

# הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא

(מעודכן 05.2013)

תאריך 27.3.17

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום:

Carvedexxon 6.25 (127 19 30614 00 )

Carvedexxon 12.5 (127 20 30615 00 )

Dexcel Ltd. שם בעל הרישום

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
Indication		
Contraindications	<p>Carvedilol is contra-indicated in patients with marked fluid retention or overload requiring intravenous inotropic support.</p> <p>Patients with obstructive airways disease, liver dysfunction, hypersensitivity to carvedilol or any other constituents of the tablets.</p> <p><i>As with other beta-blocking agents:</i> History of bronchospasm or asthma, 2nd and 3rd degree A-V heart block, severe bradycardia (&lt; 50 bpm), cardiogenic shock, sick sinus syndrome (including sino-atrial block), severe hypotension (systolic blood pressure &lt; 85mmHg),</p>	<p>Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.</p> <p><del>Marked fluid retention or overload</del></p> <p>Unstable/decompensated heart failure requiring intravenous inotropic support.</p> <p>Clinically manifest liver dysfunction.</p> <p><i>As with other beta-blocking agents:</i></p> <p>History of bronchospasm or asthma</p> <p>2nd and 3rd degree atrioventricular (AV) heart block, (unless a permanent pacemaker is in place)</p> <p>Severe bradycardia (&lt; 50 bpm)</p> <p>Cardiogenic shock</p> <p>Sick sinus syndrome (including sino-atrial block)</p> <p>Severe hypotension (systolic blood pressure &lt; 85 mmHg).</p> <p><del>metabolic acidosis and phaeochromocytoma (unless adequately controlled by alpha blockade).</del></p>

	metabolic acidosis and phaeochromocytoma (unless adequately controlled by alpha blockade).	
<p>The tablets should be taken with fluid. <b>Carvedexxon</b> should be given with food to slow the rate of absorption and reduce the incidence of orthostatic effects.</p> <p><b><u>Symptomatic congestive heart failure</u></b></p> <p>The dosage must be titrated to individual requirements and monitored during up-titration.</p> <p>For those patients receiving diuretics and/or digoxin and/or ACE inhibitors, dosing of these other drugs should be stabilized prior to initiation of <b>Carvedexxon</b> treatment.</p> <p><b>Adults</b></p> <p>The recommended dose for the initiation of therapy is 3.125 mg twice a day for two weeks. If this dose is tolerated, the dosage should be increased subsequently, at intervals of not less than two weeks, to 6.25 mg twice daily, followed by 12.5 mg twice daily and thereafter 25 mg twice daily. Dosing should be increased to the highest level tolerated by the patient.</p> <p>The recommended maximum daily dose is 25 mg given twice daily in patients weighing less than 85kg and 50 mg twice daily in patients weighing more than 85 kg.</p> <p>Before each dose increase the patient should be evaluated by the physician for symptoms of worsening heart failure or vasodilation. Transient worsening of heart failure, vasodilation or fluid retention may be treated with increased doses of diuretics or ACE inhibitors or by modifying or temporarily discontinuing <b>Carvedexxon</b> treatment. Under these circumstances, the dose of <b>Carvedexxon</b> should not be increased until symptoms of worsening heart failure or vasodilation have been stabilized.</p> <p><del>Sometimes it may become necessary to decrease the dose of Carvedilol or temporarily discontinue Carvedilol treatment.</del></p> <p>If <b>Carvedexxon</b> is discontinued for more than two weeks, therapy should be recommenced at 3.125 mg twice daily and up-titrated in line with the above dosing recommendation.</p> <p><b>Elderly</b></p>	<p>tablets should be taken with food. The tablets are intended for oral use.</p> <p>The recommended dose for the initiation therapy is 3.125mg twice a day for two weeks. If this dose is tolerated, the dosage should be increased subsequently, at intervals of not less than two weeks, to 6.25mg twice daily, followed by 12.5mg twice daily and thereafter 25mg twice daily. Dosing should be increased to the highest level tolerated by the patient. The recommended maximum daily dose is 25mg given twice daily in patients weighing less than 85kg and 50mg twice daily in patient weighing more than 85kg.</p> <p>Prior to each dose increase, the patient should be examined by a physician with regard to any symptoms relating to deteriorating heart failure</p>	<p><b>Posology, dosage &amp; administration</b></p>

As for adults.

### **Children**

Safety and efficacy in children (under 18 years) has not been established.

#### ***Patients with co-existing hepatic disease***

~~Carvedilol is contra-indicated in patients with hepatic dysfunction (see sections 4.3~~

~~Contraindications and 5.2 Pharmacokinetic properties).~~

#### ***Patients with co-existing renal dysfunction***

~~No dose adjustment is anticipated as long as systolic blood pressure is above 100mmHg (see also sections 4.4 Special warnings and precautions for use and 5.2 Pharmacokinetic properties).~~

and/or vascular dilation.

Occasional deterioration of heart failure or increased fluid retention should be treated with increased dosage of diuretics. Under these circumstances, the dose of Carvedexxon should not be increased until symptoms of worsening heart failure or vasodilatation have been established.

Sometimes it may become necessary to decrease the dose of Carvedilol or temporally discontinue Carvedilol treatment. If Carvedilol is discontinued for more than two weeks, therapy should be recommenced at 3.125 mg twice daily and up-titrated in line with the above dosing recommendation.

#### ***Elderly***

As for adults.

### ***Children***

Safety and efficacy in children (under 18 years) has not been established.

#### ***Patients with co-existing hepatic disease***

Carvedilol is contra-indicated in patients with hepatic dysfunction (see sections 4.3

	<p><i>Contraindications and 5.2 Pharmacokinetic properties).</i></p> <p><b><i>Patients with co-existing renal dysfunction</i></b></p> <p>No dose adjustment is anticipated as long as systolic blood pressure is above 100mmHg (see also sections 4.4 <i>Special warnings and precautions for use</i> and 5.2 <i>Pharmacokinetic properties</i>).</p>	
<p><b><i>Chronic congestive heart failure:</i></b> In congestive heart failure patients, worsening cardiac failure or fluid retention may occur during up-titration of <b>Carvedexxon</b>. If such symptoms occur, diuretics should be increased and the <b>Carvedexxon</b> dose should not be further increased until clinical stability resumes. Occasionally it may be necessary to lower the <b>Carvedexxon</b> dose or, in rare cases, temporarily discontinue it. Such episodes do not preclude subsequent successful up-titration of <b>Carvedexxon</b>.</p> <p><del>In hypertensive patients who have chronic heart failure controlled with digoxin, diuretics and/or an ACE inhibitor, Carvedilol should be used with caution since both digoxin and Carvedilol may slow A-V conduction.</del></p> <p><b>Carvedexxon</b> should be used with caution in combination with digitalis glycosides, since both drugs slow A-V conduction (see section 4.5).</p> <p><b><i>Renal function in congestive heart failure:</i></b> Reversible deterioration of renal function has been observed with Carvedilol therapy in chronic heart failure patients with low blood pressure (systolic BP &lt; 100 mmHg), ischaemic heart disease and diffuse vascular disease, and/or underlying renal insufficiency. In CHF patients with these risk factors, renal function should be monitored during up-titration of <b>Carvedexxon</b> and the drug discontinued or dosage reduced if worsening of renal failure occurs.</p> <p><b><i>Chronic obstructive pulmonary disease:</i></b> Carvedilol should be used with caution, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with a bronchospastic component who are not receiving oral or inhaled medication, and only if the potential</p>	<p>In chronic heart failure patients, worsening cardiac failure or fluid retention may occur during up-titration of carvedilol. If such symptoms occur, the dose of diuretic should be adjusted and the carvedilol dose should not be advanced until clinical stability resumes. Occasionally it may be necessary to lower the Carvedilol dose or temporarily discontinue it. Such episodes do not preclude subsequent successful titration of Carvedilol</p> <p>In hypertensive patients who have chronic heart failure controlled with digoxin, diuretics and/or an ACE inhibitor, Carvedilol should be used with</p>	<p><b>Special Warnings and Special Precautions for Use</b></p>

