

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ATRAM 6,25, tabletki

ATRAM 12,5, tabletki

ATRAM 25, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki Atram 6,25 zawiera 6,25 mg karwedylolu.

Każda tabletki Atram 12,5 zawiera 12,5 mg karwedylolu.

Każda tabletki Atram 25 zawiera 25 mg karwedylolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza, laktoza oraz sól.

Każda tabletki Atram 6,25 zawiera 13,285 mg sacharozy, 85,687 mg laktozy (w postaci jednowodnej) oraz 0,232 mg sodu.

Każda tabletki Atram 12,5 zawiera 12,500 mg sacharozy, 80,625 mg laktozy (w postaci jednowodnej) oraz 0,219 mg sodu.

Każda tabletki Atram 25 zawiera 25,000 mg sacharozy, 161,251 mg laktozy (w postaci jednowodnej) oraz 0,437 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Atram 6,25: żółte tabletki, lekko nakrapiane, z linią podziału po jednej stronie i wytłoczoną "6" po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Atram 12,5: żółtobrunatne tabletki z linią podziału po jednej stronie i wytłoczoną "12" po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Atram 25: żółtobrunatne tabletki z linią podziału po jednej stronie i wytłoczoną "25" po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze samoistne.
- Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.
- Leczenie uzupełniające umiarkowanej do ciężkiej, stabilnej, przewlekłej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze samoistne

Dorośli

Zalecane jest dawkowanie raz na dobę.

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz na dobę przez pierwsze 2 dni. Następnie leczenie kontynuuje się stosując dawkę 25 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można stopniowo zwiększać w odstępach co najmniej 2-tygodniowych do maksymalnej zalecanej dawki dobowej 50 mg, podawanej raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych.

Karwedylol może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz na dobę. Jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, dawkę można stopniowo zwiększać w odstępach co najmniej 2-tygodniowych do maksymalnej zalecanej dawki dobowej, tj. 50 mg podawanej w dawkach podzielonych.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności i stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Przewlekła stabilna dławica piersiowa

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie zalecane jest stosowanie dawki 25 mg dwa razy na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększać w odstępach co najmniej 2-tygodniowych do maksymalnej zalecanej dawki dobowej 100 mg, podawanej w dawkach podzielonych (dwa razy na dobę).

Maksymalna zalecana dawka dobową u pacjentów w podeszłym wieku wynosi 50 mg, podawana w dawkach podzielonych (dwa razy na dobę).

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez dwa dni. Następnie, leczenie należy kontynuować stosując maksymalną zalecaną dawkę 25 mg dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Przewlekła niewydolność serca

Dawkowanie musi być ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta, a pacjent musi być ściśle monitorowany przez lekarza w okresie stopniowego zwiększania dawki.

Karwedylol może być stosowany jako leczenie uzupełniające do standardowego, ale również może być stosowany u pacjentów, u których nie można stosować inhibitorów konwertazy angiotensyny, bądź u pacjentów nie leczonych preparatami naparstnicy, hydralazyną lub azotanami.

Należy ustalić dawkowanie digoksyny, leków moczopędnych i inhibitorów konwertazy angiotensyny przed leczeniem karwedylem.

Zalecana dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. Jeśli ta dawka jest tolerowana, można ją stopniowo zwiększać do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę zachowując co najmniej 2-tygodniowe odstępy, a następnie do dawki 12,5 mg dwa razy na dobę i 25 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zwiększać do największej dawki tolerowanej przez pacjenta.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 25 mg dwa razy na dobę u wszystkich pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca, oraz u pacjentów z łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, o masie ciała mniejszej niż 85 kg. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, o masie ciała większej niż 85 kg, zalecana maksymalna dawka wynosi 50 mg dwa razy na dobę.

Na początku leczenia lub w okresie zwiększenia dawki może wystąpić przejściowe nasilenie objawów niewydolności serca, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca i (lub) stosujących duże dawki leków moczopędnych. Zazwyczaj nie jest konieczne przerwanie leczenia, ale nie należy zwiększać dawki produktu. Pacjent powinien być obserwowany przez lekarza/kardiologa przez dwie godziny po rozpoczęciu

leczenia karwedylem lub zwiększeniu dawki. Przed każdym zwiększeniem dawki należy zbadać pacjenta, zwracając uwagę na możliwe objawy nasilenia niewydolności serca lub na objawy znacznego rozszerzenia naczyń (np. czynność nerek, masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, częstość i rytm pracy serca). Nasilenie objawów niewydolności serca lub zatrzymanie płynów wymaga zwiększenia dawki leków moczopędnych bez zwiększania dawki karwedylolu do czasu ustabilizowania stanu pacjenta. W przypadku wystąpienia bradykardii lub wydłużenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego należy najpierw skontrolować stężenie digoksyny. Niekiedy może być konieczne zmniejszenie dawki karwedylolu, a w niektórych przypadkach okresowe przerwanie leczenia połączonego. Nawet w takich przypadkach często można kontynuować stopniowe zwiększanie dawki karwedylolu.

Podczas stopniowego zwiększania dawki należy regularnie kontrolować czynność nerek, liczbę płytek krwi i stężenie glukozy (w przypadku cukrzycy insulinoniezależnej lub insulinozależnej). Po zwiększeniu dawki można zmniejszyć częstość kontroli.

W przypadku gdy przerwa w leczeniu karwedylem jest dłuższa niż dwa tygodnie, leczenie należy wznowić od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę, a następnie stopniowo zwiększać dawkę zgodnie z wyżej podanymi zaleceniami.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działanie karwedylolu, z tego względu należy ich obserwować ze szczególną uwagą.

