca i nerki, otrzymujących doustnie cyklosporynę, wykazały zwiększenie stężenia cyklosporyny w osoczu po włączeniu karwedylolu. U około 30% pacjentów dawka cyklosporyny musiała zostać zmniejszona w celu utrzymania stężenia cyklosporyny w zakresie terapeutycznym. U pozostałych pacjentów nie było konieczności modyfikacji dawki. Średnio dawka cyklosporyny została zmniejszona o około 20% u tych pacjentów. W wyniku dużej zmienności pomiędzy pacjentami pod względem konieczności zmniejszenia dawki, zaleca się kontrolowanie stężenia cyklosporyny po rozpoczęciu leczenia

karwedylolom, a także zaleca się odpowiednią modyfikację dawki cyklosporyny. W przypadku dożylnego podawania cyklosporyny nie powinny występować żadne interakcje z karwedylolom.

Ryfampicyna: W badaniu 12 zdrowych osób podawanie ryfampicyny zmniejszało stężenia karwedylolu w osoczu o około 70%, najprawdopodobniej w wyniku indukcji glikoproteiny P prowadzącej do zmniejszenia jelitowego wchłaniania karwedylolu, i powodowało osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Amiodaron: U pacjentów z niewydolnością serca amiodaron zmniejszał klirens karwedylolu S, prawdopodobnie poprzez hamowanie CYP2C9. Średnie stężenie karwedylolu R w osoczu nie ulegało zmianie. W związku z tym istnieje potencjalne ryzyko nasilenia blokady receptorów beta-adrenergicznych przez zwiększone stężenie karwedylolu S w osoczu.

Fluoksetyna: W badaniu prowadzonym jako próba kliniczna z randomizacją w układzie naprzemiennym, u 10 pacjentów z niewydolnością serca jednoczesne podawanie fluoksetyny, silnego inhibitora CYP2D6, powodowało stereoselektywne hamowanie metabolizmu karwedylolu, ze zwiększeniem AUC enancjomeru R(+) o 77%. Nie zaobserwowano jednak żadnych różnic między grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych, ciśnienia tętniczego lub czynności serca.

Interakcje farmakodynamiczne

Insulina lub doustne leki hipoglikemizujące: Leki o właściwościach beta-adrenolitycznych mogą nasilać działanie obniżające stężenie cukru we krwi wywierane przez insulinę i doustne leki hipoglikemizujące. Objawy hipoglikemii mogą ulec zamaskowaniu lub osłabieniu (szczególnie tachykardia). U pacjentów przyjmujących insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące zaleca się regularną kontrolę stężeń glukozy we krwi.

Leki zmniejszające stężenie katecholamin: Pacjentów przyjmujących jednocześnie leki o właściwościach beta-adrenolitycznych i lek zmniejszający stężenie katecholamin (np. rezerpinę lub inhibitory monoaminoooksydazy) należy starannie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia i (lub) ciężkiej bradykardii.

Digoksyna: Jednoczesne stosowanie karwedylolu i glikozydów nasercowych może spowalniać przewodzenie przedsionkowo-komorowe.

Werapamil, diltiazem, amiodaron lub inne leki przeciwaritmiczne: Leki te w połączeniu z karwedylolom mogą zwiększać ryzyko zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności).

Klonidyna: Jednoczesne stosowanie klonidyny i leków o właściwościach beta-adrenolitycznych może nasilać działanie obniżające ciśnienie i zwalniające czynność serca. W razie przerywania jednoczesnego leczenia lekami o właściwościach beta-adrenolitycznych i klonidyną, najpierw należy odstawić lek beta-adrenolityczny. Leczenie klonidyną można zakończyć kilka dni później, stopniowo zmniejszając dawkę.

Antagoniści wapnia (patrz punkt 4.4): Podczas stosowania karwedylolu jednocześnie z diltiazemem obserwowano pojedyncze przypadki zaburzeń przewodzenia (rzadko z następstwami hemodynamicznymi). Podobnie jak w przypadku innych leków o właściwościach beta-adrenolitycznych w razie jednoczesnego doustnego stosowania karwedylolu i antagonistów wapnia typu werapamilu lub diltiazemu zaleca się kontrolę EKG i ciśnienia tętniczego. Nie należy podawać tych leków dożylnie.

