

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Coryol 3,125 mg, tabletki

Coryol 12,5 mg, tabletki

Coryol 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

3,125 mg: każda tabletki zawiera 3,125 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).

12,5 mg: każda tabletki zawiera 12,5 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).

25 mg: każda tabletki zawiera 25 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

	3,125 mg, tabletki	12,5 mg, tabletki	25 mg, tabletki
laktoza	71,61 mg	137,28 mg	80,75 mg
sacharoza	5 mg	10 mg	60 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

3,125 mg: okrągłe, lekko obustronnie wypukłe, białe tabletki z ukośnie ściętymi krawędziami.

12,5 mg: owalne, lekko obustronnie wypukłe, białe tabletki z oznaczeniem S3 po jednej stronie i z linią podziału po drugiej stronie.

25 mg: okrągłe, lekko obustronnie wypukłe, białe tabletki z ukośnie ściętymi krawędziami i z linią podziału po jednej stronie.

Tabletki: 12,5 mg i 25 mg można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne.

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.

Leczenie wspomagające w przewlekłej, stabilnej niewydolności serca o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze samoistne:

Karwedylol może być stosowany w leczeniu nadciśnienia w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi. Zalecane jest podawanie raz na dobę, jednak zalecana maksymalna dawka pojedyncza wynosi 25 mg, natomiast zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg jeden raz na dobę przez pierwsze dwie doby. Następnie leczenie kontynuuje się z zastosowaniem dawki 25 mg na dobę. W razie konieczności dawkę można stopniowo zwiększać co dwa tygodnie lub w dłuższych odstępach czasu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa w nadciśnieniu tętniczym wynosi 12,5 mg raz na dobę; taka dawka może także być wystarczająca w dalszym leczeniu. Jeśli jednak podczas stosowania takiej dawki obserwuje się niedostateczną reakcję terapeutyczną, dawkę można stopniowo zwiększać, w odstępach dwutygodniowych lub dłuższych, do zalecanej maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 50 mg, podawanej raz na dobę lub w dawkach podzielonych.

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa:

Zalecane jest przyjmowanie produktu leczniczego dwa razy na dobę.

Dorośli

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez dwie doby.

Następnie leczenie kontynuuje się z zastosowaniem dawki 25 mg dwa razy na dobę, co jest zalecaną maksymalną dawką dobową.

Niewydolność serca:

Karwedylol podawany jest w umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca, jako uzupełnienie konwencjonalnej terapii podstawowej z zastosowaniem leków moczopędnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny, glikozydów naparstnicy i (lub) leków rozszerzających naczynia krwionośne. Pacjent powinien być w stabilnym stanie klinicznym (bez zmian w klasie NYHA, bez hospitalizacji z powodu niewydolności serca), a leczenie podstawowe musi być ustabilizowane w okresie co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem stosowania leku. Dodatkowo, pacjent powinien mieć zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory, tętno powinno wynosić > 50 uderzeń na minutę, a ciśnienie skurczowe krwi > 85 mmHg (patrz punkt 4.3).

Dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. Jeśli dawka taka jest tolerowana, można ją powoli zwiększać w odstępach nie krótszych niż dwa tygodnie do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę, następnie do 12,5 mg dwa razy na dobę i w końcu do dawki 25 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zwiększać do największej tolerowanej dawki.

Zalecana maksymalna dawka wynosi 25 mg dwa razy na dobę w przypadku wszystkich pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca (ang. *congestive heart failure*, CHF) oraz dla pacjentów z łagodną lub umiarkowaną CHF o masie ciała mniejszej niż 85 kg, oraz 50 mg dwa razy na dobę dla pacjentów z łagodną lub umiarkowaną CHF o masie ciała większej niż 85 kg.

Na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki może wystąpić przejściowe nasilenie objawów niewydolności serca, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca i (lub) otrzymujących duże dawki leków moczopędnych. Nie wymaga to zwykle przerwania leczenia, lecz nie należy zwiększać dawki. Po rozpoczęciu leczenia lub zwiększeniu dawki pacjent powinien pozostawać pod obserwacją lekarza/kardiologa przez dwie godziny. Przed każdym zwiększeniem dawki należy zbadać pacjenta pod kątem możliwych objawów nasilenia niewydolności serca lub objawów nadmiernego rozszerzenia naczyń krwionośnych (np. czynność nerek, masa ciała, ciśnienie krwi, częstość i miarowość akcji serca). Nasilenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów leczy się zwiększając dawkę leku moczopędnego, ale dawki karwedylolu nie należy zwiększać, aż do ustabilizowania stanu

pacjenta. W przypadku wystąpienia bradykardii lub wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, należy najpierw oznaczyć stężenie digoksyny. Czasami konieczne może być zmniejszenie dawki karwedylolu lub czasowe przerwanie leczenia. Nawet w takich przypadkach często można pomyślnie kontynuować dostosowywanie dawki karwedylolu.

W przypadku cukrzycy niezależnej od insuliny (ang. *non-insulin dependent diabetes mellitus*, NIDDM) lub cukrzycy zależnej od insuliny (ang. *insulin dependent diabetes mellitus*, IDDM) należy regularnie kontrolować czynność nerek, liczbę płytek krwi oraz stężenie glukozy podczas dostosowywania dawki. Jednak po dostosowaniu dawki można zmniejszyć częstość kontroli.

Jeśli karwedylol został odstawiony na okres dłuższy niż jeden tydzień, leczenie należy ponownie rozpocząć od mniejszej dawki dwa razy na dobę i stopniowo zwiększać dawkę zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Specjalne instrukcje dotyczące dawkowania

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków beta-adrenolitycznych, leczenia nie należy przerywać nagle, raczej stopniowo zmniejszać dawkę w odstępach tygodniowych. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów ze współistniejącą chorobą wieńcową.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dane farmakokinetyczne i badania kliniczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym z niewydolnością nerek) wskazują na konieczność dostosowania dawki w przypadku umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby

Konieczne może być dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności karwedylolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1). Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności karwedylolu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na działanie karwedylolu i powinni być poddani bardziej uważnej kontroli.