Dzieci i młodzież

Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci (w wieku poniżej 18 lat).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować karwedylolu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3). W przypadku umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby, może być konieczne dostosowanie dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę należy ustalać dla każdego pacjenta indywidualnie, ale dane farmakokinetyczne nie wskazują na konieczność dostosowania dawki karwedylolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Przerwanie leczenia

Nie należy nagle przerywać stosowania karwedylolu, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Produkt leczniczy należy odstawiać stopniowo, w ciągu 7 do 10 dni, np. poprzez zmniejszanie dawki dobowej o połowę, co trzy dni.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować podczas posiłku, popijając odpowiednią ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

ATRAM jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- niestabilną lub niewyrównaną niewydolnością serca klasy IV wg NYHA, zgodnie z klasyfikacją New York Heart Association (NYHA IV), wymagającą dożylnego stosowania leków o działaniu inotropowym dodatnim;
- klinicznie objawowymi zaburzeniami czynności wątroby.

Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, ATRAM jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z astmą oskrzelową lub stanami skurczowymi oskrzeli w wywiadzie;

- z blokiem przedsionkowo-komorowym (AV) II i III stopnia (z wyjątkiem pacjentów z wszczepionym na stałe stymulatorem serca);
- z ciężką bradykardią (<50 skurczów serca na minutę);
- we wstrząsie kardiogenym;
- z zespołem chorego węzła zatokowego (w tym z blokiem zatokowo-predsionkowym);
- z ciężkim niedociśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze <85 mmHg).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przewlekła zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, w okresie zwiększania dawki karwedylolu może nastąpić nasilenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów w organizmie. W przypadku wystąpienia takich objawów należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego i nie należy zwiększać dawki karwedylolu, aż do ponownego uzyskania stanu stabilnego klinicznie. Sporadycznie konieczne może okazać się zmniejszenie dawki karwedylolu lub, w rzadkich przypadkach, czasowe odstawienie produktu. Sytuacje takie nie wykluczają możliwości ponownego, skutecznego zwiększania dawki karwedylolu.

Należy zachować ostrożność stosując karwedylol u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i (lub) inhibitorami konwertazy angiotensyny, ponieważ zarówno digoksyna, jak i karwedylol zwalniają przewodzenie przedsionkowo-komorowe (patrz punkt 4.5).

Czynność nerek w zastoinowej niewydolności serca

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze <100 mmHg), chorobą niedokrwienną serca, rozsianymi zmianami naczyniowymi i (lub) u pacjentów z istniejącą niewydolnością nerek, podczas leczenia karwedylem może pojawić się przemijające pogorszenie czynności nerek.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i wymienionymi czynnikami ryzyka należy uważnie kontrolować czynność nerek w okresie zwiększania dawki karwedylolu. W przypadku wystąpienia zaburzenia czynności nerek należy przerwać stosowanie leku lub zmniejszyć jego dawkę.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego

Przed rozpoczęciem leczenia karwedylem konieczne jest aby pacjent był stabilny klinicznie oraz otrzymywał inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) przez co najmniej 48 godzin, przy czym dawka inhibitora ACE musi zostać ustalona na co najmniej 24 godziny przed włączeniem karwedylolu.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) ze skurczem oskrzeli, którzy nie przyjmują leków doustnych ani wziewnych karwedylol należy stosować ostrożnie oraz tylko w przypadku, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

U pacjentów z tendencją do skurczu oskrzeli może wystąpić zespół zaburzeń oddechowych w wyniku prawdopodobnego zwiększenia oporu w drogach oddechowych. Podczas rozpoczynania leczenia i w okresie zwiększania dawki karwedylolu należy uważnie monitorować stan pacjentów i w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów skurczu oskrzeli zmniejszyć dawkę.

Cukrzyca

Należy zachować ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów z cukrzycą, ponieważ stosowanie produktu może powodować pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi, bądź maskować i (lub) osłabiać wczesne objawy podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Dlatego też, u pacjentów z cukrzycą na początku leczenia karwedylem lub podczas zwiększania dawki wymagane jest regularne oznaczanie stężenia glukozy we krwi oraz wyrównanie potencjalnej hipoglikemii (patrz punkty 4.4 oraz 4.5).

Beta-adrenolityki mogą zwiększać insulinooporność i maskować objawy hipoglikemii. Liczne badania wykazały jednak, że beta-adrenolityki rozszerzające naczynia krwionośne (takie jak karwedylol), są związane z korzystniejszym wpływem na profile stężenia glukozy i lipidów.

Wykazano, że karwedylol wykazuje niewielkie właściwości uwrażliwiające na insulinę i może łagodzić

niektóre objawy zespołu metabolicznego.

Choroba naczyń obwodowych i objaw Raynauda

Należy zachować ostrożność stosując karwedylol u pacjentów z chorobą naczyń obwodowych (np. z objawem Raynauda), ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać lub nasilać objawy niewydolności tętnic.

Tyreotoksykoza

Karwedylol, podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, może maskować objawy tyreotoksykozy.

Bradykardia

Karwedylol może wywoływać bradykardię. W przypadku zwolnienia czynności serca u pacjenta poniżej 55 skurczów na minutę, należy zmniejszyć dawkę karwedylolu.

Nadwrażliwość

Należy zachować ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz u pacjentów będących w trakcie leczenia odczulającego, ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą zarówno zwiększać wrażliwość na alergen, jak i nasilać reakcje anafilaktyczne.

Ryzyko reakcji anafilaktycznej

Podczas przyjmowania beta-adrenolityków pacjenci, u których w wywiadzie wystąpiły ciężkie reakcje anafilaktyczne na różne alergen, mogą silniej reagować na wielokrotne narażenie, zarówno przypadkowe, diagnostyczne, jak i terapeutyczne. Pacjenci ci mogą nie reagować na epinefrynę w dawkach zwykle stosowanych w leczeniu reakcji alergicznej.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCAR, ang. *Severe cutaneous adverse reactions*)

Podczas leczenia karwedylem odnotowano bardzo rzadkie przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, takich jak toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*) oraz zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.8). Karwedylol należy odstawić u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie niepożądane reakcje skórne, które można wiązać ze stosowaniem tego leku.