Leki przeciwnadciśnieniowe: Podobnie jak inne leki o działaniu beta-adrenolitycznym karwedylol może nasilać działanie innych jednocześnie podawanych leków przeciwnadciśnieniowych (np. antagonistów receptorów alfa-1-adrenergicznych) lub wywołujących niedociśnienie jako działanie niepożądane.

Środki znieczulające: W czasie znieczulenia zaleca się staranne monitorowanie objawów życiowych z uwagi na synergistyczne działanie inotropowo ujemne i przeciwnadciśnieniowe karwedylolu i leków znieczulających (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i leków beta-adrenolitycznych może prowadzić do zwiększenia ciśnienia tętniczego i gorszej kontroli ciśnienia.

Agoniści receptorów beta-adrenergicznych rozszerzający oskrzela: Nieselektywne leki beta-adrenolityczne znoszą bronchodylatoryjne działanie beta-agonistów rozszerzających oskrzela. Zalecane jest staranne monitorowanie pacjentów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiedniego doświadczenia klinicznego w stosowaniu karwedylolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie są wystarczające w odniesieniu do wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płod, poród i rozwój postnatalny (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie u ludzi nie jest znane.

Karwedylol nie powinien być stosowany w ciąży i podczas karmienia piersią, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami. Beta-adrenolityki zmniejszają przepływ łożyskowy, co może być przyczyną wewnątrzmacicznej śmierci płodu, urodzenia niedojrzałego płodu lub porodu przedwczesnego. Dodatkowo u płodu lub noworodka mogą wystąpić objawy niepożądane (szczególnie hipoglikemia i bradykardia). U noworodka w okresie postnatalnym może istnieć zwiększone ryzyko powikłań sercowych i płucnych. Badania na zwierzętach nie wykazały wyraźnych dowodów na teratogenne działanie karwedylolu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że karwedylol i jego metabolity przenika do mleka. Nie wiadomo, czy karwedylol jest wydzielany do mleka kobiecego. Z tego powodu nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania karwedylolu.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania istotnego z punktu widzenia stosowania klinicznego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono żadnych badań dotyczących wpływu karwedylolu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Z powodu indywidualnie zróżnicowanej reakcji na lek (np. zawroty głowy, zmęczenie) zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn oraz wykonywania czynności wymagających koncentracji uwagi może być zaburzona. Dotyczy to szczególnie rozpoczynania leczenia, zwiększania dawki lub dokonywania zmian w leczeniu oraz jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

(a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania objawów niepożądanych nie zależy od dawki, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia i bradykardii.

(b) Tabela listy reakcji niepożądanych

Ryzyko występowania większości reakcji niepożądanych podczas stosowania karwedylolu jest podobne we wszystkich wskazaniach. Wyjątki podano w podpunkcie (c).

Częstość występowania działań niepożądanych:

bardzo często $\geq 1/10$

często $\geq 1/100$ do $< 1/10$

niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

bardzo rzadko $< 1/10\ 000$

częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

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, ujawnienie się niejawnej klinicznie cukrzycy, a u pacjentów z istniejącą wcześniej cukrzycą pogorszenie kontroli glikemii (hiperglikemia, hipoglikemia).

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, obniżenie nastroju

Niezbyt często: zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy i ból głowy, zazwyczaj o niewielkim nasileniu i występujące głównie na początku leczenia.

Niezbyt często: stan przedomdleniowy, omdlenie, parestezja

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia, zmniejszenie wydzielania łez (suche oko), podrażnienie oczu

Zaburzenia serca

Bardzo często: niewydolność serca

Często: bradykardia, obrzęki i przeciążenie płynami.

Niezbyt często: blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: niedociśnienie

Często: niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia krążenia obwodowego (zimne kończyny, choroba naczyń obwodowych, zaostrzenie chromania przestankowego i zjawisko Raynauda).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność, obrzęk płuc, astma u podatnych pacjentów

Rzadko: przekrwienie błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha.

