

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vivacor, 6,25 mg, tabletki

Vivacor, 12,5 mg, tabletki

Vivacor, 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vivacor, 6,25 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 6,25 mg karwedylolu (*Carvedilolum*)

Vivacor, 12,5 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 12,5 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).

Vivacor, 25 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 25 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletką Vivacor 6,25 mg zawiera laktozę (jako 50 mg laktozy jednowodnej) i 12,5 mg sacharozy.

Każda tabletką Vivacor 12,5 mg zawiera laktozę (jako 62,5 mg laktozy jednowodnej).

Każda tabletką Vivacor 25 mg zawiera laktozę (jako 125 mg laktozy jednowodnej).

Każda tabletką Vivacor 12,5 mg zawiera sól.

Każda tabletką Vivacor 25 mg zawiera sól.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką.

Vivacor tabletką 6,25 mg

Jasnożółte, podłużne tabletki z oznakowaniem „E 341” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

Vivacor tabletką 12,5 mg

Białe lub prawie białe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

Vivacor tabletką 25 mg

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowa, przewlekła niewydolność serca

Karwedylol jest wskazany w leczeniu stabilnej postaci łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej niewydolności serca dodatkowo do leczenia standardowego tj. inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi i digoksyną u pacjentów z prawidłową objętością wewnątrznaczyniową.

Nadciśnienie tętnicze

Karwedylol jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Choroba wieńcowa

Karwedylol jest wskazany w profilaktycznym leczeniu stabilnej choroby wieńcowej.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia serca

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Objawowa, przewlekła niewydolność serca

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

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

Dawkę produktu należy dostosować odpowiednio do indywidualnych potrzeb.

Za każdym razem decyzja o zwiększeniu dawki powinna być podejmowana przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niewydolności serca i poprzedzona staranną oceną stanu pacjenta, aby potwierdzić, że stan pacjenta jest stabilny. U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (NYHA III i IV) o nieznanym przyczynie, ze względami przeciwwskazaniami (objawowa bradykardia lub niskie ciśnienie tętnicze), podejrzeniem astmy lub ciężkiej choroby płuc oraz u pacjentów, którzy nie tolerują małych dawek leku lub u których leki beta-adrenolityczne były wcześniej odstawiane z powodu zgłaszanych objawów leczenia lekiem Vivacor należy wprowadzać pod nadzorem specjalisty, najlepiej w warunkach szpitalnych.

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

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie.

Dawkę 3,125 mg można uzyskać dzieląc tabletkę 6,25 mg na połowę.

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

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

U pacjentów z ciśnieniem skurczowym < 100 mmHg, podczas zwiększania dawki karwedylolu może wystąpić pogorszenie czynności nerek i (lub) serca. Z tego powodu przed każdym zwiększeniem dawki u tych pacjentów należy dokonać oceny czynności nerek oraz ocenić, czy występują objawy nasilenia niewydolności serca lub związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych. Przejściowe nasilenie niewydolności serca, objawy związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych lub retencję płynów można skorygować dostosowując dawkę leku moczopędnego lub inhibitora ACE albo

modyfikując lub czasowo przerywając leczenie karwedylem. W omawianej grupie pacjentów dawki karwedylolu nie należy zwiększać do chwili stabilizacji stanu klinicznego.

Jeśli terapia karwedylem została przerwana na okres dłuższy niż dwa tygodnie, leczenie należy rozpocząć ponownie od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę, a następnie zwiększać dawkę zgodnie z przedstawionymi powyżej zaleceniami.

Osoby w podeszłym wieku

Dawkowanie jak u dorosłych.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności leku Vivacor u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) (patrz punkt 5.2).

Nadciśnienie tętnicze

Zaleca się podawanie leku raz na dobę.

Dorośli

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

Dawkę należy zwiększać w odstępach nie krótszych niż dwa tygodnie.

Osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg na dobę. W wielu przypadkach dawka ta zapewnia właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego. Jeśli działanie obniżające ciśnienie jest niewystarczające, dawkę można stopniowo zwiększać do zalecanej maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 50 mg, podawanej raz na dobę lub w dawkach podzielonych.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności leku Vivacor u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) (patrz punkt 5.2).