Sposób podawania

Tabletki należy zażywać z odpowiednią ilością płynu. Nie jest konieczne zażywanie tabletek w trakcie posiłków. Jednak zalecane jest, by pacjenci z niewydolnością serca zażywali karwedylol z jedzeniem, aby spowolnić wchłanianie i zmniejszyć ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niestabilna/niewyrównana niewydolność serca.
- Niewydolność serca klasy IV wg NYHA, wymagająca dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym.
- Obturacyjna choroba płuc.
- Skurcz oskrzeli lub astma oskrzelowa w wywiadzie.
- Klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby.
- Blok przedsionkowo-komorowy (AV) II i III stopnia (chyba, że wszczepiono stały stymulator serca).
- Ciężka bradykardia (<50 bpm).

- Zespół chorego węzła zatokowego (w tym blok zatokowo-przedsionkowy).
- Wstrząs kardiogeny.
- Ciężkie niedociśnienie (ciśnienie skurczowe krwi <85 mmHg).
- Dławica Prinzmetala.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy.
- Kwasica metaboliczna.
- Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych.
- Jednoczesne dożylnie podawanie werapamilu lub diltiazemu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zastoinowa przewlekła niewydolność serca: U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Coryol może wystąpić pogorszenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów. Jeśli wystąpią takie objawy, należy zwiększyć dawki diuretyków, natomiast dawki produktu leczniczego Coryol nie należy zwiększać do momentu uzyskania stabilizacji klinicznej. Niekiedy konieczne może być zmniejszenie dawki produktu leczniczego Coryol, a w rzadkich przypadkach - przerwanie jego stosowania. Epizody takie nie wykluczają późniejszego pomyślnego zwiększenia dawki produktu leczniczego Coryol.

Produkt leczniczy Coryol należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z glikozydami naparstnicy, ponieważ oba leki mogą wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek w zastoinowej niewydolności serca: Przemijające pogorszenie czynności nerek obserwowano w czasie leczenia karwedylolem pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z niskim ciśnieniem tętniczym krwi (ciśnienie skurczowe <100 mmHg), chorobą niedokrwienną serca oraz uogólnioną miażdżycą naczyń i (lub) ze współistniejącą niewydolnością nerek. U pacjentów z CHF oraz z powyższymi czynnikami ryzyka czynność nerek należy kontrolować podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Coryol, terapię należy przerwać lub zmniejszyć dawkę produktu w przypadku pogorszenia czynności nerek.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego: Przed rozpoczęciem leczenia karwedylolem konieczne jest, aby pacjent z zaburzeniem czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego był stabilny hemodynamicznie i otrzymywał lek z grupy inhibitorów ACE przez co najmniej 48 godzin, a dawka inhibitora ACE była stabilna przez ostatnie 24 godziny.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc: Karwedylol należy stosować z ostrożnością u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i skłonnością do skurczu oskrzeli, nieleczonych lekami doustnymi lub wziewnymi, i tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem. U pacjentów ze skłonnością do występowania reakcji bronchospastycznych w wyniku możliwego wzrostu oporu dróg oddechowych mogą wystąpić zaburzenia oddechowe. Pacjenci powinni być uważnie monitorowani na początku leczenia oraz podczas zwiększania dawki karwedylolu, należy zmniejszyć dawkę karwedylolu w przypadku wystąpienia skurczu oskrzeli.

Cukrzyca: Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Coryol u pacjentów z cukrzycą, ponieważ karwedylol może powodować pogorszenie kontroli stężenia glukozy w krwi, bądź może maskować lub łagodzić wczesne objawy ostrej hipoglikemii. Ogólnie u pacjentów przyjmujących insulinę preferowane są leki inne niż leki beta-adrenolityczne.. Dlatego u pacjentów z cukrzycą konieczne jest regularne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi podczas rozpoczynania terapii produktem leczniczym Coryol lub zwiększania jego dawki oraz odpowiednia modyfikacja terapii hipoglikemicznej (patrz punkt 4.5). Stężenie glukozy we krwi należy także starannie kontrolować po dłuższych okresach głodzenia.

Choroba naczyń obwodowych i Zespół Raynauda: Produkt leczniczy Coryol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą naczyń obwodowych (np. zespół Raynauda), ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą przyspieszyć lub pogorszyć objawy niewydolności tętniczej.

Tyreotoksykoza: Produkt leczniczy Coryol może maskować objawy tyreotoksykozy.

Bradykardia: Produkt leczniczy Coryol może wywołać bradykardię. Jeśli tętno pacjenta spadnie poniżej 55 uderzeń na minutę, dawkę produktu leczniczego Coryol należy zmniejszyć.

Blok serca 1. stopnia: U pacjentów z blokiem serca 1. stopnia karwedylol należy stosować ostrożnie ze względu na jego ujemne działanie dromotropowe.

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

Ciężkie niepożądane reakcje skórne: Podczas leczenia karwedylem obserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, takich jak toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz zespół Stevensa-Johnsona (patrz 4.8). Karwedylol należy na stałe odstawić u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie niepożądane reakcje skórne, które można powiązać ze stosowaniem tego leku.

Łuszczyca: Pacjentom z łuszczycą w wywiadzie związaną z terapią lekami beta-adrenolitycznymi, produkt leczniczy Coryol należy podawać wyłącznie po uwzględnieniu stosunku ryzyka do korzyści.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi:

Może występować wiele interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych z innymi produktami leczniczymi (np. digoksyną, cyklosporyną, ryfampicyną, lekami znieczulającymi, lekami przeciwartemiatycznymi – patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z debryzochiną: Pacjenci, u których stwierdzono słaby metabolizm debryzochiny powinni być poddani ścisłej obserwacji podczas rozpoczynania leczenia.