Niezbyt często: zaparcie.

Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i gammaglutamylotransferazy (GGT)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Bardzo rzadko: ciężkie niepożądane reakcje skórne, np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się 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 rozszanymi zmianami naczyniowymi i (lub) istniejącą wcześniej niewydolnością nerek, zaburzenia mikcji

Bardzo rzadko: nietrzymanie moczu u kobiet

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: osłabienie (zmęczenie)

Często: ból

(c) Opis wybranych reakcji niepożądanych

Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy i osłabienie są zwykle łagodne a prawdopodobieństwo ich występowania jest większe na początku leczenia.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w czasie zwiększania dawki karwedylolu może dojść do nasilenia niewydolności serca i zatrzymania płynów (patrz punkt 4.4).

Niewydolność serca jest często opisywana jako zdarzenie niepożądane zarówno u pacjentów otrzymujących placebo jak i u pacjentów otrzymujących karwedylol (odpowiednio 14,5% i 15,4% u pacjentów z dysfunkcją lewej komory po zawale mięśnia serca).

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwinną serca, uogólnioną chorobą naczyń i/lub współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek w czasie leczenia karwedylolem obserwowano odwracalne pogorszenie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Objawy niepożądane najczęściej obserwowane w grupie karwedylolu w badaniach klinicznych u chorych z przewlekłą niewydolnością serca a nieobserwowane z porównywalną częstością u pacjentów otrzymujących placebo opisano poniżej.

Działania niepożądane w zaburzeniach czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia serca

W badaniu III fazy skonstruowanym jako podwójnie ślepa próba kliniczna z randomizacją, prowadzona w układzie równoległym, oceniono wpływ karwedylolu na śmiertelność i chorobowość pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia serca, z lub bez klinicznych cech niewydolności serca.

Zdarzenia niepożądane występujące w grupie karwedylolu z częstością >2% lub z częstością większą niż w grupie placebo przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Zdarzenia niepożądane obserwowane w grupie karwedylolu z częstością >2% lub z częstością większą niż w grupie placebo

Układ organizmu/zdarzenie niepożądane	Placebo N=980 N(%)	Karwedylol N=969 N(%)
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> Niedokrwistość	20 (2,0)	35 (3,6)
<i>Zaburzenia serca</i> Niewydolność serca Bradykardia	142 (14,5) 37 (3,8)	149 (15,4) 63 (6,5)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> Biegunka Dyspepsja	31 (3,2) 21 (2,1)	35 (3,6) 23 (2,4)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> Obrzęki obwodowe Ból Astenia	28 (2,9) 18 (1,8) 56 (5,7)	43 (4,4) 21 (2,2) 66 (6,8)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> Zapalenie oskrzeli Zapalenia płuc Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych	22 (2,2) 40 (4,1) 66 (6,7) 13 (1,3)	29 (3,0) 41 (4,2) 66 (6,8) 19 (2,0)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> Hiperglikemia	30 (3,1)	30 (3,1)
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i> Zawroty głowy Omdlenie	105 (10,7) 19 (1,9)	144 (14,9) 38 (3,9)
<i>Zaburzenia psychiczne</i> Depresja	15 (1,5)	25 (2,6)
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i> Niewydolność nerek	9 (0,9)	25 (2,6)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> Duszność Obrzęk płuc	88 (9,0) 31 (3,2)	94 (9,7) 42 (4,3)
<i>Zaburzenia naczyń</i> Niedociśnienie Nadciśnienie Zaburzenia krążenia obwodowego Niedociśnienie ortostatyczne	114 (11,6) 77 (7,9) 16 (1,6) 9 (0,9)	176 (18,2) 79 (8,2) 30 (3,1) 20 (2,1)

Objawy niepożądane w nadciśnieniu i przewlekłym leczeniu choroby wieńcowej

Profil zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem karwedylolu w leczeniu nadciśnienia i długoterminowym leczeniu choroby wieńcowej pokrywa się z profilem obserwowanym u pacjentów z niewydolnością serca. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w tych populacjach pacjentów jest mniejsza niż u pacjentów z niewydolnością serca.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, bóle głowy i zmęczenie, zwykle łagodne i występujące szczególnie na początku leczenia.