**benefit outweighs the potential risk.** In patients with a tendency to bronchospasm, respiratory distress can occur as a result of a possible increase in airway resistance. **Patients should be closely monitored during initiation and up-titration of carvedilol and the dose of Carvedexxon should be reduced if any evidence of bronchospasm is observed during treatment.**

*Diabetes:* Care should be taken in the administration of **Carvedexxon** to patients with diabetes mellitus, as it may be associated with worsening control of blood glucose, or the early signs and symptoms of acute hypoglycemia may be masked **or attenuated.**

Alternatives to beta-blocking agents are generally preferred in insulin-dependent patients. Therefore, regular monitoring of blood glucose is required in diabetics when **Carvedexxon** is initiated or up-titrated and hypoglycemic therapy adjusted accordingly (see section 4.5).

*Peripheral vascular disease and Raynaud's*

*phenomenon:* ~~Carvedilol may be used in patients~~

~~with peripheral vascular disease.~~ **Carvedexxon**

**should be used with caution in patients with peripheral vascular disease (e.g. Raynaud's**

**phenomenon)** as ~~pure~~ beta-blockers can precipitate or aggravate symptoms of arterial insufficiency.

~~However as Carvedilol also has alpha-blocking properties this effect is largely counterbalanced.~~

*Thyrotoxicosis:* **Carvedexxon** may obscure the symptoms of thyrotoxicosis.

*Bradycardia:* **Carvedexxon may induce bradycardia.**

If the patient's pulse rate decreases to less than 55 beats per minute, the dosage of **Carvedexxon** should be reduced.

*Hypersensitivity:* Care should be taken in administering **Carvedexxon** to patients with a history of serious hypersensitivity reactions and in patients undergoing desensitization therapy as beta-blockers may increase both the sensitivity towards allergens and the severity of **hypersensitivity anaphylactic** reactions.

**Severe cutaneous adverse reactions (SCARs):** Very rare cases of severe cutaneous adverse reactions such as toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS) have been reported during treatment with **Carvedexxon** (see section 4.8).

**Carvedexxon** should be permanently discontinued in patients who experience severe cutaneous adverse reactions possibly attributable to **Carvedexxon.**

*Psoriasis:* Patients with a history of psoriasis

caution since both digoxin and Carvedilol may slow A-V conduction.

As with other drugs with beta-blocking activity, Carvedilol may mask the early signs of acute hypoglycaemia in patients with diabetes mellitus.

Alternatives to beta-blocking agents are generally preferred in insulin-dependent patients.

In patients with diabetes, the use of Carvedilol may be associated with worsening control of blood glucose. Therefore, regular monitoring of blood glucose is required in diabetics when Carvedilol is initiated or up-titrated and hypoglycaemic therapy adjusted accordingly.

Reversible deterioration of renal function has been observed with Carvedilol therapy in chronic heart failure patients with low blood pressure (systolic BP < 100mmHg), ischaemic heart disease and diffuse vascular disease, and/or underlying renal insufficiency. In CHF

associated with beta-blocker therapy should be given **Carvedexxon** only after consideration of the risk-benefit ratio.

**Interactions with other medicinal products:** There are a number of important pharmacokinetic and pharmacodynamics interactions with other drugs (e.g., digoxin, ciclosporin, rifampicin, anesthetic drugs, anti-arrhythmic drug. See section 4.5).

**Pheochromocytoma:** In patients with pheochromocytoma, an alpha-blocking agent should be initiated prior to the use of any beta-blocking agent. Although **Carvedexxon** has both alpha and beta blocking pharmacological activities, there is no experience of the use of carvedilol in this condition. Therefore, caution should be taken in the administration of **Carvedexxon** to patients suspected of having pheochromocytoma.

**Prinzmetal's variant angina:** Agents with non-selective beta-blocking activity may provoke chest pain in patients with Prinzmetal's variant angina. There is no clinical experience with carvedilol in these patients, although the alpha-blocking activity of **Carvedexxon** may prevent such symptoms. Caution should be taken in the administration of **Carvedexxon** to patients suspected of having Prinzmetal's variant angina.

**Contact lenses:** Wearers of contact lenses should be advised of the possibility of reduced lacrimation.

**Withdrawal syndrome:** Although angina has not been reported on stopping treatment, discontinuation should be gradual (over a period of 2 weeks), particularly in patients with ischemic heart disease, as **Carvedexxon** has beta-blocking activity.

**Usage of carvedilol in patients with symptomatic congestive heart failure** has not been shown to reduce mortality.

patients with these risk factors, renal function should be monitored during up-titration of Carvedilol and the drug discontinued or dosage reduced if worsening of renal failure occurs. Wearers of contact lenses should be advised of the possibility of reduced lacrimation.

Although angina has not been reported on stopping treatment, discontinuation should be gradual (1 - 2 weeks) particularly in patients with ischaemic heart disease, as Carvedilol has beta-blocking activity.

Carvedilol may be used in patients with peripheral vascular disease. Pure beta-blockers can precipitate or aggravate symptoms of arterial insufficiency. However as Carvedilol also has alpha-blocking properties this effect is largely counterbalanced.

Carvedilol, as with other agents with beta-blocking activity, may mask the symptoms of

	<p>thyrotoxicosis.</p> <p>If Carvedilol induces bradycardia, with a decrease in pulse rate to less than 55 beats per minute, the dosage of Carvedilol tablets should be reduced.</p> <p>Care should be taken in administering Carvedilol to patients with a history of serious hypersensitivity reactions and in those undergoing desensitisation therapy as beta-blockers may increase both the sensitivity towards allergens and the seriousness of anaphylactic reactions.</p> <p>In patients suffering from the peripheral circulatory disorder Raynaud's phenomenon, there may be exacerbation of symptoms.</p> <p>Patients with a history of psoriasis associated with beta-blocker therapy should be given Carvedilol only after consideration of the risk-benefit ratio.</p> <p>In patients with phaeochromocytoma, an alpha-blocking agent should be initiated prior to</p>	
--	--	--

	<p>the use of any beta-blocking agent. There is no experience of the use of carvedilol in this condition. Therefore, caution should be taken in the administration of Carvedilol to patients suspected of having phaeochromocytoma. Agents with non-selective beta-blocking activity may provoke chest pain in patients with Prinzmetal's variant angina. There is no clinical experience with Carvedilol in these patients, although the alpha-blocking activity of Carvedilol may prevent such symptoms. However, caution should be taken in the administration of Carvedilol to patients suspected of having Prinzmetal's variant angina.</p> <p>In patients with a tendency to bronchospastic reactions, respiratory distress can occur as a result of a possible increase in airway resistance.</p>	
<b>Pharmacokinetic interactions:</b> <i>Effects of Carvedilol on the pharmacokinetics of</i>	As with other agents with beta-blocking activity,	Interaction with Other Medicaments and



### other drugs

Carvedilol is a substrate as well as an inhibitor of P-glycoprotein. Therefore the bioavailability of drugs transported by P-glycoprotein may be increased with concomitant administration of carvedilol. In addition, the bioavailability of carvedilol can be modified by inducers or inhibitors of P-glycoprotein.