Łuszczyca

U pacjentów z łuszczycą w wywiadzie, związaną ze stosowaniem leków beta-adrenolitycznych, leczenie karwedylem można stosować wyłącznie po rozważeniu stosunku ryzyka do spodziewanych korzyści.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Zgłoszono wiele ważnych interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (np. z digoksyną, cyklosporyną, ryfampicyną, lekami znieczulającymi, lekami przeciwartmicznymi (bardziej szczegółowe informacje, patrz punkt 4.5)).

Znieczulenie i rozległe zabiegi chirurgiczne

Należy zachować ostrożność u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym ze względu na synergiczne działanie inotropowo ujemne karwedylolu z produktami stosowanymi w znieczuleniu.

Guz chromochłonny

U pacjentów z guzem chromochłonnym przed rozpoczęciem stosowania jakiegokolwiek leku beta-adrenolitycznego należy rozpocząć podawanie leku alfa-adrenolitycznego. Pomimo, że karwedylol wykazuje działanie farmakologiczne związane z blokowaniem zarówno receptorów alfa- jak i beta-adrenergicznych, nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania karwedylolu w tym schorzeniu. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów z podejrzeniem guza chromochłonnego.

Dusznica bolesna typu Prinzmetala

Leki nioselektywnie blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą powodować ból w klatce piersiowej u pacjentów z dusznicą bolesną typu Prinzmetala. Brak jest doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania karwedylolu u tych pacjentów, jednak działanie karwedylolu blokujące receptory alfa może

zapobiegać występowaniu tych objawów. Pomimo tego, należy zachować ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów z podejrzeniem dusznicy bolesnej typu Prinzmetal.

Soczewki kontaktowe

Tak jak w przypadku innych leków beta-adrenolitycznych, osoby noszące soczewki kontaktowe powinny wziąć pod uwagę możliwość zmniejszonego wydzielania łez.

Zespół odstawienny

Leczenia karwedylolem (tak jak innymi lekami beta-adrenolitycznymi) nie wolno przerywać nagle, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Karwedylol u tych pacjentów należy odstawiać stopniowo (przez okres 2 tygodni).

Sacharoza

Ten produkt leczniczy zawiera sacharozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

Laktoza jednowodna

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę; to znaczy produkt uznaje się za "wolny od sodu".

- Karwedylol należy stosować z ostrożnością u pacjentów z nadciśnieniem chwiejnym lub wtórnym.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów z depresją i miastenią (*miastenia gravis*).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności karwedylolu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem nie wykazały różnicy w profilu działań niepożądanych w porównaniu z młodymi pacjentami. Inne badanie, porównujące pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, nie potwierdziło żadnej różnicy w częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu z młodymi pacjentami. Dlatego, nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Podczas długotrwałego leczenia karwedylolem zachowana jest autoregulacja przepływu krwi przez nerki, a współczynnik przesączania kłębuszkowego pozostaje niezmienny. U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki karwedylolu (patrz punkt 4.2)

Zaburzenia czynności wątroby

Karwedylol jest przeciwwskazany u pacjentów z objawowym klinicznie zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z marskością wątroby wykazało, że narażenie (AUC) na karwedylol jest 6,8-krotnie większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ karwedylolu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Karwedylol jest zarówno substratem jak i inhibitorem glikoproteiny P. Dlatego też, dostępność biologiczna leków transportowanych przez glikoproteinę P może być zwiększona podczas jednoczesnego podawania karwedylolu. Dodatkowo, dostępność biologiczna karwedylolu może być modyfikowana przez induktory lub inhibitory glikoproteiny P.

Digoksyna

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów z niewydolnością serca wykazano zwiększenie narażenia na digoksynę o 20%. U mężczyzn obserwowano większe oddziaływanie niż w przypadku kobiet.

Zalecane jest zwiększone monitorowanie stężeń digoksyny podczas rozpoczynania leczenia, dostosowywania dawki lub przerywania stosowania karwedylolu (patrz punkt 4.4).

Karwedylol nie wpływa na stężenie digoksyny podawanej dożylnie.

Cyklosporyna i takrolimus

W dwóch badaniach przeprowadzonych z udziałem pacjentów po przeszczepieniu nerki i serca, otrzymujących doustnie cyklosporynę, wykazano zwiększenie stężenia cyklosporyny w osoczu po rozpoczęciu leczenia karwedylem.

Jak się wydaje, karwedylol zwiększa narażenie na cyklosporynę podawaną doustnie o około 10 - 20%.

U około 30 % pacjentów, konieczne było zmniejszenie dawki cyklosporyny w celu utrzymania stężenia cyklosporyny w zakresie terapeutycznym, podczas gdy u pozostałych dostosowanie dawki nie było konieczne. U tych pacjentów dawkę cyklosporyny zmniejszono o około 20%. Mechanizm tej interakcji nie jest znany, ale może częściowo wynikać z hamowania jelitowej glikoproteiny P. Z powodu dużej zmienności międzyosobniczej w odniesieniu do stężenia cyklosporyny, zaleca się monitorowanie stężenia cyklosporyny po rozpoczęciu leczenia karwedylem oraz dostosowanie dawki cyklosporyny, jeśli jest to wskazane. Nie przewiduje się interakcji z karwedylem w przypadku dożylnego podania cyklosporyny. Ponadto, istnieją dowody na udział CYP3A4 w metabolizmie karwedylolu. Ponieważ takrolimus jest substratem glikoproteiny P i CYP3A4, karwedylol może również wpływać na jego farmakokinetykę poprzez te mechanizmy interakcji.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę karwedylolu

Inhibitory, jak również induktory CYP2D6 oraz CYP2C9 mogą modyfikować stereoselektywnie metabolizm układowy i (lub) przedukładowy karwedylolu, prowadząc do zwiększonego lub zmniejszonego stężenia R – i S-karwedylolu w osoczu (patrz punkt 5.1). Poniżej wymieniono niektóre z przykładów zaobserwowanych u pacjentów lub zdrowych osób, jednak lista ta nie jest kompletna.