Guz chromochłonny: U pacjentów z guzem chromochłonnym leczenie alfa-adrenolitykiem należy rozpocząć przed wprowadzeniem beta-adrenolityku. Mimo, że karwedylol wykazuje aktywność farmakologiczną alfa- i beta-adrenolityku, brak danych dotyczących stosowania karwedylolu w przypadku tej choroby. Dlatego podczas stosowania produktu leczniczego Coryol u pacjentów z guzem chromochłonnym należy zachować ostrożność.

Dławica piersiowa Prinzmetala: Leki o nieselektywnym działaniu na receptory beta mogą wywołać ból w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową Prinzmetala. Brak doświadczeń klinicznych w zakresie stosowania karwedylolu u tych pacjentów, jednakże wpływ produktu leczniczego Coryol na receptory alfa może zapobiec wystąpieniu tych objawów. Podczas podawania produktu leczniczego Coryol u pacjentów z dławicą piersiową Prinzmetala należy zachować ostrożność.

Soczewki kontaktowe: Pacjentów noszących soczewki kontaktowe należy poinformować o możliwym zmniejszeniu wydzielenia łez.

Zespół odstawienny: Leczenia karwedylem nie należy przerywać w sposób nagły, zwłaszcza u pacjentów z niedokrwinną chorobą serca. Odstawianie karwedylolu powinno odbywać się stopniowo (w ciągu 2 tygodni).

Laktoza: Produkt leczniczy Coryol zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

Sacharoza: Produkt leczniczy Coryol zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub z niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ karwedylolu na farmakokinetkę innych produktów leczniczych

Karwedylol jest zarówno substratem jak i inhibitorem glikoproteiny P. Dlatego też biodostępność leków transportowanych przez glikoproteinę P może zwiększać się przy jednoczesnym podawaniu karwedylolu. Dodatkowo induktory lub inhibitory glikoproteiny P mogą zmieniać biodostępność karwedylolu.

Digoksyna: W badaniach z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów z niewydolnością serca wykazano zwiększenie narażenia na digoksynę do 20%. U mężczyzn obserwowano znacznie większe oddziaływanie niż w przypadku kobiet. Dlatego zaleca się kontrolowanie stężenia digoksyny podczas rozpoczynania leczenia, zwiększania dawki i przerywania leczenia karwedylem (patrz punkt 4.4.). Karwedylol nie wpływa na stężenie digoksyny podawanej dożylnie.

Cymetydyna: Cymetydyna powodowała wzrost AUC o około 30%, ale nie spowodowała zmian C_{max} . Może być konieczne zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory różnego rodzaju oksydaz, np. cymetydynę, ponieważ stężenie karwedylolu w osoczu może wzrosnąć. Jednakże, biorąc pod uwagę względnie niewielki wpływ cymetydyny na stężenie karwedylolu, prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnych interakcji jest niewielkie.

Cyklosporyna i takrolimus: W dwóch badaniach z udziałem pacjentów po przeszczepieniu nerki i serca, otrzymujących doustnie cyklosporynę, wykazano zwiększenie stężenia cyklosporyny w osoczu po rozpoczęciu podawania karwedylolu. Jak się wydaje, karwedylol zwiększa narażenie na cyklosporynę podawaną doustnie o około 10 - 20%. W celu utrzymania stężenia leczniczego cyklosporyny konieczne było zmniejszenie dawki cyklosporyny średnio o 10-20%. Mechanizm tej interakcji nie jest dokładnie znany, może przypuszczalnie polegać na hamowaniu przez karwedylol jelitowej glikoproteiny P. Z powodu dużej osobniczej zmienności stężenia cyklosporyny, zaleca się dokładnie kontrolowanie stężenia cyklosporyny po rozpoczęciu leczenia karwedylem oraz odpowiednie dostosowanie dawki cyklosporyny. Nie przewiduje się interakcji z karwedylem w przypadku dożylnego podania cyklosporyny. Ponadto istnieją dowody na to, że CYP3A4 bierze udział w metabolizmie karwedylolu. Ponieważ takrolimus jest substratem glikoproteiny P i CYP3A4, karwedylol może również wpływać na jego farmakokinetkę poprzez te mechanizmy interakcji.

Wpływ innych leków na farmakokinetkę karwedylolu

Inhibitory i induktory CYP2D6 i CYP2C9 mogą zmieniać stereoselektywnie metabolizm układowy i (lub) przedukładowy karwedylolu, powodując zwiększenie lub zmniejszenie stężenia R- i S-karwedylolu w surowicy krwi. Poniżej podano niektóre przykłady interakcji obserwowane u pacjentów lub zdrowych osób, lecz lista ta nie jest wyczerpująca.

Ryfampicyna: W badaniu przeprowadzonym z udziałem 12 zdrowych osób, podczas jednoczesnego podawania ryfampicyny obserwowano zmniejszenie narażenia na karwedylol o około 60% oraz osłabienie działania karwedylolu na ciśnienie skurczowe krwi. Mechanizm tej interakcji nie jest znany, może wynikać z indukcji jelitowej glikoproteiny P przez ryfampicynę. Należy dokładnie kontrolować skuteczność leczenia beta-adrenolitycznego u pacjentów przyjmujących jednocześnie karwedylol i ryfampicynę.