Inhibitors as well as inducers of CYP2D6 and CYP2C9 can modify the systemic and/or presystemic metabolism of carvedilol stereoselectively, leading to increased or decreased plasma concentrations of R and S-carvedilol. (see section 5.2). Some examples observed in patients or in healthy subjects are listed below but the list is not exhaustive.

**Digoxin:** An increased exposure of digoxin of up to 46 20% has been shown in some studies in healthy subjects and patients with heart failure. A significantly larger effect has been seen in male patients compared to female patients. Therefore monitoring of digoxin levels is recommended when initiating, adjusting or discontinuing carvedilol (see section 4.4). Carvedilol had no effect on digoxin administered intravenously.

**Ciclosporin:** Two studies in renal and cardiac transplant patients receiving oral ciclosporin have shown an increase in ciclosporin plasma concentration following the initiation of carvedilol. It appears that carvedilol increases exposure to oral ciclosporin by around 10 to 20%. In an attempt to maintain therapeutic ciclosporin levels, an average 10-20% reduction of the ciclosporin dose was necessary. The mechanism for the interaction is not known but inhibition of intestinal P glycoprotein by carvedilol may be involved. Due to wide interindividual variability of ciclosporin levels, it is recommended that ciclosporin concentrations are monitored closely after initiation of carvedilol therapy and that the dose of ciclosporin be adjusted as appropriate. In case of IV administration of ciclosporin, no interaction with carvedilol is expected.

### Effects of other drugs on the pharmacokinetics of Carvedilol

**Rifampicin:** In a study in 12 healthy subjects, exposure to carvedilol decreased by around 60% during concomitant administration with rifampicin and a decrease effect of carvedilol on the systolic blood pressure was observed. The mechanism for the interaction is not known but it may be due to the induction of the intestinal P glycoprotein by rifampicin. A close monitoring of the  $\beta$ -blockade activity in patients receiving concomitant

Carvedilol may potentiate the effect of other concomitantly administered drugs that are anti-hypertensive in action (e.g.  $\alpha_1$ -receptor antagonists) or have hypotension as part of their adverse effect profile. Isolated cases of conduction disturbance (rarely with haemodynamic disruption) have been observed when Carvedilol and diltiazem were given concomitantly. Therefore, as with other drugs with beta-blocking activity, careful monitoring of ECG and blood pressure should be undertaken when co-administering calcium channel blockers of the verapamil or diltiazem type, or class I anti-arrhythmic drugs. These types of drugs should not be co-administered intravenously in patients receiving Carvedilol. The effects of insulin or oral hypoglycaemics may be intensified. Regular monitoring of blood glucose is therefore recommended.

### **Other Forms of Interaction**

administration of carvedilol and rifampicin is appropriate.

**Amiodarone:** An in vitro study with human liver microsomes has shown that amiodarone and desethylamiodarone inhibited the oxidation of R and S-carvedilol. The trough concentration of R and S-carvedilol was significantly increased by 2.2-fold in heart failure patients receiving carvedilol and amiodarone concomitantly as compared to patients receiving carvedilol monotherapy. The effect on S-carvedilol was attributed to desethylamiodarone, a metabolite of amiodarone, which is a strong inhibitor of CYP2C9. A monitoring of the  $\beta$ -blockade activity in patients treated with the combination carvedilol and amiodarone is advised.

**Fluoxetine and Paroxetine:** In a randomized, cross-over study in 10 patients with heart failure, coadministration of fluoxetine, a strong inhibitor of CYP2D6, resulted in stereoselective inhibition of carvedilol metabolism with a 77% increase in mean R(+) enantiomer's AUC, and a non-statistically 35% increase of the S(-) enantiomer's AUC as compared to the placebo group. However, no differences in adverse events, blood pressure or heart rate were noted between treatment groups. The effect of single dose paroxetine, a strong CYP2D6 inhibitor, on carvedilol pharmacokinetics was investigated in 12 healthy subjects following single oral administration. Despite significant increase in R and S-carvedilol exposure, no clinical effects were observed in these healthy subjects.

~~Care may be required in those receiving inducers of mixed function oxidases e.g. rifampicin, as serum levels of carvedilol may be reduced or inhibitors of mixed function oxidases e.g. cimetidine, as serum levels may be increased.~~

#### **Pharmacodynamic interactions:**

**Insulin or oral hypoglycemics:** Agents with beta-blocking properties may enhance the blood-sugar-reducing effect of insulin and oral hypoglycemic. The signs of hypoglycemia may be masked or attenuated (especially tachycardia). In patients taking insulin or oral hypoglycemic, regular monitoring of blood glucose is therefore recommended (see section 4.4).

**Catecholamine-depleting agents:** Patients taking both agents with beta-blocking properties and a drug that can deplete catecholamines (e.g. reserpine and

Trough plasma digoxin levels may be increased by approximately 16% in hypertensive patients co-administered Carvedilol and digoxin. Increased monitoring of digoxin levels is recommended when initiating, adjusting or discontinuing Carvedilol. Concomitant administration of Carvedilol and cardiac glycosides may prolong AV conduction time. When treatment with Carvedilol and clonidine together is to be terminated, Carvedilol should be withdrawn first, several days before gradually decreasing the dosage of clonidine. Care may be required in those receiving inducers of mixed function oxidases e.g. rifampicin, as serum levels of carvedilol may be reduced or inhibitors of mixed function oxidases e.g. cimetidine, as serum levels may be increased. During general anaesthesia, attention should be paid to the potential synergistic

monoamine oxidase inhibitors) should be observed closely for signs of hypotension and/or severe bradycardia.

*Digoxin:* The combined use of beta-blockers and digoxin cardiac glycosides may result in additive prolongation of atrioventricular (AV) conduction time.

*Non-dihydropyridines calcium channel blockers or other antiarrhythmics:* In combination with carvedilol can increase the risk of AV conduction disturbances (see section 4.4). Isolated cases of conduction disturbance (rarely with hemodynamic compromise) have been observed when carvedilol is co-administered with diltiazem. As with other agents with  $\beta$ -blocking properties, if carvedilol is to be administered orally with non-dihydropyridines calcium channel blockers of the verapamil or diltiazem type, amiodarone or other antiarrhythmics class I anti-arrhythmic drugs it is recommended that ECG and blood pressure be monitored. ~~These types of drugs should not be co-administered intravenously in patients receiving Carvedilol.~~

*Clonidine:* Concomitant administration of clonidine with agents with beta-blocking properties may potentiate blood pressure and heart rate lowering effects. When concomitant treatment with agents with beta-blocking properties carvedilol and clonidine is to be terminated, the beta-blocking agent should be discontinued first, ~~several days before gradually decreasing the dosage of clonidine.~~ Clonidine therapy can then be discontinued several days later by gradually decreasing the dosage.