Amiodaron

W badaniach *in vitro* z mikrosomami wątroby ludzkiej wykazano, że amiodaron i dezetyloamiodaron 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 dezetyloamiodaronowi - metabolitowi amiodaronu, który jest silnym inhibitorem CYP2C9. Zaleca się monitorowanie skuteczności leczenia beta-adrenolitycznego u pacjentów otrzymujących karwedylol jednocześnie z amiodaronem.

Ryfampicyna

W badaniu przeprowadzonym z udziałem 12 zdrowych osób, podczas jednoczesnego podawania ryfampicyny obserwowano zmniejszenie stężenia karwedylolu w osoczu o około 60% oraz osłabienie działania hipotensyjnego karwedylolu na skurczowe ciśnienie tętnicze. Mechanizm tej interakcji nie jest znany, ale może wynikać z indukcji jelitowej glikoproteiny P przez ryfampicynę. Zaleca się monitorowanie skuteczności leczenia beta-adrenolitycznego u pacjentów otrzymujących karwedylol jednocześnie z ryfampicyną.

Flouksetyna i paroksetyna

W randomizowanym, krzyżowym badaniu z udziałem 10 pacjentów z niewydolnością serca, jednoczesne podawanie fluoksetyny, silnego inhibitora CYP2D6, powodowało zahamowanie stereoselektywnego metabolizmu karwedylolu z 77% zwiększeniem średniego AUC enancjomeru R(+) i nieistotnym statystycznie 35% zwiększeniem AUC enancjomeru S(-) w porównaniu do grupy placebo. Jednak, nie zaobserwowano żadnych różnic w działaniach niepożądanych, ciśnieniu tętniczym lub częstości rytmu serca pomiędzy leczonymi grupami.

W badaniu z udziałem 12 zdrowych osób oceniano wpływ pojedynczej dawki paroksetyny - silnego inhibitora CYP2D6 na farmakokinetykę karwedylolu po jednokrotnym podaniu doustnym. Mimo istotnego zwiększenia stężenia R- i S-enancjomerów karwedylolu, u zdrowych uczestników nie stwierdzono żadnych skutków klinicznych.

Klonidyna

Jednoczesne podawanie klonidyny z lekami o właściwościach blokujących receptory beta-adrenergiczne może nasilać działanie obniżające ciśnienie krwi oraz spowalniające czynność serca. Jeżeli planowane jest przerwanie leczenia skojarzonego lekiem o działaniu beta-adrenolitycznym i klonidyną, lek o działaniu beta-adrenolitycznym należy odstawić jako pierwszy. Leczenie klonidyną może być przerwane kilka dni później poprzez stopniowe zmniejszanie dawki.

tycznym należy odstawić jako pierwszy. Leczenie klonidyną może być przerwane kilka dni później poprzez stopniowe zmniejszanie dawki.

Cymetydyna

Badanie z udziałem 10 zdrowych ochotników wykazało, że jednoczesne podawanie karwedylolu z cymetydyną powodowało istotne, 30% zwiększenie AUC karwedylolu, podczas gdy stężenie maksymalne pozostało niezmienione i jedynie nieznacznie opóźnione. Ze względu na zwiększenie AUC należy bardzo dokładnie obserwować pacjentów w pierwszych dniach leczenia skojarzonego karwedylem i cymetydyną.

Alkohol

Jednoczesne picie alkoholu może wpływać na przeciwnadciśnieniowe działanie karwedylolu i powodować różne działania niepożądane. Wykazano, że picie alkoholu ma silne działanie hipotensyjne, które prawdopodobnie zwiększa obniżenie ciśnienia krwi spowodowane przez karwedylol. Ponieważ karwedylol jest tylko słabo rozpuszczalny w wodzie, ale rozpuszczalny w etanolu, obecność alkoholu może wpływać na szybkość i (lub) stopień wchłaniania karwedylolu w jelitach poprzez zwiększenie jego rozpuszczalności. Ponadto wykazano, że karwedylol jest częściowo metabolizowany przez CYP2E1, enzym, o którym wiadomo, że jest zarówno indukowany, jak i hamowany przez alkohol.

Sok grejpfrutowy

Spożycie pojedynczej dawki 300 ml soku grejpfrutowego powodowało 1,2-krotne zwiększenie AUC karwedylolu w porównaniu z wodą. Chociaż znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest jasne, zaleca się, aby pacjenci unikali jednoczesnego spożywania soku grejpfrutowego przynajmniej do czasu ustalenia stabilnej zależności dawka-odpowiedź.

Interakcje farmakodynamiczne

Insulina oraz doustne leki przeciwcukrzycowe

Leki o właściwościach blokujących receptory beta-adrenergiczne mogą nasilać działanie obniżające stężenie cukru we krwi insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych. Mogą również maskować lub osłabiać objawy hipoglikemii (w szczególności takie jak tachykardia). U pacjentów stosujących insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe, zaleca się regularne monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Leki powodujące zmniejszenie stężenia katecholamin

Pacjenci przyjmujący zarówno leki o właściwościach blokujących receptory beta-adrenergiczne jak i lek który może zmniejszać stężenie katecholamin (np. rezerpina, inhibitory MAO) powinni być uważnie

obserwowani pod kątem wystąpienia objawów niedociśnienia i (lub) ciężkiej bradykardii..

Digoksyna

Skojarzone stosowanie leków beta-adrenolitycznych oraz digoksyny może powodować dodatkowe wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Niedihydropirydynowi antagoniści wapnia, amiodaron lub inne leki przeciwartymiczne

Podczas jednoczesnego doustnego podawania karwedylolu i diltiazemu, amiodaronu lub werapamilu, lub leków przeciwartymicznych klasy I, mogą wystąpić zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (jedynie w rzadkich przypadkach prowadzące do zaburzeń hemodynamicznych). 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 (werapamil lub diltiazem), z amiodaronem bądź innymi lekami przeciwartymicznymi, należy monitorować EKG i ciśnienie tętnicze. Tych produktów leczniczych nie wolno podawać dożylnie w tym samym czasie.