Amiodaron: Badanie in vitro z mikrosomami wątroby ludzkiej wykazało, że amiodaron i deetyloamiodaron hamują oksydację R- i S-enancjomeru karwedylolu. Stężenie minimalne R- i S-enancjomeru karwedylolu było znacząco, o 2,2 raza większe u pacjentów z niewydolnością serca przyjmujących jednocześnie karwedylol i amiodaron, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi karwedylol w monoterapii. Wpływ na S-enancjomer karwedylolu przypisano deetyloamiodaronowi - metabolitowi amiodaronu, który jest silnym inhibitorem CYP2C9. Zaleca się kontrolowanie skuteczności leczenia beta-adrenolitycznego u pacjentów leczonych karwedylem w skojarzeniu z amiodaronem.

Fluoksetyna i paroksetyna: W randomizowanym, krzyżowym badaniu z udziałem 10 pacjentów z niewydolnością serca, podanie karwedylolu w skojarzeniu z fluoksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6, spowodowało stereoselektywną inhibicję metabolizmu karwedylolu z 77% zwiększeniem średniego AUC enancjomeru R(+) i nieistotnym statystycznie 35% zwiększeniem AUC enancjomeru S(-) w porównaniu do grupy placebo. Pomimo tego, pomiędzy grupami terapeutycznymi, nie zaobserwowano żadnych różnic w działaniach niepożądanych, ciśnieniu tętniczym lub częstości rytmu serca. W badaniu z udziałem 12 zdrowych osób oceniano wpływ pojedynczej dawki paroksetyny - silnego inhibitora CYP2D6 na farmakokinetkę karwedylolu po jednokrotnym podaniu doustnym. Mimo istotnego zwiększenia narażenia na R- i S-enancjomer karwedylolu, u zdrowych uczestników nie stwierdzono żadnych skutków klinicznych.

Alkohol: Wykazano, że spożycie alkoholu ma ostre działanie hipotensyjne, które może nasilać obniżenie ciśnienia krwi wywołane przez karwedylol. Ponieważ karwedylol jest rozpuszczalny w etanolu, obecność alkoholu może wpływać na szybkość i (lub) stopień wchłaniania karwedylolu w jelitach. Ponadto karwedylol jest częściowo metabolizowany przez CYP2E1, enzym, o którym wiadomo, że jest indukowany i hamowany przez alkohol.

Sok grejpfrutowy: Spożycie pojedynczej dawki 300 ml soku grejpfrutowego powoduje 1,2-krotny wzrost AUC karwedylolu w porównaniu z wodą. Chociaż znaczenie kliniczne jest niejasne, pacjenci powinni unikać jednoczesnego spożywania soku grejpfrutowego przynajmniej do czasu ustalenia stabilnej zależności dawka-odpowiedź.

Interakcje farmakodynamiczne

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

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

Digoksyna: Jednoczesne stosowanie leków beta-adrenolitycznych i digoksyny może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV).

Antagoniści wapnia niebędący pochodnymi dihydropirydyny, amiodaron oraz inne leki przeciwaritmiczne: Jednoczesne stosowanie niedihydropirydynowych antagonistów kanału wapniowego, amiodaronu lub innych leków przeciwaritmicznych z karwedylem mogą powodować wzrost ryzyka zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego podawania karwedylolu i diltiazemu obserwowano pojedyncze przypadki zaburzeń przewodzenia (rzadko prowadzące do zaburzeń hemodynamicznych). Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, jeśli karwedylol jest podawany doustnie z niedihydropirydynowymi antagonistami wapnia typu werapamilu lub diltiazemu, z amiodaronem bądź innymi lekami przeciwaritmicznymi, należy monitorować EKG i ciśnienie tętnicze. Krótko po

rozpoczęciu leczenia beta-adrenolitykami zgłaszano występowanie bradykardii, zatrzymania czynności serca oraz migotania komór u pacjentów przyjmujących amiodaron. Istnieje ryzyko niewydolności serca w przypadku jednoczesnego dożylnego leczenia lekami przeciwarytmicznymi klasy Ia lub Ic.

Klonidyna: Jednoczesne podawanie klonidyny z lekami o właściwościach beta-adrenolitycznych może nasilić obniżający wpływ na ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca. W przypadku kończenia leczenia skojarzonego lekami beta-adrenolitycznymi i klonidyną, najpierw należy odstawić beta-antagonistę. Terapię klonidyną można przerwać kilka dni później, stopniowo zmniejszając dawkę.

Leki przeciwnadciśnieniowe: Podobnie jak w przypadku innych leków o właściwościach beta-adrenolitycznych, karwedylol może nasilać działanie jednocześnie podawanych leków o działaniu przeciwnadciśnieniowym (np. antagoniści receptora α_1) lub leków, dla których niedociśnienie stanowi część profilu działań niepożądanych.

Leki znieczulające: Podczas znieczulenia należy zwrócić szczególną uwagę na synergistyczny ujemny wpływ inotropowy oraz wpływ podwyższający ciśnienie tętnicze krwi karwedylolu i leków znieczulających (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), estrogeny i kortykosteroidy: Działanie przeciwnadciśnieniowe karwedylolu ulega osłabieniu ze względu na zatrzymanie wody i sodu. Jednoczesne stosowanie NLPZ i beta-adrenolityków może spowodować zwiększenie ciśnienia tętniczego i pogorszenie kontroli ciśnienia.

Azotany: Zwiększone działanie obniżające ciśnienie.

Ergotamina: Nasilone zwężenie naczyń krwionośnych.

Beta-agoniści o działaniu rozszerzającym oskrzela: Niekardioselektywne beta-adrenolityki równoważą działanie rozszerzające oskrzela agonistów receptorów beta, rozszerzających oskrzela. Zaleca się dokładną obserwację pacjentów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Badania na zwierzętach wykazały wpływ na ciążę, rozwój embrionalny/płodowy, poród, toksyczność reprodukcyjną i rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Karwedylolu nie należy stosować w czasie ciąży, chyba, że potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Leki beta-adrenolityczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może spowodować wewnątrzmaciczną śmierć płodu oraz niewczesne lub przedwczesne porody. Dodatkowo, u płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (zwłaszcza hipoglikemia i bradykardia). Ryzyko powikłań sercowych i płucnych u noworodków w okresie poporodowym może ulec zwiększeniu. Badania na zwierzętach nie dostarczyły istotnych dowodów na teratogenne działanie karwedylolu (patrz także punkt 5.3).