*Antihypertensives:* As with other agents with beta-blocking activity, Carvedilol may potentiate the effect of other concomitantly administered drugs that are anti-hypertensive in action (e.g.  $\alpha_1$ -receptor antagonists) or have hypotension as part of their adverse effect profile.

*Anaesthetic agents:* Careful attention must be paid during general anesthesia to the synergistic negative inotropic and hypotensive effects of carvedilol and anesthetic drugs (see section 4.4).

*NSAIDs:* The concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and beta-adrenergic blockers may result in an increase in blood pressure and impairment of blood pressure control.

*Beta-agonist bronchodilators:* Non-cardioselective beta blockers oppose the bronchodilator effects of beta-agonist bronchodilators.

negative inotropic effects of carvedilol and anaesthetic drugs.

### **Pregnancy**

There is no adequate clinical experience with carvedilol in pregnant women.

Animal studies are insufficient with respect to effects on pregnancy, embryonal/fetal development, parturition and postnatal development (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

~~There is no evidence from animal studies that carvedilol has any teratogenic effects.~~

~~Embryotoxicity was observed only after large doses in rabbits.~~

~~The relevance of these findings for humans is uncertain~~

Carvedilol should not be used during pregnancy unless the potential benefit outweighs the potential risk.

Beta blockers reduce placental perfusion which may result in intrauterine fetal death and immature and premature deliveries.

~~In addition, animal studies have shown that carvedilol crosses the placental barrier and is excreted in breast milk and therefore the possible consequences of alpha and beta blockade in the human foetus and neonate should also be borne in mind. With other alpha and beta blocking agents, effects have included perinatal and neonatal distress (bradycardia, hypotension, respiratory depression, hypoglycaemia, hypothermia).~~

In addition, adverse effects (especially hypoglycemia and bradycardia) may occur in the fetus and neonate. There **is** ~~may be~~ an increased risk of cardiac and pulmonary complications in the neonate in the postnatal period. **Animal studies have not shown substantive evidence of teratogenicity with carvedilol (see also section 5.3).**

### **Lactation**

**Animal studies demonstrated that carvedilol and/or its metabolites are excreted in rat breast milk. The excretion of carvedilol in human milk has not been established. However, most  $\beta$ -blockers, in particular lipophilic compounds, will pass into human breast milk although to a variable extent. Breast feeding is**

There is no adequate experience with Carvedilol in pregnant women.

Carvedilol should not be used in pregnancy or in breast feeding mothers unless the anticipated benefits outweigh the potential risks. There is no evidence from animal studies that carvedilol has any teratogenic effects.

Embryotoxicity was observed only after large doses in rabbits.

The relevance of these findings for humans is uncertain. Beta blockers reduce placental perfusion which may result in intrauterine foetal death and immature and premature deliveries. In addition, animal studies have shown that carvedilol crosses the placental barrier and is excreted in breast milk and therefore the possible consequences of alpha and beta blockade in the human foetus and neonate should also be borne in mind. With other alpha and beta blocking agents, effects have included perinatal and

### **Pregnancy and Fertility, Lactation**

therefore not recommended following administration of carvedilol.

neonatal distress (bradycardia, hypotension, respiratory depression, hypoglycaemia, hypothermia). There is an increased risk of cardiac and pulmonary complications in the neonate in the postnatal period.

Symptomatic postural hypotension, mainly on the initiation of therapy or when increasing the dose, may occur but the incidence is minimised when the drug is used as recommended. Commonly dizziness, headache, fatigue, gastrointestinal upset (nausea, abdominal pain, diarrhoea, hyperglycemia, hypercholesterolemia; infrequently constipation and vomiting), bradycardia and hypotension (infrequently syncope) have been observed. These effects are usually mild, transient and occur early in the course of treatment. Other common effects have included pain in the extremities and reduced lacrimation and, in predisposed patients, there may be asthma and dyspnoea. Infrequently there may be depressed mood, sleep disturbance, paraesthesia, wheezing, flu-like symptoms, rare or isolated cases of skin reactions (e.g. allergic exanthema, in isolated cases urticaria, pruritus and lichen planus-like reactions). Psoriatic skin lesions may occur or existing lesions may be exacerbated. Diminished peripheral circulation (cold extremities) or peripheral oedema may occur infrequently. Rarely there may be A-V block,

Symptomatic postural hypotension, mainly on the initiation of therapy or when increasing the dose, may occur but the incidence is minimised when the drug is used as recommended. Commonly dizziness, headache, fatigue, gastrointestinal upset (nausea, abdominal pain, diarrhoea, hyperglycemia, hypercholesterolemia; infrequently constipation and vomiting), bradycardia and hypotension (infrequently syncope) have been observed. These effects are usually mild, transient and occur early in the course of treatment. Other common effects have included pain in the extremities and reduced

**Adverse events**

syncope, angina pectoris, acute renal failure. Renal abnormalities in patients with diffuse vascular disease and/or impaired renal function has been reported. Rarely there can be exacerbation of symptoms in patients suffering from intermittent claudication, Raynaud's phenomenon, or progression of heart failure. Stuffy nose may occur infrequently. Isolated cases of changes in serum transaminases, thrombocytopenia and leucopenia have been reported. There have also been rare cases of sexual impotence, disturbed vision, eye irritation, dryness of the mouth and disturbances of micturition. Due to the beta-blocking properties it is also possible for latent diabetes mellitus to become manifest, manifest diabetes to be aggravated, and blood glucose counter-regulation to be inhibited.

The following undesirable effects have been reported to occur when carvedilol is administered:

Frequency categories are as follows:

#### **Table 1 Adverse Drug Reactions**

Very common  $\geq 1/10$

Common  $\geq 1/100$  and  $< 1/10$

Uncommon  $\geq 1/1,000$  and  $< 1/100$

Rare  $\geq 1/10,000$  and  $< 1/1,000$

Very rare  $< 1/10,000$

#### **Table 1 Adverse Drug Reactions**

System Organ Class	Adverse Reaction	Frequency
Blood and Lymphatic System Disorders	Anaemia	Common
	Thrombocytopenia	Rare
	Leukopenia	Very rare
Cardiac Disorders	Cardiac failure	Very common
	Bradycardia	Common
	Hypervolemia	Common

lacrimation and, in predisposed patients, there may be asthma and dyspnoea.

Infrequently there may be depressed mood, sleep disturbance, paraesthesia, wheezing, flu-like symptoms, rare or isolated cases of skin reactions (e.g. allergic exanthema, in isolated cases urticaria, pruritus and lichen planus-like reactions). Psoriatic skin lesions may occur or existing lesions may be exacerbated.