Choroba wieńcowa

Dorośli

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

Osoby w podeszłym wieku

Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg, podawana w dawkach podzielonych. Badanie kliniczne z udziałem osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym nie wykazało różnic w profilu reakcji niepożądanych w porównaniu z osobami młodszymi. Inne badanie z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z chorobą wieńcową nie wykazało różnic w zakresie zgłaszanych reakcji niepożądanych w porównaniu z pacjentami młodszymi. W związku z tym u osób w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności leku u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia serca

Leczenie można rozpoczynać u pacjentów stabilnych hemodynamicznie bez retencji płynów. W badaniu klinicznym leczenie karwedylem włączano 3-21 dni po ostrym zawale mięśnia serca.

Pacjenci stabilni hemodynamicznie muszą otrzymywać inhibitor ACE przez co najmniej 48 godzin przed rozpoczęciem leczenia karwedylolom a dawka inhibitora ACE powinna pozostawać niezmieniona przez 24 godziny.

U pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory po zawale mięśnia serca zalecana dawka początkowa wynosi 6,25 mg 2 razy na dobę. Po podaniu pierwszej dawki pacjent powinien być monitorowany przez 3 godziny. Dawkę należy zwiększać co 3-10 dni do dawki 12,5 mg 2 razy na dobę, a następnie 25 mg 2 razy na dobę.

U pacjentów, którzy nie tolerują dawki początkowej 6,25 mg 2 razy na dobę, dawkę należy zmniejszyć do 3,125 mg 2 razy na dobę przez 3-10 dni. Dawkę 3,125 mg można uzyskać dzieląc tabletkę 6,25 mg na połowę. Jeśli dawka ta będzie dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do dawki 6,25 mg 2 razy na dobę a następnie stopniowo do 25 mg 2 razy na dobę. Dawkę należy zwiększać do największej dawki tolerowanej przez pacjenta.

Wszystkie wskazania

Pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby

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

Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z marskością wątroby wykazało, że ekspozycja (AUC) na karwedylol zwiększała się 6,8 razy u chorych z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi,

Pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek

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

Podczas długotrwałego leczenia karwedylolem zachowana jest autoregulacja przepływu krwi i filtracji kłębuszkowej w nerkach. Nie ma konieczności dostosowywania dawki karwedylolu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek.

Pacjenci z cukrzycą

Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać insulinooporność i maskować objawy hipoglikemii. Liczne badania wykazały jednak, że leki beta-adrenolityczne rozszerzające naczynia krwionośne, np. karwedylol, mają korzystniejszy wpływ na glukozę i lipidogram.

Stwierdzono, że karwedylol może nieznacznie zwiększać wrażliwość na insulinę i łagodzić objawy zespołu metabolicznego.

Sposób podawania

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

Czas leczenia

Karwedylol jest wskazany do leczenia długotrwałego. Podobnie jak w przypadku wszystkich beta-adrenolityków, leczenia nie należy przerywać nagle, lecz raczej stopniowo zmniejszać w tygodniowych odstępach. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów ze współistniejącą chorobą wieńcową.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- niestabilna/zdekompensovana niewydolność serca,
- jawne klinicznie zaburzenia czynności wątroby (w tym ciężkie zaburzenia czynności wątroby),
- blok przedsionkowo-komorowy 2. lub 3. stopnia (z wyjątkiem pacjentów ze wszczepionym na stałe stymulatorem serca),
- ciężka bradykardia (< 50 uderzeń na minutę),
- zespół chorej zatoki (w tym blok zatokowo-przedsionkowy),
- ciężkie niedociśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze skurczowe <85 mmHg)
- wstrząs kardiogeny,

- stany skurczowe oskrzeli lub astma w wywiadzie,
- znaczna retencja płynów lub niewydolność serca wymagająca dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim,
-
- kwasica metaboliczna,
- guz chromochłonny (z wyjątkiem pacjentów skutecznie leczonych alfa-adrenolitykami).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przewlekła zastoinowa niewydolność serca

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

Karwedylol należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z glikozydami naparstnicy, ponieważ zarówno digoksyna jak i karwedylol zwalniają przewodzenie przedsionkowo-komorowe (patrz punkt 4.5).