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że karwedylol i (lub) jego metabolity przenikają do mleka samicy szczura. Nie ustalono czy karwedylolu przenika do mleka ludzkiego. Jednakże, beta-adrenolityki, a zwłaszcza związki lipofilne, w różnym zakresie przenikają do mleka ludzkiego. Nie wiadomo, czy karwedylol przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu karwedylolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem karwedylolu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Z powodu indywidualnych reakcji pacjenta (np. zawroty głowy, zmęczenie) zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub pracy bez możliwości oparcia może być zaburzona. Ma to znaczenie zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia lub zwiększania dawki oraz po spożyciu alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

(a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

(b) Lista działań niepożądanych

Ryzyko wystąpienia większości działań niepożądanych związanych ze stosowaniem karwedylolu jest podobne dla wszystkich wskazań. Wyjątki opisano w podpunkcie (c).

Działania niepożądane zgłaszane (np. na podstawie badań klinicznych, badań bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub zgłoszeń spontanicznych) występujące podczas leczenia karwedylem są podzielone na następujące grupy w kolejności częstości występowania:

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 ($< 1/10\,000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Często: Niedokrwistość
- Rzadko: Trombocytopenia
- Bardzo rzadko: Leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

- Bardzo rzadko: Nadwrażliwość (reakcja alergiczna)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

- Często: Zwiększenie masy ciała, hipercholesterolemia, nieodpowiednia kontrola stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia, hipoglikemia) u pacjentów z istniejącą cukrzycą

Zaburzenia psychiczne

- Często: Depresja, obniżony nastrój
- Niezbyt często: Zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego

- Bardzo często: Zawroty głowy, ból głowy
- Często: Stan przedomdleniowy, omdlenie
- Niezbyt często: Parestezja

Zaburzenia oka

- Często: Zaburzenia widzenia, zmniejszona produkcja łez (suche oko), podrażnienie oczu

Zaburzenia serca

- Bardzo często: Niewydolność serca
- Często: Bradykardia, obrzęk (w tym uogólniony, obwodowy, zależny oraz obrzęk narządów płciowych, obrzęk nóg), hiperwolema, przewodnienie
- Niezbyt często: Blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa

Zaburzenia naczyń

- Bardzo często: Niedociśnienie
- Często: Niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia krążenia obwodowego (zimne kończyny, choroba naczyń obwodowych, zaostrzenie chromania przestankowego i zespołu Raynauda), nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Często: Dusznność, obrzęk płuc, astma u pacjentów predestynowanych
- Rzadko: Obrzęk błony śluzowej nosa, objawy grypopodobne

Zaburzenia żołądka i jelit

- Często: Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha
- Niezbyt często: Zaparcia
- Rzadko: Suchość błony śluzowej jamy ustnej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Bardzo rzadko: Zwiększone aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i gamma-glutamylotransferazy (GGT)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Niezbyt często: Reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąt, łuszczykowe i liszajowate zmiany skórne), łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- Często: Ból kończyn

Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych

- Często: Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek u pacjentów z uogólnioną miażdżycą naczyń i (lub) ze współistniejącą niewydolnością nerek
- Rzadko: Zaburzenia oddawania moczu
- Bardzo rzadko: Nietrzymanie moczu u kobiet

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- Niezbyt często: Zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Bardzo często: Astenia (zmęczenie)
- Często: Obrzęk, ból

(c) Opis wybranych działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia i bradykardii, nie jest zależna od stosowanej dawki. Zawroty głowy, omdlenia, ból głowy i astenia są zwykle łagodne i występują częściej na początku leczenia.

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

Niewydolność serca jest często zgłaszanym działaniem niepożądanym zarówno u pacjentów otrzymujących placebo (14,5%) jak i u pacjentów przyjmujących karwedylol (15,4%) u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego.

Odwracalne pogorszenie czynności nerek obserwowano podczas leczenia karwedylem pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z niskim ciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca i rozlaną chorobą naczyń i (lub) niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

Poniższe działania niepożądane zaobserwowano po wprowadzeniu karwedylolu do obrotu. Ponieważ zgłaszane zdarzenia dotyczą populacji o nieokreślonej liczebności, nie zawsze jest możliwe wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania i (lub) ustalenie związku przyczynowo-skutkowego ze stosowaniem produktu.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Anatgonści receptora beta-adrenergicznego, jako klasa leków, mogą powodować ujawnienie się cukrzycy utajonej, nasilenie ujawnionej cukrzycy lub hamowanie regulacji stężenia glukozy we krwi.

Zaburzenia psychiczne

Karwedylol może powodować omamy.

Zaburzenia serca

U predysponowanych pacjentów (np. pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z wcześniej występującą bradykardią, dysfunkcją węzła zatokowego lub blokiem przedsionkowo-komorowym) może wystąpić zahamowanie zatokowe.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (toksyczne martwiczce oddzielanie się naskórka oraz zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.4)).

Nadmierna potliwość.

Zaburzenia nerek i układu moczowego

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku przedawkowania może wystąpić ciężkie niedociśnienie, bradykardia, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, zahamowanie zatokowe oraz zatrzymanie akcji serca. Wystąpić mogą także zaburzenia oddechowe, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i uogólnione drgawki.