Niezbyt często: obniżony nastrój, zaburzenia snu, parestezje.

Zaburzenia serca i naczyniowe

Często: bradykardia, niedociśnienie ortostatyczne i rzadziej omdlenie, szczególnie na początku leczenia.

Niezbyt często: zaburzenia krążenia obwodowego (zimne kończyny, choroba naczyń obwodowych, zaostrzenie chromania przestankowego, zespół Raynauda), blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa (w tym ból w klatce piersiowej), objawy niewydolności serca i obrzęki obwodowe.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: astma i duszność u podatnych pacjentów

Rzadko: Zatkany nos, objawy grypopodobne

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: dolegliwości żołądkowo-jelitowe (z objawami takimi jak nudności, bóle brzucha, biegunka).

Niezbyt często: zaparcia i wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: odczyny skórne (np. wyprysk alergiczny, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd skóry)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Opisywano pojedyncze przypadki zwiększenia aktywności AlAT, AspAT, GGT, małopłytkowości i leukopenii.

Inne

Często: ból kończyn, zmniejszenie wydzielania łez, podrażnienie oczu

Niezbyt często: impotencja, zaburzenia widzenia

Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia mikcji.

Opisywano pojedyncze przypadki reakcji alergicznych.

Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu

Zgłaszano pojedyncze przypadki nietrzymania moczu u kobiet, które ustępowało po odstawieniu leku.

Działanie grupy – zaburzenia metabolizmu

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, jako grupa leków, mogą powodować ujawnienie się cukrzycy utajonej, nasilenie ujawnionej cukrzycy lub hamowanie regulacji stężenia glukozy we krwi.

Zgłaszanie podejrzewanych reakcji 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, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

W przypadku przedawkowania może wystąpić ciężkie niedociśnienie, bradykardia, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny oraz zatrzymanie akcji serca. Mogą wystąpić także zaburzenia oddychania, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i uogólnione drgawki.

Leczenie

Oprócz ogólnego leczenia podtrzymującego należy monitorować i, w razie konieczności, wyrównać parametry życiowe pacjenta, na oddziale intensywnej opieki medycznej.

W przypadku nadmiernej bradykardii konieczne może być podanie atropiny. Aby wspomagać czynność komór zaleca się dożylnie podanie glukagonu lub sympatykomimetyków (dobutaminy, izoprenaliny). Jeśli potrzebne jest działanie inotropowe dodatkowo należy rozważyć podanie inhibitorów fosfodiesterazy

(PDE). Jeśli w profilu zatrucia dominuje rozszerzenie naczyń obwodowych należy podać norepinefrynę czyli noradrenalinę przy ciągłym monitorowaniu krążenia. W razie bradykardii odpornej na leki należy zastosować sztuczną stymulację serca.

W przypadku skurczu oskrzeli należy podać beta-sympatykomimetyki (wziewnie lub dożylnie); można też podać aminofilinę dożylnie w powolnym wstrzyknięciu lub wlewie. W przypadku drgawek zaleca się powolne dożylnie wstrzyknięcie diazepam lub klonazepam.

Z uwagi na przedłużony okres półtrwania i możliwą redystrybucję karwedylolu z głębszych kompartmentów organizmu, w razie ciężkiego przedawkowania z objawami wstrząsu opisane powyżej leczenie należy kontynuować przez odpowiednio długi okres czasu, to znaczy do uzyskania stabilizacji stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: alfa- i beta-adrenolityki,
kod ATC: C 07 AG 02

Mechanizm działania

Karwedylol jest nieselektywnym beta-adrenolitykiem o działaniu rozszerzającym naczynia i antyoksydacyjnym. Właściwości naczyniorozszerzające leku wynikają przede wszystkim z blokowania receptorów alfa₁-adrenergicznych.

Karwedylol powoduje zmniejszenie oporu obwodowego poprzez działanie naczyniorozszerzające oraz hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron poprzez blokadę receptorów beta. Dochodzi do zmniejszenia aktywności reninowej osocza, rzadko obserwuje się retencję płynów.