Leki hipotensyjne

Tak jak w przypadku innych beta-adrenolityków, karwedylol może nasilać działanie innych stosowanych jednocześnie leków o działaniu przeciwnadciśnieniowym (np. antagoniści receptorów alfa₁-adrenergicznych) lub leków wykazujących działanie hipotensyjne jako jedno z działań niepożądanych.

Leki znieczulające

Zaleca się staranne monitorowanie parametrów życiowych podczas znieczulenia z powodu synergicznego działania inotropowego ujemnego oraz działania obniżającego ciśnienie krwi leków używanych do znieczulenia oraz karwedylolu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne może powodować wzrost ciśnienia tętniczego i pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

Beta-adrenomimetyki

Niekardioselektywne beta-adrenolityki przeciwdziałają rozszerzeniu oskrzeli wywoływanemu przez agonistów receptorów beta-adrenergicznych, rozszerzających oskrzela. Zaleca się dokładną obserwację tych pacjentów.

Dihydropirydyny

Stosowanie dihydropirydyn i karwedylolu należy prowadzić pod ścisłą kontrolą lekarską, ze względu na zgłoszenia dotyczące występowania niewydolności serca i ciężkiego niedociśnienia tętniczego.

Estrogeny i kortykosteroidy

Działanie przeciwnadciśnieniowe karwedylolu zmniejsza się w wyniku zatrzymania sodu i wody w organizmie.

Ergotamina

Występuje nasilone działanie zwężające naczynia.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Występuje zwiększenie działania blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania karwedylolu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Karwedylol nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Leki beta-adrenolityczne ogólnie zmniejszają przepływ łożyskowy, co może powodować wewnątrzmaciczną śmierć płodu, urodzenie wcześniaka lub przedwczesny poród. Dodatkowo, u płodu lub noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (szczególnie hipoglikemia i bradykardia). U noworodka w okresie poporodowym może wystąpić podwyższone ryzyko powikłań krążeniowo-oddechowych.

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały znaczących dowodów teratogenności karwedylolu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że karwedylol lub jego metabolity przenikają do mleka u szczurów. Nie wiadomo, czy karwedylol przenika do mleka ludzkiego. Większość beta-adrenolityków, zwłaszcza o właściwościach lipofilnych, przenika w różnym stopniu do mleka kobiecego.

Dlatego też nie zaleca się karmienia piersią w czasie stosowania karwedylolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na indywidualnie zróżnicowane reakcje (np. zawroty głowy, uczucie zmęczenia) zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub wykonywania czynności wymagających utrzymywania równowagi może być zaburzona. Dotyczy to zwłaszcza okresu rozpoczynania leczenia, zwiększenia dawki, zmiany produktu leczniczego, jak również jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

(a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

(b) Zestawienie działań niepożądanych

Ryzyko wystąpienia większości działań niepożądanych związanych ze stosowaniem karwedylolu jest podobne we wszystkich wskazaniach. Wyjątki są opisane w podpunkcie (c).

Poniżej przedstawiono niepożądane działania produktu leczniczego, które podzielono na grupy według klasyfikacji MedDRA oraz według kategorii częstości CIOMS: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Badania kliniczne

Tabela 1 podsumowuje działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem karwedylolu w podstawowych badaniach klinicznych, w następujących wskazaniach: przewlekła niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze oraz długotrwałe leczenie choroby wieńcowej.

Tabela 1. Działania niepożądane w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenia oskrzeli, zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg

		moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość
	Rzadko	Małopłytkowość
	Bardzo rzadko	Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Nadwrażliwość (reakcja alergiczna)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie masy ciała, hipercholesterolemia, pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia, hipoglikemia) u pacjentów z wcześniej istniejącą cukrzycą
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja, obniżenie nastroju
	Niezbyt często	Zaburzenia snu
	Częstość nieznana	Omamy*
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy, bóle głowy
	Niezbyt często	Stan przedomdleniowy, omdlenie, parestezja
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia, zmniejszone wydzielanie łez (zespół suchego oka), podrażnienie oka
Zaburzenia serca	Bardzo często	Niewydolność serca
	Często	Bradykardia, hiperwolemia, przewodnienie organizmu
	Niezbyt często	Blok przedsionkowo-komorowy, dusznica bolesna
	Częstość nieznana	Zatrzymanie zatokowe (u pacjentów predysponowanych)*
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie
	Często	Niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia krążenia obwodowego (ziębnięcie kończyn, choroba naczyń obwodowych, nasilenie chromania przestankowego i zespołu Raynauda),
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność, obrzęk płuc, astma u podatnych pacjentów
	Rzadko	Przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz gamma glutamylotransferazy (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiany skórne przypominające łuszczycę lub liszaj płaski), łysienie
	Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne

		martwicze oddzielanie się naskórka
	Częstość nieznana	Nadmierna potliwość*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Niewydolność nerek oraz zaburzenia czynności nerek u pacjentów z rozsianymi zmianami naczyniowymi i (lub) istniejącą niewydolnością nerek, zaburzenia oddawania moczu
	Bardzo rzadko	Nietrzymanie moczu u kobiet
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbędnie często	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Astenia (uczucie zmęczenia)
	Często	Obrzęk, ból

*Zgłaszanie po wprowadzeniu produktu do obrotu

(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, bóle głowy i astenia są zwykle łagodne a ich wystąpienie jest bardziej prawdopodobne na początku leczenia.

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

Niewydolność serca jest często zgłaszanym działaniem niepożądanym zarówno w grupie pacjentów otrzymujących placebo jak i leczonych karwedylem (odpowiednio 14,5% oraz 15,4% u pacjentów z zaburzeniami lewej komory serca po ostrym zawale mięśnia sercowego).

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca, rozsianymi zmianami naczyniowymi i (lub) istniejącą niewydolnością nerek podczas terapii karwedylem obserwowano przemijające pogorszenie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Blokada receptorów beta-adrenergicznych może spowodować ujawnienie się utajonej cukrzycy, zaostrzenie objawów cukrzycy i zahamowanie kontroli stężenia glukozy we krwi.