Leczenie

Należy obserwować pacjentów z powodu możliwości wystąpienia wyżej wymienionych objawów podmiotowych i przedmiotowych, a postępowanie powinno być prowadzone zgodnie z oceną stanu klinicznego pacjenta przez lekarzy prowadzących i zgodnie ze standardami postępowania w przypadku przedawkowania leków beta-adrenolitycznych (np. atropina, stymulacja przezżylna, glukagon, inhibitor fosfodiesterazy, jak amrynon lub milrynon, beta-sympatykomimetyki). Postępowanie lecznicze polegające na usunięciu zawartości żołądka (wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka) może być skuteczne w ciągu pierwszych kilku godzin po spożyciu.

W przypadku ciężkiego przedawkowania z objawami wstrząsu należy kontynuować opisane leczenie podtrzymujące przez odpowiednio długi czas, tj. do momentu ustabilizowania się stanu pacjenta, ponieważ eliminacja i redystrybucja karwedylolu może być wolniejsza niż zwykle.

Czas trwania leczenia zależy od stopnia przedawkowania; leczenie podtrzymujące należy kontynuować aż do ustabilizowania stanu pacjenta.

Karwedylol w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego nie można go usunąć za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki blokujące receptory alfa i beta, kod ATC: C07AG02.

Mechanizm działania

Karwedylol jest racematem dwóch stereoizomerów. Stwierdzono działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne obu enancjomerów w modelach zwierzęcych. Blokada receptora beta-adrenergicznego jest związana z enancjomerem S i jest nieselektywna dla receptorów beta1- i beta2-adrenergicznych, podczas gdy oba enancjomery mają takie same właściwości blokujące specyficzne dla receptorów alfa1-adrenergicznych. Karwedylol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ang. *intrinsic sympathomimetic activity*, ISA). Podobnie jak propranolol, ma właściwości stabilizujące błonę komórkową. W wyższych stężeniach karwedylol wykazuje również słabą do umiarkowanej aktywność blokującą kanały wapniowe.

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

Działanie farmakodynamiczne

Karwedylol jest rozszerzającym naczynia, nieselektywnym beta-adrenolitykiem, który zmniejsza obwodowy opór naczyniowy dzięki wybiórczej blokadzie receptorów alfa₁ i hamuje układ renina-angiotensyna poprzez nieselektywną blokadę receptorów beta. Aktywność reninowa osocza jest zmniejszona, a zatrzymanie płynów występuje rzadko. Łagodzi wzrost ciśnienia krwi wywołany przez fenylefrynę, agonistę receptora alfa1-adrenergicznego, ale nie wywołany przez angiotensynę II. Działanie karwedylolu polegające na blokowaniu kanałów wapniowych może zwiększać przepływ krwi w określonych łóżyskach naczyniowych, takich jak krążenie skórne.

Karwedylol wykazuje działanie chroniące narządy, prawdopodobnie wynikające przynajmniej częściowo z dodatkowych właściwości poza działaniem blokującym receptory adrenergiczne. Ma silne

właściwości przeciwutleniające związane z oboma enancjomerami, jest zmiataczem reaktywnych rodników tlenowych i ma działanie antyproliferacyjne na ludzkie komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Badania kliniczne wykazały, że równowaga rozszerzenia naczyń krwionośnych i beta-blokady zapewniana przez karwedylol powoduje następujące działania:

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem, obniżeniu ciśnienia krwi nie towarzyszy zwiększenie oporu obwodowego, co obserwowano w przypadku selektywnych beta-adrenolityków. Częstość pracy serca jest nieznacznie zmniejszona. Objętość wyrzutowa serca pozostaje bez zmian. Przepływ krwi przez nerki oraz czynność nerek pozostają w normie, podobnie jak przepływ obwodowy krwi. Wykazano, że karwedylol utrzymuje objętość wyrzutową i zmniejsza całkowity opór obwodowy, bez pogorszenia dopływu krwi do różnych narządów i łożysk naczyniowych, np. nerek, mięśni szkieletowych, przedramion, nóg, skóry, mózgu lub tętnicy szyjnej. Zmniejsza się częstość występowania zimnych kończyn i wczesnego zmęczenia podczas aktywności fizycznej.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności nerek

W kilku badaniach otwartych wykazano, że karwedylol działa skutecznie u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym. To samo dotyczy pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, pacjentów poddawanych hemodializoterapii i po przeszczepieniu nerki. Karwedylol powoduje stopniowe obniżanie ciśnienia tętniczego zarówno w dniach, w których ma miejsce dializa, jak i w dniach bez dializy, a działanie hipotensyjne jest porównywalne do wyników uzyskiwanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Stabilna dławica piersiowa

U pacjentów ze stabilną dławicą piersiową karwedylol wykazał działanie przeciwniedokrwienne (poprawa całkowitego czasu wysiłku, czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm i czasu do wystąpienia dławicy piersiowej) i przeciwdławicowe, które utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia. Wyniki badań hemodynamicznych wykazały, że karwedylol znacząco zmniejsza zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen i nadmierną aktywność współczulną oraz zmniejsza zarówno obciążenie wstępne serca (ciśnienie w tętnicy płucnej i ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych), jak i obciążenie następcze (całkowity opór obwodowy), co w konsekwencji poprawia czynność skurczową i rozkurczową lewej komory bez istotnych zmian rzutu serca.

Karwedylol nie ma niekorzystnego wpływu na metaboliczne czynniki ryzyka choroby wieńcowej. Nie zaburza prawidłowego profilu lipidowego w surowicy, a u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią odnotowano korzystny wpływ na stężenie lipidów w surowicy po sześciu miesiącach leczenia doustnego.

W dwóch badaniach karwedylol w dawce 25 mg dwa razy na dobę porównywano z innymi przeciwdławicowymi produktami leczniczymi o uznanej wartości u pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową. Wybrano schematy dawkowania powszechnie stosowane w praktyce klinicznej. Oba badania przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych. Głównym celem był całkowity czas wysiłku (ang. *total exercise time*, TET).