Karwedylol nie posiada wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i podobnie jak propranolol ma zdolność stabilizowania błon komórkowych.

Karwedylol jest racemiczną mieszaniną dwóch stereoizomerów. Enancjomer S(-) posiada właściwość blokowania receptorów beta-adrenergicznych, oba enancjomery wykazują podobną zdolność blokowania receptorów alfa₁-adrenergicznych.

Karwedylol jest silnym antyoksydantem, usuwającym wolne rodniki tlenowe i mającym właściwości antyproliferacyjne. Właściwości karwedylolu i jego metabolitów oceniano *in vitro* i *in vivo* w badaniach na zwierzętach oraz *in vitro* w badaniach na różnego typu komórkach ludzkich.

W badaniach klinicznych wykazano, że dzięki jednoczesnemu działaniu polegającemu na rozszerzaniu naczyń krwionośnych i blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych, podczas stosowania karwedylolu obserwuje się następujące efekty:

Nadciśnienie

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obniżeniu ciśnienia tętniczego nie towarzyszy zwiększenie całkowitego oporu obwodowego, obserwowane podczas stosowania leków blokujących wyłącznie receptory beta-adrenergiczne (czystych beta-adrenolityków). Czynność serca ulega zwolnieniu w niewielkim stopniu. Przepływ nerkowy i czynność nerek nie ulegają zmianie. Nie zmienia się także przepływ obwodowy, w związku z tym rzadko obserwuje się ziębnięcie kończyn, będące objawem często obserwowanym podczas leczenia preparatami o działaniu beta-adrenolitycznym.

Dławica

U pacjentów ze stabilną dławicą piersiową wykazano przeciwniedokrwienne i przeciwdławicowe działanie karwedylolu. Badania hemodynamiczne wykazały, że podawanie karwedylolu prowadzi do zmniejszenia obciążenia wstępnego i następczego.

Przewlekła niewydolność serca

U pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory lub przewlekłą niewydolnością serca, stosowanie karwedylolu wpływa korzystnie na parametry hemodynamiczne, poprawia frakcję wyrzutową i wielkość komory.

Dysfunkcja lewej komory po ostrym zawale mięśnia serca

W wielośrodkowym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym u pacjentów po świeżym zawale serca z dysfunkcją lewej komory (frakcja wyrzutowa >40%), indeksem kurczliwości >1,3 (badanie CAPRICORN) karwedylol nie powodował istotnej statystycznie redukcji rozpatrywanych łącznie śmiertelności całkowitej i hospitalizacji sercowo-naczyniowych (redukcja o 8% w porównaniu z placebo, $p = 0,297$), ale istotnie zmniejszyła śmiertelność całkowitą o 23% ($p = 0,031$), rozpatrywane łącznie śmiertelność całkowitą i zawały serca niezakończone zgonem o 29% ($p = 0,002$), śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 25% ($p = 0,024$) i hospitalizacje z powodu niezakończonego zgonem zawału serca o 41% ($p = 0,014$) w porównaniu z grupą placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Karwedylol jest substratem transportera jelitowego glikoproteiny P, która odgrywa ważną rolę w biodostępności niektórych leków. Całkowita dostępność biologiczna karwedylolu u ludzi wynosi około 25%. Dostępność biologiczna obu stereoizomerów jest różna i wynosi 30% dla R-enancjomeru i 15% dla S-enancjomeru. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie leku w surowicy obserwuje się po upływie około godziny. Stwierdza się liniową zależność pomiędzy dawką leku i jego stężeniem w surowicy. Spożywanie pokarmów nie wpływa na biodostępność i maksymalne stężenie leku w surowicy, jednak obserwuje się wydłużenie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w surowicy.

Dystrybucja

Karwedylol jest związkiem o dużej lipofilności, wiąże się z białkami osocza w około 98 – 99%. Objętość dystrybucji wynosi około 2 l/kg i zwiększa się u pacjentów z marskością wątroby.