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 181 C, 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 podmiotowe i przedmiotowe

W przypadku przedawkowania może wystąpić ciężkie niedociśnienie tętnicze, bradykardia, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny i zatrzymanie akcji serca. Mogą również wystąpić trudności w oddychaniu, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i uogólnione drgawki.

Leczenie

Należy obserwować pacjenta z powodu możliwości wystąpienia wyżej wymienionych objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz postępować zgodnie z oceną stanu klinicznego pacjenta przez lekarza i zgodnie ze standardami postępowania w przypadku przedawkowania leków beta-adrenolitycznych (np. należy podać atropinę, zastosować stymulację przezżylną, podać glukagon, inhibitory fosfodiesterazy, takie jak amrynon lub milrynon, a także beta-sympatykomimetyki).

Uwaga:

W przypadku ciężkiego zatrucia z objawami wstrząsu, leczenie podtrzymujące należy kontynuować odpowiednio długo, ze względu na spodziewane wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji i redystrybucję karwedylolu z głębszych kompartmentów. Długość leczenia zależy od stopnia przedawkowania. Należy je kontynuować do momentu stabilizacji stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Karwedylol jest nieselektywnym lekiem beta-adrenolitycznym o działaniu rozszerzającym naczynia i przeciwutleniającym. Działanie rozszerzające naczynia jest głównie wynikiem selektywnego blokowania receptorów alfa₁-adrenergicznych. Poprzez rozszerzenie naczyń karwedylol zmniejsza obwodowy opór naczyniowy oraz na skutek działania beta-adrenolitycznego hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron. Dochodzi do zmniejszenia aktywności reninowej osocza oraz rzadko występuje zatrzymanie płynów. Karwedylol nie ma wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i ma właściwości stabilizujące błony.

Karwedylol jest racemiczną mieszaniną 2 stereoizomerów. W modelu zwierzęcym oba enancjomery wykazują działanie blokujące receptory alfa. Nieselektywne blokowanie receptorów beta₁- i beta₂-adrenergicznych przypisywane jest enancjomerowi S(-).

Działanie farmakodynamiczne

Oprócz działania na układ sercowo-naczyniowy wynikającego z blokady receptorów beta- adrenergicznych, jak opisano bardziej szczegółowo w następnym punkcie, karwedylol zmniejsza obwodowy opór naczyniowy poprzez selektywne blokowanie receptorów alfa₁-adrenergicznych. Ponadto jego działanie blokujące kanał wapniowy może zwiększać przepływ krwi w określonych łóżyskach naczyniowych, takich jak krążenie skórne. Poprzez swoje działanie blokujące receptory beta, karwedylol hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron, zmniejszając w ten sposób uwalnianie reniny i rzadko powodując zatrzymywanie płynów w organizmie. Łagodzi wzrost ciśnienia krwi wywołany przez fenylefrynę, agonistę receptora alfa₁-adrenergicznego, ale nie wywołany przez angiotensynę II. Wykazano również, że karwedylol ma działanie ochronne na narządy, które wynika prawdopodobnie co najmniej częściowo z dodatkowych właściwości wykraczających poza jego działanie blokujące receptory adrenergiczne. Ma silne właściwości przeciwutleniające związane z obydwooma enancjomerami i wychwytuje wolne rodniki tlenowe. W badaniach klinicznych wykazano zmniejszenie stresu oksydacyjnego poprzez pomiar różnych markerów podczas długotrwałego leczenia pacjentów karwedylem. Ponadto ma działanie antyproliferacyjne na komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych człowieka.

Karwedylol nie wykazuje negatywnego wpływu na profil lipidowy. Stosunek lipoprotein o dużej gęstości do lipoprotein o małej gęstości (HDL/LDL), a także równowaga elektrolitowa pozostają bez zmian.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nadciśnienie

Niektóre ograniczenia odnoszące się do tradycyjnych leków beta-adrenolitycznych nie dotyczą beta-adrenolityków rozszerzających naczynia krwionośne, takich jak karwedylol. Badania kliniczne wykazały, że z powodu jednakowego wpływu karwedylolu na rozszerzenie naczyń i blokadę beta-adrenergiczną, obniżeniu ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych karwedylem nie towarzyszy jednocześnie zwiększenie całkowitego oporu obwodowego, co można zaobserwować w przypadku leków o działaniu wyłącznie beta-adrenolitycznym. Po zastosowaniu dawek terapeutycznych, czynność serca ulega nieznacznemu zwolnieniu. Przepływ krwi przez nerki i czynność nerek pozostaje niezmieniona. Obwodowy przepływ krwi również pozostaje niezmieniony, dlatego też rzadko występuje uczucie ziębnicia kończyn (często obserwowane podczas stosowania leków o działaniu wyłącznie beta-adrenolitycznym).

Choroba niedokrwienna serca

Podczas stosowania u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, zaobserwowano przeciwniedokrwienne i przeciwdławicowe działanie karwedylolu, które utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następne komór serca.

U pacjentów z zaburzoną czynnością lewej komory lub z przewlekłą niewydolnością serca karwedylol ma korzystny wpływ na hemodynamikę i frakcję wyrzutową lewej komory.

Przewlekła niewydolność serca

Badania kliniczne z udziałem pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca potwierdziły, że karwedylol poprawia czynność lewej komory, znacznie zmniejsza śmiertelność i konieczność hospitalizacji, poprawia ogólną jakość życia i opóźnia postęp choroby. Działanie karwedylolu jest zależne od dawki.

Zaburzenia czynności nerek

W kilku badaniach otwartych wykazano, że karwedylol działa skutecznie u pacjentów z nadciśnieniem nerkowopochodnym. To samo dotyczy pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, pacjentów poddawanych hemodializoterapii lub po przeszczepieniu nerki. Karwedylol powoduje stopniowe obniżanie ciśnienia tętniczego zarówno u pacjentów poddawanych, jak i nie poddawanych dializoterapii, a działanie hipotensyjne jest porównywalne do wyników uzyskiwanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Na podstawie wyników uzyskanych w badaniach porównawczych z udziałem pacjentów poddawanych hemodializoterapii stwierdzono, że karwedylol jest bardziej skuteczny i lepiej tolerowany od antagonistów wapnia.