Czynność nerek w zastoinowej niewydolności serca

Obserwowano odwracalne pogorszenie czynności nerek w czasie leczenia karwedylem pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z niskim ciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe < 100 mmHg), chorobą niedokrwienną serca oraz uogólnioną miażdżycą naczyń i (lub) ze współistniejącą niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia serca

Przed rozpoczęciem terapii karwedylem pacjent musi być klinicznie stabilny i musi otrzymywać inhibitor ACE przez co najmniej 48 godzin, w dawce niezmiennianej przez co najmniej 24 godziny (patrz punkt 4.2).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

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

U pacjentów ze skłonnością do stanów skurczowych oskrzeli mogą wystąpić zaburzenia oddychania jako skutek zwiększenia oporu w drogach oddechowych. W czasie włączania i zwiększania dawki karwedylolu pacjentów należy starannie obserwować a w razie stwierdzenia jakichkolwiek cech skurczu oskrzeli w czasie leczenia dawkę karwedylolu należy zmniejszyć.

Cukrzyca

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania karwedylolu u pacjentów z cukrzycą, gdyż może się to wiązać z pogorszeniem kontroli glikemii lub z zamaskowaniem bądź złagodzeniem wczesnych objawów ostrej hipoglikemii przez karwedylol (patrz punkt 4.5).

Ogólnie 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

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami naczyń obwodowych (objaw Raynauda), gdyż beta-adrenolityki mogą powodować wystąpienie lub nasilenie objawów niewydolności tętniczej.

Tyreotoksykoza

Karwedylol, podobnie jak inne leki o działaniu beta-adrenolitycznym, może maskować objawy tyreotoksykozy.

Bradykardia

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

Nadwrażliwość

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

Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry

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

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

Łuszczyca

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Występuje wiele interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych z innymi lekami (np. digoksyną, cyklosporyną, ryfampicyną, lekami znieczulającymi i antyarytmicznymi) – aby uzyskać dokładniejsze informacje, patrz punkt 4.5.

Guz chromochłonny

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

Dławica typu Prinzmetal

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

Soczewki kontaktowe

Pacjenci noszący soczewki kontaktowe powinni mieć świadomość możliwego zmniejszenia wydzielania łez.

Zespół z odstawienia

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

Osoby w podeszłym wieku

Badanie z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym wykazało, że nie ma różnicy w profilu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z młodszymi pacjentami. Inne badanie, które obejmowało starszych pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, nie wykazało różnic w zgłaszanych zdarzeniach niepożądanych w porównaniu z tymi zgłaszanymi przez młodszych pacjentów. Dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Zaburzenia czynności nerek

Podczas długotrwałego leczenia karwedylolom zachowany jest autoregulacyjny dopływ krwi przez nerki, a filtracja kłębuszkowa pozostaje niezmienną. U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek nie ma konieczności zmiany zaleceń dotyczących dawkowania karwedylolu (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Karwedylol jest przeciwwskazany u pacjentów z klinicznymi objawami zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Badanie farmakokinetyczne u pacjentów z marskością wątroby wykazało, że ekspozycja (AUC) na karwedylol była 6,8-krotnie większa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Laktoza

Tabletki Vivacor zawierają laktozę.

Każda tabletka produktu leczniczego Vivacor o mocy 6,25 mg zawiera 50 mg laktozy jednowodnej, każda tabletka o mocy 12,5 mg zawiera 62,5 mg laktozy jednowodnej a każda tabletka o mocy 25 mg zawiera 125 mg laktozy jednowodnej.

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

Sacharoza

Każda tabletka produktu leczniczego Vivacor o mocy 6,25 mg zawiera 12,5 mg sacharozy.

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

Sód

Każda tabletka produktu leczniczego Vivacor o mocy 12,5 mg i 25 mg zawiera sód.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ karwedylolu na farmakokinetykę innych leków

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

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

Digoksyna: W pewnych badaniach u osób zdrowych i pacjentów z niewydolnością serca wykazano zwiększenie ekspozycji na digoksynę nawet o 20%. Istotnie silniejszy efekt obserwowano u mężczyzn w porównaniu z kobietami. W związku z tym zaleca się monitorowanie stężeń digoksyny w czasie włączania, zmieniania dawki lub odstawiania karwedylolu (patrz punkt 4.4). Karwedylol nie miał wpływu na digoksynę podawaną dożylnie.