Numer raportu:	Kontrola (dawka)	Liczba pacjentów karwedylol/lek porównawczy	Czas trwania leczenia
060	Werapamil (120 mg t.i.d.)	126/122	12 tygodni
061	ISDN s.r. (40 mg b.i.d.)	93/94	12 tygodni

Wyniki obu badań wyraźnie wykazały, że w przypadku TET przy minimalnym stężeniu leku we krwi po 12 tygodniach leczenia nie było statystycznie istotnej różnicy między grupami leczenia. Jednak współczynniki ryzyka uzyskane z modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa wykazały trend na korzyść

karwedylolu, wskazując, że średnio karwedylol był o 114% skuteczniejszy niż werapamil (90% CI: 85-152%) i o 134% skuteczniejszy niż ISDN (90% CI: 96-185%). Dotyczyło to również czasu do wystąpienia dławicy piersiowej (ang. *time to angina*, TTA) i obniżenia odcinka ST (TST) w punkcie końcowym. Wzrost TET wynosił około 50 sekund we wszystkich grupach; poprawa TTA i TST wynosiła około 30 sekund, co ma znaczenie kliniczne.

W badaniu 060 pomiary danych z 48-godzinne monitorowania metodą Holtera wykazały zmniejszenie liczby i czasu trwania obniżen odcinka ST (nieme niedokrwienie mięśnia sercowego) w obu grupach leczenia. Karwedylol zmniejszał również częstość występowania przedwczesnych skurczów przedsionków i komór (ang. *premature atrial and ventricular contractions*, PAC, PVC), a także częstość występowania częstoskurczów.

Przewlekła niewydolność serca

Karwedylol znacząco zmniejsza śmiertelność i liczbę hospitalizacji oraz poprawia objawy i czynność lewej komory u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca spowodowaną niedokrwieniem lub bez niedokrwienia. Działanie karwedylolu zależy od dawki.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z zaburzeniami czynności nerek

Karwedylol zmniejsza wskaźniki zachorowalności i śmiertelności u dializowanych pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową, jak również śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności z powodu niewydolności serca lub pierwszej hospitalizacji u pacjentów z niewydolnością serca z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą nerek niezależną od dializy. Wyniki metaanalizy badań klinicznych z kontrolą placebo, prowadzonych z udziałem dużej liczby pacjentów (>4000) z przewlekłą chorobą nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego pokazują, że stosowanie karwedylolu u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory z obecną lub nieobecną objawową niewydolnością serca, prowadzi do zmniejszenia wskaźnika śmiertelności z dowolnej przyczyny, jak również liczby zdarzeń związanych z niewydolnością serca.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność karwedylolu u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone ze względu na ograniczoną liczbę i wielkość badań. Dostępne badania dotyczyły leczenia niewydolności serca u dzieci, która jednak różni się od choroby występującej u dorosłych pod względem cech i etiologii. Jednak ze względu na małą liczbę uczestników w porównaniu z badaniami z udziałem dorosłych oraz ogólny brak optymalnego schematu dawkowania u dzieci i młodzieży, dostępne dane nie są wystarczające do ustalenia profilu bezpieczeństwa karwedylolu u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym kapsułki o mocy 25 mg zdrowym osobom, karwedylol jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w osoczu C_{max} wynoszące 21 $\mu\text{g/l}$ po upływie około 1,5 godziny (t_{max}). Wartości C_{max} pozostają w zależności liniowej od wielkości dawki. Po podaniu doustnym karwedylol podlega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia, co powoduje, że jego bezwzględna dostępność biologiczna u zdrowych mężczyzn wynosi około 25%.

Karwedylol jest mieszaniną racemiczną, gdzie S-(-)-enancjomer jest przypuszczalnie szybciej metabolizowany niż R-(+)-enancjomer, wykazując 15% bezwzględną dostępność biologiczną po podaniu doustnym - w porównaniu z 31% dla R-(+)-enancjomeru. Maksymalne stężenie R-enancjomeru karwedylolu w osoczu jest w przybliżeniu 2 razy większe niż S-enancjomeru karwedylolu.

Badania *in vitro* wskazują, że karwedylol jest substratem aktywnego transportera - glikoproteiny P. Rolę glikoproteiny P w usuwaniu karwedylolu potwierdzono również w badaniu *in vivo* z udziałem osób zdrowych.

U pacjentów, którzy wolno hydroksylują debryzochinę, stężenia osoczowe karwedylolu są 2-3-krotnie większe w porównaniu z osobami szybko metabolizującymi debryzochinę. Pokarm nie wpływa na biodostępność i maksymalne stężenie produktu w surowicy, choć wydłuża czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu.

Dystrybucja

Karwedylol jest związkiem o dużej lipofilności, wiążącym się z białkami osocza w około 95%. Objętość dystrybucji wynosi od 1,5 do 2 l/kg i zwiększa się u pacjentów z marskością wątroby.

Metabolizm

Produkt jest metabolizowany przede wszystkim w wątrobie na drodze utlenienia i sprzęgania, dając metabolity wydalone głównie z żółcią. U zwierząt wykazano krążenie wewnątrzwątrobowe substancji macierzystej.

W wyniku demetylacji i hydroksylacji pierścienia fenolowego powstają trzy metabolity o działaniu blokującym receptory beta-adrenergiczne. Na podstawie badań przedklinicznych stwierdzono, że metabolit 4'-hydroksy-fenolowy jest około 13 razy silniejszy niż karwedylol pod względem blokady receptorów beta. W porównaniu z karwedylem, trzy aktywne metabolity wykazują słabe działanie rozszerzające naczynia krwionośne. U ludzi stężenia trzech aktywnych metabolitów są około 10 razy niższe niż stężenia substancji macierzystej. Dwa z hydroksykarbazolowych metabolitów karwedylolu są niezwykle silnymi przeciwutleniaczami, wykazującymi od 30 do 80 razy silniejsze działanie niż karwedylol.