Diminished peripheral circulation (cold extremities) or peripheral oedema may occur infrequently. Rarely there may be A-V block, syncope, angina pectoris, acute renal failure. Renal abnormalities in patients with diffuse vascular disease and/or impaired renal function has been reported. Rarely there can be exacerbation of symptoms in patients suffering from intermittent claudication, Raynaud's phenomenon, or progression of heart

	Fluid overload	Common
	Edema	Common
	Atrioventricular block	Uncommon
	Angina pectoris	Uncommon
Eye Disorders	Visual impairment	Common
	Lacrimation decreased (dry eye)	Common
	Eye irritation	Common
Gastrointestinal Disorders	Nausea	Common
	Diarrhea	Common
	Vomiting	Common
	Dyspepsia	Common
	Abdominal pain	Common
	Constipation	Uncommon
	Dry mouth	Rare
General Disorders and Administration Site Conditions	Asthenia (fatigue)	Very common
	Edema	Common
	Pain	Common
Hepatobiliary disorders	Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and gamma-glutamyltransferase (GGT) increased	Very rare
Immune System Disorders	Hypersensitivity (allergic reactions)	Very rare
Infections and Infestations	Pneumonia	Common
	Bronchitis	Common
	Upper respiratory tract infection	Common
	Urinary tract infection	Common
Metabolism and Nutrition Disorders	Weight increase	Common
	Hypercholesterolemia	Common
	Impaired blood glucose control (hyperglycemia, hypoglycemia) in patients with pre-existing diabetes	Common
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	Pain in extremities	Common
Nervous System Disorders	Dizziness	Very common
	Headache	Very Common
	Syncope, presyncope	Common
	Paraesthesia	Uncommon
Psychiatric Disorders	Depression, depressed mood	Common
	Sleep disorders	Uncommon
Renal and urinary disorders	Renal failure and renal function abnormalities in patients with diffuse vascular disease and/or underlying renal insufficiency	Common
	Micturition disorders	Rare
	Urinary incontinence in women	Very rare
Reproductive system and breast disorders	Erectile dysfunction	Uncommon
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	Dyspnea	Common
	Pulmonary edema	Common
	Asthma in predisposed patients	Common
	Nasal congestion, flu-like symptoms	Rare
Skin and Subcutaneous Disorders	Skin reactions (e.g. allergic exanthema, dermatitis, urticaria, pruritus, psoriatic and lichen planus like skin lesions), alopecia	Uncommon
Vascular Disorders	Hypotension	Very common
	Orthostatic hypotension	Common
	Disturbances of peripheral circulation (cold extremities, peripheral vascular disease, exacerbation of intermittent claudication and Reynaud's phenomenon)	Common
	Hypertension	Common

failure.

Stuffy nose may occur infrequently.

Isolated cases of changes in serum transaminases, thrombocytopenia and leucopenia have been reported.

There have also been rare cases of sexual impotence, disturbed vision, eye irritation, dryness of the mouth and disturbances of micturition.

Due to the beta-blocking properties it is also possible for latent diabetes mellitus to become manifest, manifest diabetes to be aggravated, and blood glucose counter-regulation to be inhibited.



#### Description of selected adverse reactions

The frequency of adverse reactions is not dose-dependent, with the exception of dizziness, abnormal vision and bradycardia. Dizziness, syncope, headache and asthenia are usually mild and are more likely to occur at the beginning of treatment.

In patients with congestive heart failure, worsening cardiac failure and fluid retention may occur during up-titration of carvedilol dose (see section 4.2 Warnings and Precautions).

Cardiac failure was a very commonly reported adverse event in both placebo (14.5%) and carvedilol-treated (15.4%) patients, in patients with left ventricular dysfunction following acute myocardial infarction.

Reversible deterioration of renal function has been observed with carvedilol therapy in chronic heart failure patients with low blood pressure, ischemic heart disease and diffuse vascular disease and/or underlying renal insufficiency (see section 4.2 Warnings and Precautions).

The following adverse events have been identified during post-marketing use of carvedilol. Because these events are reported from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency and/or establish a causal relationship to drug exposure:

As a class, beta-adrenergic receptor blockers may cause latent diabetes to become manifest, manifest diabetes to be aggravated, and blood glucose counter-regulation to be inhibited.

Severe cutaneous adverse reactions (Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome (see section 4.4)).

Carvedilol may cause urinary incontinence in women which resolves upon discontinuation of the medication.

#### ***Symptoms and signs:***

In the event of massive overdose, there may be profound cardiovascular effects such as severe hypotension, bradycardia, heart failure, cardiogenic shock and cardiac arrest. There may also be respiratory problems, bronchospasm, vomiting, disturbed consciousness and generalized seizures.

#### ***Treatment:***

The patients should be monitored for the above mentioned signs and symptoms and managed according to the best judgment of the treating

#### ***Symptoms and signs***

Profound cardiovascular effects such as hypotension and bradycardia would be expected after massive overdose. Heart failure, cardiogenic shock and

#### **Overdose**



physicians and according to standard practice for patients with  $\beta$ -blocker overdose (e.g. atropine, transvenous pacing, glucagon, phosphodiesterase inhibitor such as amrinone or milrinone,  $\beta$ -sympathomimetics).

Gastric lavage or induced emesis may be useful in the first few hours after ingestion.

~~In addition to general procedures, vital signs must be monitored and corrected, if necessary under intensive care conditions.~~

~~Patients should be placed in the supine position.~~

~~Atropine, 0.5mg to 2mg i.v. and/or glucagon 1 to 10mg i.v. (followed by a slow i.v. infusion of 2 to 5mg/hour if necessary) may be given when bradycardia is present. Pacemaker therapy may be necessary. For excessive hypotension, intravenous fluids may be administered. In addition, norepinephrine may be given, either 5 to 10 micrograms i.v., repeated according to blood pressure response, or 5 micrograms per minute by infusion titrated to blood pressure. Bronchospasm may be treated using salbutamol or other beta<sub>2</sub>-agonists given as aerosol or, if necessary, by the intravenous route. In the event of seizures, slow i.v. injection of diazepam or clonazepam is recommended.~~

In cases of severe overdose with symptoms of shock, supportive treatment as described should be continued for a sufficiently long period of time, i.e. until the patient stabilizes, since prolonged elimination half-life and redistribution of carvedilol from deeper compartments can be expected.

cardiac arrest may follow.

There may also be respiratory problems, bronchospasm, vomiting, disturbed consciousness and generalised seizures.

#### ***Treatment***

Gastric lavage or induced emesis may be useful in the first few hours after ingestion.

In addition to general procedures, vital signs must be monitored and corrected, if necessary under intensive care conditions.

Patients should be placed in the supine position.

Atropine, 0.5mg to 2mg i.v. and/or glucagon 1 to 10mg i.v. (followed by a slow i.v. infusion of 2 to 5mg/hour if necessary) may be given when bradycardia is present. Pacemaker therapy may be necessary. For excessive hypotension, intravenous fluids may be administered. In addition, norepinephrine may be given, either 5 to 10 micrograms i.v., repeated according to blood

	<p>pressure response, or 5 micrograms per minute by infusion titrated to blood pressure. Bronchospasm may be treated using salbutamol or other beta<sub>2</sub>-agonists given as aerosol or, if necessary, by the intravenous route. In the event of seizures, slow i.v. injection of diazepam or clonazepam is recommended.</p> <p>In cases of severe overdose with symptoms of shock, supportive treatment as described should be continued for a sufficiently long period of time, i.e. until the patient stabilises, since prolonged elimination half life and redistribution of carvedilol from deeper compartments can be expected.</p>	
<p><del>Animal studies reveals no special findings relevant to clinical use (also see section 4.6 Pregnancy and lactation).</del></p> <p>There is no evidence from animal studies that carvedilol has any teratogenic effects. Embryotoxicity was observed only after large doses in rabbits. The relevance of these findings for humans is uncertain. In addition, animal studies have shown that carvedilol crosses the placental barrier and therefore the possible consequences of alpha and beta blockade in the human fetus and neonate should also be borne in mind (although see section 4.6).</p>	<p><del>Animal studies reveals no special findings relevant to clinical use (also see section 4.6 Pregnancy and lactation).</del></p>	<p><b>Preclinical safety data</b></p>