Cyklosporyna i takrolimus: 2 badania z udziałem pacjentów po przeszczepieniu serca i nerki, otrzymujących doustnie cyklosporynę, wykazały zwiększenie stężenia cyklosporyny w osoczu po włączeniu karwedylolu. Wydaje się, że karwedylol zwiększa ekspozycję na doustną cyklosporynę o

około 10-20%. U około 30% pacjentów dawka cyklosporyny musiała zostać zmniejszona w celu utrzymania stężenia cyklosporyny w zakresie terapeutycznym. U pozostałych pacjentów nie było konieczności modyfikacji dawki. Średnio dawka cyklosporyny została zmniejszona o około 20% u tych pacjentów. Mechanizm tej interakcji nie jest znany, ale możliwe, że uczestniczy w niej hamowanie jelitowej glikoproteiny P przez karwedylol. Z powodu dużej międzyosobniczej zmienności stężeń cyklosporyny zaleca się staranne kontrolowanie stężenia cyklosporyny po rozpoczęciu leczenia karwedylem, a także zaleca się odpowiednią modyfikację dawki 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.

W przypadku dożylnego podawania cyklosporyny nie powinny występować żadne interakcje z karwedylem.

Wpływ innych leków i substancji na farmakokinetykę karwedylolu

Amiodaron: Badanie *in vitro* z mikrosomami wątroby ludzkiej wykazało, że amiodaron i deetyloamiodaron hamują utlenianie R- i S-karwedylolu. Najmniejsze stężenie R- i S-karwedylolu przed kolejną dawką było istotnie większe, 2,3-krotnie, u pacjentów z niewydolnością serca otrzymujących jednocześnie karwedylol i amiodaron, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi karwedylol w monoterapii. Uważa się, że wpływ na S-karwedylol zależy od deetyloamiodaronu, metabolitu amiodaronu będącego silnym inhibitorem CYP2C9. Zaleca się monitorowanie działania beta-adrenolitycznego u chorych leczonych skojarzeniem karwedylolu i amiodaronu.

Ryfampicyna: W badaniu 12 zdrowych osób podczas jednoczesnego podawania ryfampicyny ekspozycja na karwedylol zmniejszała się o około 60% i obserwowano słabszy wpływ karwedylolu na skurczowe ciśnienie tętnicze. Mechanizm tej interakcji nie jest znany, ale możliwe, że wynika ona z indukowania jelitowej glikoproteiny P przez ryfampicynę. Zaleca się staranne monitorowanie działania beta-adrenolitycznego u pacjentów otrzymujących jednocześnie karwedylol i ryfampicynę.

Fluoksetyna i paroksetyna: W badaniu prowadzonym jako próba kliniczna z randomizacją w układzie naprzemiennym, u 10 pacjentów z niewydolnością serca jednoczesne podawanie fluoksetyny, silnego inhibitora CYP2D6, powodowało stereoselektywne hamowanie metabolizmu karwedylolu, ze zwiększeniem AUC enancjomeru R(+) o 77% oraz nieistotne statystycznie zwiększenie AUC enancjomeru S(-) o 35% w porównaniu z grupą placebo. Nie zaobserwowano jednak żadnych różnic między grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych, ciśnienia tętniczego lub czynności serca. Wpływ pojedynczej dawki paroksetyny, silnego inhibitora CYP2D6 na farmakokinetykę karwedylolu zbadano u 12 zdrowych osób po doustnym podaniu pojedynczej dawki paroksetyny. Pomimo istotnego zwiększenia ekspozycji na R- i S-karwedylol, nie zaobserwowano u tych zdrowych osób żadnych skutków klinicznych.

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

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

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

Niedihydropirydynowi antagoniści wapnia lub inne leki przeciwartmyczne: Leki te w skojarzeniu z karwedylem mogą zwiększać ryzyko zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Podczas stosowania karwedylolu jednocześnie z diltiazemem obserwowano pojedyncze przypadki zaburzeń przewodzenia (rzadko z następstwami hemodynamicznymi). Podobnie jak w przypadku innych leków o właściwościach beta-adrenolitycznych, w razie jednoczesnego doustnego stosowania karwedylolu z antagonistami wapnia typu werapamilu lub diltiazemu, z amiodaronem lub z innymi lekami przeciwartmicznymi, zaleca się kontrolę EKG i ciśnienia tętniczego.