Karwedylol zmniejsza zarówno zachorowalność, jak i śmiertelność u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową, poddawanych dializoterapii. Wyniki metaanalizy badań klinicznych z kontrolą placebo, prowadzonych z udziałem dużej liczby pacjentów (>4000) z łagodnymi do umiarkowanych przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek potwierdzają, że stosowanie karwedylolu u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory (z obecną lub nieobecną objawową niewydolnością serca), prowadzi do zmniejszenia 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. Podczas gdy szereg badań wstępnych i obserwacyjnych dotyczących tej choroby, w tym badania nad niewydolnością serca wtórną do dystrofii mięśniowej, wykazały możliwe korzystne działanie karwedylolu, dowody dotyczące skuteczności z randomizowanych badań kontrolowanych są sprzeczne i niejednoznaczne. Dane dotyczące bezpieczeństwa z tych badań wskazują, że zdarzenia niepożądane były na ogół porównywalne między grupami leczonymi karwedylem i grupami kontrolnymi. 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. Stosowanie karwedylolu u dzieci budzi zatem obawy dotyczące bezpieczeństwa i nie jest zalecane, ponieważ brakuje istotnych informacji dotyczących korzyści i ryzyka.

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 mg/l po upływie około 1,5 godziny ($t_{\max}$). Wartości $C_{\max}$ są wprost proporcjonalne do wielkości dawki. Po podaniu doustnym karwedylol podlega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia, co powoduje, że jego dostępność biologiczna u zdrowych mężczyzn wynosi około 25%. Karwedylol jest mieszaniną racemiczną i prawdopodobnie S(-) enancjomer jest szybciej metabolizowany niż R(+) enancjomer, na co wskazuje 15% bezwzględna dostępność biologiczna po podaniu doustnym dla S(-) enancjomeru, 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 transportera wyrzutu - glikoproteiny P. Rolę glikoproteiny P w usuwaniu karwedylolu potwierdzono również w badaniu *in vivo* z udziałem osób zdrowych. Między dawką a stężeniem leku w surowicy istnieje zależność liniowa. Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną ani maksymalne stężenie w surowicy, jednak wydłuża się czas potrzebny do uzyskania maksymalnego stężenia.

Dystrybucja

Karwedylol jest silnie lipofilny, w około 95% wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi około 1,5 - 2 l/kg mc. i zwiększa się u pacjentów z marskością wątroby. U zwierząt wykazano krążenie jelitowo-wątrobowe związku macierzystego.

Metabolizm

Karwedylol jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie, poprzez utlenianie i sprzęganie, do szeregu metabolitów wydalanych głównie z żółcią.

Metabolizm karwedylolu zachodzi w wątrobie, przede wszystkim w procesie glukuronidacji. Trzy aktywne metabolity posiadające właściwość blokowania receptorów beta powstają poprzez demetylację i hydroksylację pierścienia fenolowego. Zgodnie z badaniami przedklinicznymi aktywność beta-adrenolityczna metabolitu 4-hydroksyfenolu jest około 13 razy wyższa od karwedylolu. W porównaniu z karwedylem wszystkie trzy czynne metabolity wywierają słabe działanie rozszerzające naczynia. Ich stężenie u ludzi jest 10 razy mniejsze niż stężenie związku macierzystego. Dodatkowo, dwa hydroksykarbazolowe metabolity są bardzo silnymi przeciwutleniaczami, a siła ich działania przeciwutleniającego jest 30 do 80 razy większa niż karwedylolu.

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 - CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 i CYP1A2. Badania zarówno z udziałem osób zdrowych, jak i pacjentów wykazały, że R-enancjomer jest metabolizowany głównie przez CYP2D6, a S-enancjomer przez CYP2D6 i CYP2C9.

Polimorfizm genetyczny

Wyniki klinicznych badań farmakokinetycznych z udziałem ludzi wykazują, że CYP2D6 odgrywa kluczową rolę w metabolizmie R- i S-enancjomeru karwedylolu. Dlatego u osób z wolnym metabolizmem CYP2D6 stężenia R- i S-enancjomeru w osoczu ulegają zwiększeniu. Znaczenie genotypu CYP2D6 w farmakokinetyce R- i S-enancjomerów karwedylolu zostało potwierdzone w farmakokinetycznych badaniach populacyjnych, natomiast nie znalazło potwierdzenia w innych badaniach. Na podstawie uzyskanych danych stwierdzono, że polimorfizm genetyczny CYP2D6 może mieć ograniczone znaczenie kliniczne. Ta ocena jest również poparta obserwacjami, że różnice w charakterystyce farmakokinetycznej spowodowane polimorfizmem CYP2D6 nie miały znaczącego wpływu na odpowiedź farmakodynamiczną u zdrowych ochotników i że nie było związku między genotypem lub fenotypem CYP2D6 a dawką

karwedylolu lub częstością działań niepożądanych leku. u pacjentów z niewydolnością serca.

Farmakokinetyka karwedylolu jest zależna od wieku; u osób w podeszłym wieku stężenie karwedylolu w osoczu jest o około 50% większe niż u osób młodych. Fakt ten znajduje odzwierciedlenie w zalecanym dawkowaniu u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym i dławicą piersiową (patrz punkt 4.2). W badaniu z udziałem pacjentów z marskością wątroby dostępność biologiczna karwedylolu była 4 razy większa, a maksymalne stężenie w osoczu 5 razy większe niż u osób zdrowych.

Badanie kliniczne z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym nie wykazało różnic w profilu działań niepożądanych w porównaniu z młodymi pacjentami. Ten profil bezpieczeństwa nie został zweryfikowany dla innych grup pacjentów, mających wskazania do stosowania karwedylolu (przewlekła niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego).