---

**הודעה על החמרה ( מידע בטיחות) בעלון לצרכן**  
(מעודכן 05.2013)

**תאריך 11.4.2016**

**שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום**

**Carvedexxon 6.25 (127 19 30614 00 )**

**טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !**

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
התוויות		
מתי אין להשתמש בתכשיר?	<p>אם ידועה רגישות לאחד ממרכיבי התכשיר.</p> <p>אם הנך סובל/ת מאצירת נוזלים (נפיחות בידיים, קרסוליים או ברגליים) המטופלת ע"י תרופות הניתנות דרך הוריד.</p> <p>אם הינך סובל/ת מבעיות בלב, לדוגמא חסם לב (heart block), קצב לב נמוך</p> <p>אם הינך סובל/ת מתת לחץ דם חריף או מבעיות בכבד.</p> <p>אם הינך סובל/ת או שסבלת בעבר מצפצופים כתוצאה מאסטמה או מחלות נשימה אחרות.</p> <p>אם הינך סובל/ת מחמצת מטבולית- חוסר איזון רמות חומציות בדם או מגידול של בלוטת האדרנל (פאוכרומוציטומה).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל (קרוודילול) או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה סעיף 6).</li> <li>הנך סובל או שסבלת בעבר מצפצופים כתוצאה מאסטמה או מחלות נשימה אחרות.</li> <li>הנך סובל מאי ספיקת לב חמורה אצירת נוזלים (נפיחות בידיים, בקרסוליים או בכפות הרגליים) המטופלת על ידי תרופות הניתנות דרך הוריד.</li> <li>הנך סובל מבעיות בכבד.</li> <li>הנך סובל מבעיות בלב (לדוגמא: חסם לב ( heart block) או דופק איטי. קרבדקסון אינו מתאים לטיפול בחלק מהחולים עם בעיות לב מסוימות.</li> <li>הנך סובל מתת לחץ דם חמור.</li> <li>הנך סובל מחמצת מטבולית- חוסר איזון רמות חומציות בדם או מגידול של בלוטת האדרנל (פאוכרומוציטומה).</li> </ul> <p>אם אתה סובל מאחד מהמצבים המוזכרים מעלה, אין לקחת את התרופה. אם אינך בטוח, היוועץ ברופא או ברוקח לפני נטילת התרופה.</p>
אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:	<p>אזהרות:</p> <p>אם הינך סובל/ת מאי ספיקת לב עליך לדווח לרופא המטפל בהופעת הסימן הראשון להרעה במצבך (עליה במשקל או קוצר נשימה).</p> <p>אם הנך רגיש/ה למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה.</p> <p>תיתכן ירידה בלחץ הדם מלווה בעילפון, במיוחד בעת קימה ממצב של שכיבה או ישיבה. קימה איטית עשויה לעזור. בקומך ממצב של שכיבה, שב על קצה המיטה כשהרגליים מתנדנדות במשך 1-2 דקות. לאחר מכן יש לעבור באיטיות למצב של עמידה. אם הבעיה אינה חולפת, נמשכת או מחריפה, יש לפנות לרופא שלך.</p> <p>אם הנך עומד/ת לעבור ניתוח, (כולל דנטאלי) או כל פעולה הכרוכה בהרדמה, דווח לרופא המרדים על נטילת תרופה זו.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>אם הנך עומד לעבור ניתוח (כולל דנטלי) או כל פעולה הכרוכה בהרדמה, דווח לרופא המרדים שאתה נוטל קרבדקסון. חומרי הרדמה מסוימים עלולים להוריד את לחץ הדם שלך והוא עלול להיות נמוך מדי.</li> <li>אם הינך סובל מאי ספיקת לב עליך לדווח לרופא המטפל בהופעת הסימן הראשון להרעה במצבך (עלייה במשקל או קוצר נשימה).</li> <li>תיתכן ירידה בלחץ הדם מלווה בעילפון, במיוחד בעת קימה ממצב של שכיבה או ישיבה. קימה איטית עשויה לעזור. בקומך ממצב של שכיבה, שב על קצה המיטה כשהרגליים מתנדנדות במשך 1-2 דקות. לאחר מכן יש לעבור באיטיות למצב של עמידה. אם הבעיה אינה חולפת, נמשכת או מחריפה, יש לפנות לרופא שלך.</li> </ul> <p>שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול</p> <p>השימוש בתרופה עלול לפגוע בערנות ולגרום לסחרחורת במיוחד בשילוב עם אלכוהול.</p> <p>נהיגה ושימוש במכוונות</p>