Metabolizm

U ludzi karwedylol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie poprzez oksydację i sprzęganie, z powstaniem różnych metabolitów eliminowanych głównie z żółcią. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi około 60 - 75%. W badaniach na zwierzętach stwierdzono jelitowo-wątrobowe krążenie substancji macierzystej.

Efekt pierwszego przejścia po podaniu karwedylolu jest znaczący. Lek jest metabolizowany przede wszystkim w wyniku sprzęgania z kwasem glukuronowym. W wyniku demetylacji i hydroksylacji pierścienia fenolowego powstają 3 metabolity wykazujące zdolność blokowania receptorów beta-adrenergicznych. Oksydacja karwedylolu jest stereoselektywna. Enancjomer R jest metabolizowany głównie przez CYP2D6 i CYP1A2, natomiast enancjomer S jest metabolizowany głównie przez CYP2C9 i w mniejszym stopniu przez CYP2D6. Inne izoenzymy CYP450 uczestniczące w metabolizmie karwedylolu są to: CYP3A, CYP2E1 i CYP2C19. Maksymalne stężenie karwedylolu R w osoczu jest około 2-krotnie większe niż stężenie karwedylolu S.

Enancjomer R jest metabolizowany głównie poprzez hydroksylację,

U osób z wolnym metabolizmem przez CYP2D6 może dochodzić do zwiększenia stężenia karwedylolu w osoczu, głównie enancjomeru R, co prowadzi do nasilenia działania alfa-adrenolitycznego.

Demetylacja i hydroksylacja przy pierścieniu fenolowym daje 3 metabolity o działaniu beta-adrenolitycznym.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 6 do 10 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 590 ml/min. Lek jest wydalany głównie z żółcią w kale, jedynie niewielka jego ilość jest wydalana przez nerki w postaci metabolitów.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

Osoby w podeszłym wieku: Farmakokinetyka karwedylolu zmienia się wraz z wiekiem pacjenta. U osób w podeszłym wieku stężenie leku w osoczu jest o około 50% większe niż u osób młodych.

Upośledzenie czynności wątroby: W badaniu, w którym karwedylol stosowano u pacjentów z marskością wątroby, biodostępność leku była czterokrotnie większa, a maksymalne stężenie w osoczu pięciokrotnie większe niż u osób zdrowych.

Upośledzenie czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek gromadzenie się leku w organizmie jest mało prawdopodobne, ponieważ karwedylol jest wydalany głównie w kale. U chorych z zaburzeniami czynności wątroby dostępność biologiczna zwiększa się do 80%, co jest związane ze zmniejszeniem efektu pierwszego przejścia.

Niewydolność serca: W badaniu 24 pacjentów z niewydolnością serca klirens R- i S-karwedylolu był istotnie mniejszy niż ten oszacowany wcześniej u zdrowych ochotników. Wyniki te sugerują, że farmakokinetyka R- i S-karwedylolu jest istotnie zmieniona w niewydolności serca.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania istotnego z punktu widzenia stosowania klinicznego (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Vivacor, 6,25 mg:
Laktoza jednowodna
Krospowidon
Sacharoza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon K25
Magnezu stearynian
Zółcień chinolonowa Ariavit (E 104)

Vivacor, 12,5 mg, 25 mg:
Skrobia ziemniaczana
Laktoza jednowodna
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Vivacor, 6,25 mg:

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Vivacor, 12,5 mg, 25 mg:

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Vivacor, 6,25 mg:

Brązowa butelka szklana z bezpiecznym zamknięciem (DEFG-8) typu snap-on (wyposażonym we wkładkę przeciwwstrząsową i krążek absorbujący) w tekturowym pudełku.

Blister OPA/Al/PVC/Al w tekturowym pudełku.

Vivacor, 12,5 mg, 25 mg:

Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 30 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PROTERAPIA Spółka z o.o.

ul. 17 Stycznia 45 D

02-146 Warszawa

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

Pozwolenie nr 7898, 7899, 7900

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.09.1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

Vivacor, 6,25 mg: 13.01.2014

Vivacor, 12,5 mg, 25 mg: 13.01.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

5.07.2019