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) średnie AUC karwedylolu zwiększyło się o około 40 do 50% w porównaniu z pacjentami z nadciśnieniem i prawidłową czynnością nerek.

Również maksymalne wartości stężenia w osoczu były większe średnio o 10-20% u pacjentów z niewydolnością nerek. Pomimo tych różnic, poszczególne wartości AUC i maksymalnego stężenia w osoczu między tymi dwiema grupami pacjentów pokrywały się, ze względu na szeroką indywidualną zmienność w każdej grupie. Różnice w farmakokinetyce pomiędzy tymi dwiema grupami były zatem niewielkie i nieistotne. Karwedylol był dobrze tolerowany w obu grupach. U pacjentów z niewydolnością nerek zmniejsza się wydalanie niezmetylizowanej substancji czynnej przez nerki, jednak ze względu na minimalne wydalanie karwedylolu przez nerki (mniej niż 2% podanej dawki), zmiany parametrów farmakokinetycznych są tylko nieznaczne.

Eliminacja

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 50 mg, karwedylol w postaci metabolitów jest w około 60% wydzielany z żółcią oraz wydalany w kale w ciągu 11 dni. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki, 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 600 ml/min, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2,5 godziny. Po podaniu kapsułki o mocy 50 mg tym samym osobom, obserwowano okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 6,5 godziny, co odpowiada okresowi półtrwania w fazie wchłaniania dla kapsułki. Po podaniu doustnym klirens całkowity S-enancjomeru karwedylolu jest około 2-krotnie większy niż R-enancjomeru karwedylolu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

zne

ne

Stwierdzono, że wiązanie karwedylolu z receptorami adrenergicznymi, badane w teście radioreceptorowym i kinetyka jego enancjomeru, są proporcjonalne do dawki, z ogólną liniową zależnością między odpowiedzią na leczenie mierzoną ergometrycznym wzrostem częstości akcji serca i dawką przekształconą logarytmicznie, stężeniem enancjomeru S przekształconym logarytmicznie i wysyceniem receptorów beta1-adrenergicznych. Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, istnieje opóźnienie między ekspozycją na lek a działaniem farmakodynamicznym, ponieważ maksymalny wpływ na częstość akcji serca i ciśnienie krwi uzyskuje się później niż maksymalne stężenie w osoczu. Stwierdzono, że różnice metaboliczne spowodowane różnymi genotypami CYP2D6 prowadzą do znacznych zmian farmakokinetycznych, ale nie mają wpływu na częstość akcji serca, ciśnienie krwi ani działania niepożądane, prawdopodobnie z powodu kompensacji przez aktywne metabolity i ogólnie płaskiej zależności stężenie-efekt. Podsumowując, zależności dawka-efekt i kinetyczno-dynamiczne karwedylolu są określane przez złożone interakcje między enancjospicyficzną kinetyką i dynamiką, wiązaniem białek i zaangażowaniem aktywnych metabolitów, jak opisano powyżej.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC), okres półtrwania w fazie eliminacji i maksymalne stężenie w osoczu nie ulegają istotnym zmianom u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością nerek. Wydalanie przez nerki leku w niezmienionej postaci jest zmniejszone u pacjentów z niewydolnością nerek, jednak zmiany parametrów farmakokinetycznych są tylko nieznaczne.

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawkowania karwedylolu (patrz punkt 4.2). Karwedylol nie jest usuwany podczas dializy, ponieważ nie przenika przez błonę dializacyjną, prawdopodobnie z powodu silnego wiązania z białkami osocza.

Zaburzenia czynności wątroby

Patrz punkt 4.3 i 4.4.

Niewydolność serca

W badaniu przeprowadzonym z udziałem 24 pacjentów pochodzenia japońskiego z niewydolnością serca, klirens enancjomerów R- i S- karwedylolu był znacząco mniejszy niż wcześniej obliczony klirens u zdrowych osób. Wyniki te sugerują, iż farmakokinetyka enancjomerów R- i S-karwedylolu zmienia się znacząco w przebiegu niewydolności serca.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

W badaniach rakotwórczości na szczurach i myszach, z zastosowaniem dawek wynoszących 75 mg/kg mc./dobę i 200 mg/kg mc./dobę (odpowiednio 38- i 100 razy większe dawki niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi) nie stwierdzono działania rakotwórczego karwedylolu.

Mutagenność

Karwedylol nie wykazywał działania mutagennego w badaniach *in vivo* lub *in vitro* przeprowadzonych na ssakach lub innych zwierzętach.

Płodność

Podawanie toksycznych dawek karwedylolu (≥ 200 mg/kg mc., tj. 100 razy większych niż maksymalna zalecana dawka) dorosłym samicom szczura powodowało zaburzenie płodności (osłabiona aktywność reprodukcyjna, zmniejszona częstość występowania ciałek żółtych i zaburzone zagnieżdżanie zarodka).

Teratogenność

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Dawki ≥ 60 mg/kg mc. (30 razy większe od maksymalnej zalecanej dawki) powodowały opóźnienie wzrostu i rozwoju potomstwa. Stosowanie dawek 200 mg/kg mc. lub 75 mg/kg mc. odpowiednio u szczurów i królików (38- i 100 razy większe od maksymalnej zalecanej dawki) było embriotoksyczne (jednak nie teratogenne).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Atram 6,25: sacharoza, powidon 30, laktoza jednowodna, krzemionka koloidalna bezwodna, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian, żelaza tlenek żółty.

Atram 12,5 i Atram 25: sacharoza, powidon 30, laktoza jednowodna, krzemionka koloidalna bezwodna, kroscarmeloza sodowa, magnezu stearynian, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium, białe, nieprzezroczyste w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

Atram 6,25: 15 i 30 tabletek

Atram 12,5: 15 i 30 tabletek

Atram 25: 30 i 90 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

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr: 12075 (Atram 6,25), 12099 (Atram 12,5), 12098 (Atram 25)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.02.2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.04.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2024