<p>השימוש בתרופה זו עלול לפגום בערנות ולגרור לסחרחורת ועל כן מחייב זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכונות מסוכנות ובכל פעילות המחייבת עירנות, במיוחד בהתחלה או בשינוי הטיפול. <b>אם זה קורה לך, אין לנהוג, להשתמש בכלים או להפעיל מכונות. ספר לרופא שלך אם הינך מבחין בתופעות נוספות אשר עלולות להשפיע על נהיגה, שימוש בכלים או מכונות כאשר הינך נוטל קרבדקסון.</b></p>	<p>איך תשפיע התרופה על חיי היום יום שלך?</p> <p>השימוש בתרופה זו עלול לפגום בערנות ולגרור לסחרחורת ועל כן מחייב זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכונות מסוכנות ובכל פעילות המחייבת ערנות במיוחד בהתחלה או בשינוי הטיפול ובשילוב עם אלכוהול.</p>	
<p>• <b>לפני הטיפול בקרבדקסון, ספר לרופא אם:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ יש לך בעיות עם הריאות שלך.</li> <li>○ הנך סובל מבעיות בכליות.</li> <li>○ הנך סובל מסוכרת (רמות סוכר גבוהות בדם).</li> <li>○ הנך מרכיב עדשות מגע.</li> <li>○ <b>הנך סובל מבעיות בכלי דם</b> (מחלת כלי דם היקפית).</li> <li>○ הנך סובל או שסבלת בעבר מבעיות בבלוטת התריס (תירואיד).</li> <li>○ הנך סובל או שסבלת בעבר מתגובה אלרגית חמורה (לדוגמא: נפיחות פתאומית הגורמת לקשיי נשימה או בליעה, נפיחות בידיים, בכפות הרגליים ובקרוסוליים, או פריחה חמורה).</li> <li>○ הנך סובל מאלרגיה ועובר טיפול של דה-סנסיטיזציה (להפחתת הרגישות לאלרגן ידוע).</li> <li>○ הנך סובל מהפרעות בזרימת דם לאצבעות הידיים והרגליים (למשל תסמונת ריינו).</li> <li>○ הנך סובל או שסבלת בעבר מבעיה בעור הנקראת פסוריאזיס בעקבות נטילת חוסמי קולטנים מסוג בטא.</li> <li>○ הנך סובל מאנגינה (כאב בחזה) מסוג פרינזמטל.</li> <li>○ הנך סובל מגידול על אחת מבלוטות יותרת הכליה (פאוכרומוציטומה).</li> <li>○ הנך רגיש למזון כלשהו או לתרופה כלשהי.</li> </ul> <p><b>אם אחד או יותר ממצבים אלה נכונים לגבייך או אם אינך בטוח, היוועץ ברופא או ברוקח לפני נטילת התרופה.</b></p>	<p>אין להשתמש בתרופה מבלי להוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול אם הנך בהריון, מנסה להיכנס להריון או מיניקה, אם הנך סובל/ת מליקוי בתפקוד הכליה מסכרת, מאנגינה מסוג פרינזמטל (סוג של כאב בחזה), ממחלת כלי דם פריפרית, מהפרעות בזרימת דם לאצבעות הידיים והרגליים (למשל תופעת ריינאודס).</p> <p>אם הנך סובל/ת או שסבלת בעבר מבעיות בבלוטת התריס (תירואיד) או מפסוריאזיס בעקבות נטילת חוסמי קולטנים מסוג בטא או מתגובה אלרגית חמורה (לדוגמא: נפיחות פתאומית הגורמת לקושי בנשימה או בבליעה, נפיחות בידיים, רגליים או בקרוסוליים, או פריחה חמורה). אם הינך עובר/ת טיפול של דסנסיטיזציה, או אם הינך מרכיב/ה עדשות מגע.</p>	<p><b>אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול:</b></p>
<p><b>אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. קרבדקסון עלולה להשפיע על פעילותן של תרופות מסוימות. כמו כן, תרופות מסוימות עלולות להשפיע על פעילות קרבדקסון.</b></p> <p>במיוחד ספר לרופא או לרוקח אם אתה לוקח:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• תרופות להורדת לחץ דם וללב כגון: משתנים, חוסמי תעלות סידן (כגון דילטיאזם או ורפמיל), תרופות הניתנות על מנת לשלוט על דופק לא סדיר (למשל דיגוקסין, אמיודארון).</li> <li>• תרופות מרוקנות מאגרי קטכולאמין, לדוגמא: רסרפין ומעכבי מונואמין אוקסידאז (MAOIs), כגון איזוקרבוקסיד ופנלזין (לטיפול בדיכאון).</li> <li>• פלואקסטין ופארוקסטין (לטיפול בדיכאון).</li> </ul>	<p>אם הנך נוטל/ת תרופה נוספת, או אם סיימת זה עתה הטיפול בתרופה אחרת, לרבות תרופות ללא מרשם ו/או תרופות צמחיות, עליך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי-יעילות הנובעים מתגובות בין תרופתיות, במיוחד לגבי תרופות מהקבוצות הבאות: תרופות להורדת לחץ דם וללב (תרופות משתנות, חוסמי תעלות סידן כגון דילטיאזם או וורפמיל, דיגוקסין, אמיודארון), קלונדין (ללחץ דם גבוה, מיגרנה וטיפול בגיל המעבר בנשים), תרופות לטיפול בסכרת כגון אינסולין או מטפורמין, ריפאמפיצין (flushing)</p>	<p><b>תגובות בין תרופתיות:</b></p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• תרופות לטיפול בסוכרת כגון אינסולין או מטפורמין.</li> <li>• קלונידין [לטיפול בלחץ דם גבוה, מיגרנה וטיפול בהסמקה (flushing) בגיל המעבר בנשים].</li> <li>• ריפאמפיצין (לטיפול בזיהומים).</li> <li>• ציקלוספורין (לדיכוי המערכת החיסונית לאחר השתלות).</li> <li>• נוגדי דלקת שאינם סטרואידים (NSAIDs), כגון אספירין, אינדומטצין ואיבופרופן)</li> <li>• מרחיבי סימפונות אגוניסטים לקולטני בטא (לטיפול בהצרות כלי נשימה וצפצופים בעקבות אסתמה או מחלות ריאה אחרות, כגון סלבוטמול וטרבוטלין סולפט).</li> <li>• <del>תרופות לטיפול בכיב קיבה (כגון סימטידין).</del></li> <li>• אין ליטול תרופה זו בו זמנית, ובתוך 14 יום מתום הטיפול בבולמי מונואמינאוקסידז (לדיכאון).</li> </ul>	<p>בהסמקה (לזיהומים), ציקלוספורין (לדיכוי המערכת החיסונית לאחר השתלות), פלואקסטין (לדיכאון), נוגדי דלקת לא סטרואידים (כגון אספירין, אינדומטצין ואיבופרופן), מרחיבי סימפונות (לטיפול בהצרות כלי נשימה וצפצופים בעקבות אסתמה או מחלות ריאה אחרות, כגון סלבוטמול וטרבוטלין סולפט) או תרופות לטיפול בכיב קיבה (כגון סימטידין).</p> <p>אין ליטול תרופה זו בו-זמנית, ובתוך 14 יום מתום הטיפול בבולמי מונואמינאוקסידז (לדיכאון).</p>	
<p>כמו בכל תרופה, השימוש בקרבדקסון עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.</p> <p><b>יש לפנות מיד לרופא בהופעת:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• תגובה אלרגית חמורה (הסימנים יכולים לכלול: נפיחות פתאומית של הידיים, הרגליים, הקרסוליים, הגרון, הפנים, השפתיים והפה העלולה לגרום לקשיי נשימה או בליעה).</li> <li>• כאבים בחזה המלווים בקוצר נשימה, הזעה ובחילה.</li> <li>• מתן שתן בתכיפות נמוכה יותר עם נפיחות ברגליים, עלול להעיד על בעיה בכליות.</li> <li>• רמת סוכר נמוכה מאוד בדם (היפוגליקמיה), דבר העלול לגרום לפרכוסים או חוסר הכרה.</li> <li>• תגובות עוריות חמורות (אריתמה מולטיפורמה, תסמונת סטיבנס-ג'ונסון, טוקסיק אפידרמל נקרוליזיס) יכולות להופיע במקרים נדירים מאוד. התסמינים יכולים לכלול: אדמומיות, מלווה לעיתים קרובות בשלפוחיות על גבי העור או על קרומים ריריים כגון בתוך הפה, באזור איברי המין או העפעפיים. אלו יכולים להופיע תחילה ככתמים מעגליים לרוב עם שלפוחיות במרכז אשר עלולים להתפשט לקילוף נרחב של העור שעלול להיות מסכן חיים. תגובות עוריות חמורות אלו מלוות לעיתים בכאב ראש, חום וכאבים בגוף (תסמינים דמויי שפעת).</li> </ul> <p>תופעות לוואי נוספות תופעות לוואי שכיחות מאוד- תופעות שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• סחרחורת, כאב ראש, חולשה ועייפות - תופעות שאינן חמורות ומופיעות לרוב בתחילת הטיפול.</li> <li>• בעיות לב (הסימנים כוללים כאבים בחזה, עייפות, קוצר נשימה ונפיחות בזרועות וברגליים).</li> <li>• לחץ דם נמוך המתבטא למשל בסחרחורת.</li> </ul>	<p>בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע תופעות לוואי כגון:</p> <p>תופעות המופיעות לעיתים קרובות: כאב ראש, סחרחורת, עייפות וחולשה- תופעות שאינן חמורות ומופיעות לרוב בתחילת הטיפול. בעיות לב (הסימנים כוללים כאבים בחזה, עייפות, קוצר נשימה והתנפחות הזרועות והרגליים). זיהומים בדרכי הנשימה, הסימנים כוללים צפצופים, קוצר נשימה, כאב גרון, לחץ בחזה. זיהומים בדרכי השתן (העלולים להשפיע על מתן שתן), ספירה נמוכה של תאי הדם האדומים (אנמיה), הסימנים כוללים תחושת עייפות, עור חיוור, קוצר נשימה ודפיקות לב (פלפיטציות). בעיות בזרימת הדם בגפיים עליונות ותחתונות (הסימנים כוללים גפים קרות, חיוורון, עקצוץ וכאב באצבעות וכאב ברגלים המחמיר בהליכה), קצב לב איטי, תת לחץ דם (הסימנים כוללים סחרחורת, במיוחד במעבר למצב עמידה), אצירת נוזלים (התנפחות בכל הגוף או חלקים ממנו כמו הידיים, כפות הרגליים, הקרסוליים והרגליים), עליה במשקל, יתר כולסטרול בדם, הרעה בשליטה על רמות הסוכר בדם אצל חולי סכרת, הפרעות בראיה, עיניים כואבות או יבשות, תחושת חולי ודיכאון, כאב- יתכן בכפות הידיים או הרגליים, קשיי עיכול בעיות בנשימה ושלשול.</p>	<p><b>תופעות לוואי:</b></p>