Badania farmakokinetyczne z udziałem ludzi wykazały, że metabolizm oksydacyjny karwedylolu jest stereoselektywny. Wyniki badania *in vitro* wskazują, że w procesach utleniania i hydroksylacji mogą uczestniczyć różne izoenzymy cytochromu P450 włącznie z CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, jak również CYP1A2.

Badania z udziałem osób zdrowych i pacjentów dowodzą, że R-enancjomer jest metabolizowany głównie przez CYP2D6, a S-enancjomer przez CYP2D6 i CYP2C9.

Polimorfizm genetyczny

Wyniki klinicznych badań farmakokinetycznych z udziałem ludzi wskazują, że CYP2D6 odgrywa istotną rolę w metabolizmie R- i S-enancjomeru karwedylolu. Dlatego u osób z wolnym metabolizmem CYP2D6 stężenia R-enancjomeru i S-enancjomeru ulegają zwiększeniu. Znaczenie genotypu CYP2D6 w farmakokinetyce R-enancjomerów i S-enancjomerów karwedylolu zostało potwierdzone w farmakokinetycznych badaniach populacyjnych, natomiast nie znalazło potwierdzenia w innych badaniach. Stwierdzono, że polimorfizm genetyczny CYP2D6 może mieć ograniczone znaczenie kliniczne.

Eliminacja

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 50 mg, karwedylol w postaci metabolitów jest w około 60% wydalany z żółcią w kale w ciągu 11 dni. Po podaniu jednokrotnej dawki doustnej, jedynie 16% karwedylolu lub jego metabolitów jest wydalone z moczem. Mniej niż 2% karwedylolu jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Po podaniu zdrowym ochotnikom dawki 12,5 mg w infuzji dożyłnej klirens osoczowy karwedylolu osiąga około 600 ml/min, a okres półtrwania w fazie eliminacji - ok. 2,5 godziny. Po podaniu kapsułki o mocy 50 mg tym samym osobom, obserwowano okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 6,5 godziny, co w istocie odpowiada okresowi półtrwania kapsułki w fazie wchłaniania. Po podaniu doustnym klirens całkowity S-enancjomeru karwedylolu jest ok. 2-krotnie większy niż R-enancjomeru karwedylolu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wiek pacjenta nie ma statystycznie istotnego wpływu na farmakokinetykę karwedylolu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Dzieci i młodzież

Badania u dzieci wykazały, że klirens zależny od masy ciała jest znacznie większy u dzieci i młodzieży niż u osób dorosłych.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu z udziałem pacjentów z marskością wątroby dostępność biologiczna karwedylolu była czterokrotnie większa, maksymalne stężenie w osoczu pięciokrotnie większe niż u osób zdrowych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek kumulacja produktu w organizmie jest mało prawdopodobna, ponieważ karwedylol jest wydalany głównie z kałem.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością nerek pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu, okres półtrwania w fazie eliminacji i maksymalne stężenie w osoczu nie zmieniają się znacząco. Wydalanie nerkowe niezmienionego leku zmniejsza się u pacjentów z niewydolnością nerek, jednak zmiany parametrów farmakokinetycznych są niewielkie.

Karwedylol nie jest eliminowany podczas dializy, ponieważ nie przenika przez błonę dializacyjną, prawdopodobnie z powodu silnego wiązania z białkami osocza.

Niewydolność serca

W badaniu z udziałem 24 japońskich pacjentów z niewydolnością serca klirens R- i S-karwedylolu był znacznie niższy niż wcześniej oszacowano u zdrowych ochotników. Wyniki te wskazują, że farmakokinetyka R- i S-karwedylolu jest znacząco zmieniona przez niewydolność serca u japońskich pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjału rakotwórczego.

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Zaburzenia płodności

Podczas podawania dużych dawek karwedylolu ciężarnym szczurom (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 -krotna maksymalna dawka dobową dla ludzi), obserwowano niepożądane działania na płodność i ciążę (słabe krycie, mniej ciałek żółtych i mniej implantacji).

Teratogenność

Nie ma dowodów z badań na zwierzętach, że karwedylol ma jakiegokolwiek działanie teratogenne.

Embriotoksyczność

Wzrost i rozwój fizyczny płodów był spowolniony w przypadku dawek ≥ 60 mg/kg (≥ 30 -krotna maksymalna dawka dobową dla ludzi). Wystąpiło toksyczne działanie na płód (zwiększona śmiertelność po zagnieżdżeniu się zarodka), lecz nie stwierdzono deformacji u szczurów i królików w przypadku dawek odpowiednio 200 mg/kg lub 75 mg/kg (38 - 100-krotna maksymalna dawka dobową dla ludzi). Znaczenie tych wyników dla ludzi jest niepewne. Ponadto, badania na zwierzętach wykazały, że karwedylol przenika przez barierę łożyskową i dlatego należy również pamiętać o możliwych konsekwencjach alfa- i beta-blokady u ludzkiego płodu i noworodka (patrz również punkt 4.6).

Podsumowując, skutki w badaniach nieklinicznych obserwowano tylko przy narażeniu uznanym za wystarczająco przekraczające maksymalne narażenie u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie dla stosowania klinicznego (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Laktoza jednowodna
Powidon K25
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Pojemnik HDPE: przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Blister (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium): przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) zawierające 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 i 100 tabletek.

Pojemnik HDPE z polipropylenową nakrętką i środkiem suszącym (PE wypełnione żelazem krzemionkowym) zawierający 100 i 250 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 3,125 mg - pozwolenie nr 11393
Tabletki 12,5 mg - pozwolenie nr 11391
Tabletki 25 mg - pozwolenie nr 11392

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.03.2005 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.03.2009 r.

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

05.08.2024