תופעות המופיעות לעיתים רחוקות: הפרעות שינה, התעלפות, עקצוץ או נמלול בידים או רגליים, בעיות עור (הכוללות פריחה שיכולה לכסות שטח גוף נכבד, חרלת, גרד ואזורי יובש בעור), הזעה מוגברת, הפרעות בתפקוד מיני, עצירות ונשירת שיער.

תופעות המופיעות לעיתים נדירות מאוד: ספירת טסיות נמוכה (הסימנים כוללים: סימני חבורות ודימומים מהאף), ספירה נמוכה של תאי דם לבנים (הסימנים כוללים: זיהומים בפה, חניכיים, גרון וריאות); בעיות בכליות (שמתגלות בבדיקות מעבדה), אף גדוש, צפצופים וסימפטומים דמויי שפעת, יובש בפה. חלק מהנשים עשויות לחוות קושי בשליטה על שלפוחית השתן, התופעה חולפת בהפסקת הטיפול.

התרופה עלולה לגרום להתפתחות סימני סכרת במטופלים בעלי סכרת רדומה.

תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת: תגובה אלרגית חמורה (הסימנים כוללים התנפחות פתאומית של הידיים, רגליים, קרסוליים, גרון, פנים, שפתיים והפה, דבר העלול להקשות על הנשימה או על הבליעה); כאבים בחזה המלווים בקוצר נשימה, הזעה ותחושת חולי; מתן שתן בתכיפות נמוכה יותר עם נפיחות ברגליים (עלול להעיד על בעיה בכליות); רמת סוכר נמוכה מאוד בדם דבר העלול לגרום להתקפים או חוסר הכרה: פנה לרופא מיד!

במקרה של מינון יתר עלולות להופיע התופעות הבאות: קצב לב אטי, סחרחורת, עייפות חריפה, קוצר נשימה וצפצופים.

בכל מקרה שבו הנך מרגיש/ה תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, או אם חלו שינוי או החמרה בהרגשתך הכללית עליך להתייעץ עם הרופא מיד.

תופעות לוואי שכיחות - תופעות שמופיעות ב- 10-1 משתמשים מתוך 100:

- זיהומים בדרכי הנשימה (ברונכיטיס), ריאות (דלקת ריאות), אף וגרון (בדרכי נשימה עליונות), הסימנים כוללים צפצופים, קוצר נשימה, לחץ בחזה וכאב גרון.
- זיהומים בדרכי השתן (העלולים לגרום לבעיות במתן שתן).
- ספירה נמוכה של תאי הדם האדומים (אנמיה), הסימנים כוללים תחושת עייפות, עור חיור, דפיקות לב (פלפיטציות) וקוצר נשימה.
- עליה במשקל.
- עליה ברמות כולסטרול בדם (נמדד בבדיקות דם).
- הרעה בשליטה על רמות הסוכר בדם בחולי סוכרת.
- תחושת חולי, דיכאון.
- הפרעות בראייה, כאב או יובש בעיניים עקב ירידה בייצור דמעות.
- דופק איטי.
- תת לחץ דם (הסימנים כוללים סחרחורת במיוחד במעבר למצב עמידה).
- אצירת נוזלים (הסימנים כוללים: נפיחות בכל הגוף או חלקים ממנו כמו הידיים, כפות הרגליים, הקרסוליים והרגליים ועלייה בנפח הדם בגוף).
- בעיות במחזור הדם בזרועות וברגליים (הסימנים כוללים ידיים וכפות רגליים קרות, חיורון, עקצוץ וכאב באצבעות וכאב ברגליים המחמיר בהליכה).
- בעיות נשימה.
- בחילה, הקאה, שלשול, כאבי בטן, קשיי עיכול.
- כאב - ייתכן בכפות הידיים והרגליים.
- בעיות בכליות כולל שינויים בתכיפות מתן שתן.
- התעלפות.
- סחרחורת, כאב ראש, חולשה ועייפות - תופעות שאינן חמורות ומופיעות לרוב בתחילת הטיפול.
- בעיות לב (הסימנים כוללים כאבים בחזה, עייפות, קוצר נשימה והתנפחות הזרועות והרגליים).

תופעות לוואי שאינן שכיחות - תופעות שמופיעות ב- 10-1 משתמשים מתוך 1000:

- הפרעות שינה.
- התעלפות.
- עקצוץ או חוסר תחושה בידים או בכפות הרגליים.
- בעיות עור (הכוללות פריחה שיכולה לכסות שטח גוף נרחב, חרלת, גרד ואזורי יובש בעור).
- הזעה מוגברת.
- נשירת שיער.
- הפרעות בתפקוד מיני (אין אונות).
- עצירות.

תופעות לוואי נדירות - תופעות שמופיעות ב- 10-1 משתמשים מתוך 10,000:

- מיעוט טסיות בדם, מתבטא בסימנים כגון: הופעת שטפי דם ביתר קלות ודימום באף.

- גודש באף, צפצופים ותסמינים דמויי שפעת.
- יובש בפה.

תופעות לוואי נדירות מאוד - תופעות שמופיעות בפחות ממשתמש אחד מתוך 10,000:

- ספירה נמוכה של כל סוגי תאי הדם הלבנים (הסימנים כוללים: זיהומים בפה, בחניכיים, בגרון ובראות).
- תגובה אלרגית (רגישות יתר). הסימנים יכולים לכלול קשיי נשימה או בליעה כתוצאה מנפיחות פתאומית של הגרון או הפנים, או נפיחות בידים, בכפות הרגליים ובקרסוליים.
- בעיות בכליות (שמתגלות בבדיקות מעבדה).
- חלק מהנשים עשויות לחוות קושי בשליטה על שלפוחית השתן, התופעה בדרך כלל משתפרת בהפסקת הטיפול.
- ~~ספירת טסיות נמוכה (הסימנים כוללים: סימני חבורות ודימומים מהאף), אף גודש, צפצופים וסימפטומים דמויי שפעת, יובש בפה.~~

התרופה עלולה לגרום להתפתחות סימני סוכרת במטופלים בעלי סוכרת רדומה.

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית עליך להתייעץ עם הרופא.