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. Potencjalne ryzyko u ludzi jest nieznane. Leki beta-adrenolityczne zmniejszają przepływ łożyskowy, co może być przyczyną wewnątrzmacicznej śmierci płodu, urodzenia niedojrzałego płodu lub porodu przedwczesnego. Dodatkowo u płodu lub noworodka mogą wystąpić objawy niepożądane (szczególnie hipoglikemia i bradykardia). U noworodka w okresie postnatalnym może istnieć zwiększone ryzyko powikłań sercowych i płucnych. Badania na zwierzętach nie wykazały wyraźnych dowodów na teratogenne działanie karwedylolu (patrz punkt 5.3).

Badania na zwierzętach nie są wystarczające w odniesieniu do wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płod, poród i rozwój postnatalny (patrz punkt 5.3).
Kliniczne doświadczenie ze stosowaniem karwedylolu u kobiet ciężarnych jest niewystarczające.

Karwedylol nie powinien być stosowany w ciąży i podczas karmienia piersią, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że karwedylol i (lub) jego metabolity przenika do mleka samicy szczura. Nie wiadomo, czy karwedylol przenika do mleka kobiecego. Jednak większość leków beta-adrenolitycznych, w szczególności związków lipofilnych, przenika do mleka kobiecego, chociaż w różnym stopniu. Z tego powodu po podaniu karwedylolu nie zaleca się karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane wymieniono poniżej grupując je według klasyfikacji układów i narządów medDRA i według 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 $< 1/10\ 000$

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

W poniższej tabeli zestawiono działania niepożądane opisywane podczas stosowania karwedylolu w podstawowych badaniach klinicznych w następujących wskazaniach: przewlekła niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale serca, nadciśnienie tętnicze i długoterminowe leczenie choroby wieńcowej.

Tabela 1. Działania niepożądane w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc	Często
	Zapalenie oskrzeli	Często
	Infekcja górnych dróg oddechowych	Często
	Infekcja dróg moczowych	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Często
	Małopłytkowość	Rzadko
	Leukopenia	Bardzo rzadko

Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (reakcje alergiczne)	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała	Często
	Hipercholesterolemia	Często
	Pogorszenie kontroli glikemii (hiperglikemia, hipoglikemia) u pacjentów z istniejącą wcześniej cukrzycą	Często
Zaburzenia psychiczne	Depresja, obniżenie nastroju	Często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Bardzo często
	Ból głowy	Bardzo często
	Omdlenie, stan przedomdleniowy	Często
	Parestezje	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często
	Zmniejszenie wydzielania łez (suche oko)	Często
	Podrażnienie oczu	Często
Zaburzenia serca	Niewydolność serca	Bardzo często
	Bradykardia	Często
	Hiperwolemia (przeciążenie płynami)	Często
	Obrzęki	Często
	Blok przedsionkowo-komorowy	Niezbyt często
	Dławica piersiowa	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	Bardzo często
	Niedociśnienie ortostatyczne	Często
	Zaburzenia krążenia obwodowego (zimne kończyny, choroba naczyń obwodowych, zaostrzenie chromania przestankowego i objaw Raynauda	Często
	Nadciśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często
	Obrzęk płuc	Często
	Astma u podatnych pacjentów	Często
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Biegunka	Często
	Wymioty	Często
	Niestrawność	Często
	Ból brzucha	Często
	Zaparcie	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i	Bardzo rzadko

	gammaglutamylotransferazy (GGT)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd skóry, zmiany skórne typu łuszczycy i liszaja płaskiego)	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kończyn	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek u pacjentów z rozsianymi zmianami naczyniowymi i (lub) istniejącym wcześniej pogorszeniem czynności nerek	Często
	Zaburzenia oddawania moczu	Często
	Nietrzymanie moczu u kobiet	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie (zmęczenie)	Bardzo często
	Obrzęki	Często
	Ból	Często

Opis wybranych reakcji niepożądanych

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

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

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

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

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

Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu

Po wprowadzeniu karwedylolu do obrotu stwierdzono następujące zdarzenia niepożądane. Z uwagi na to, że te zdarzenia niepożądane zgłaszano w populacji o nieznanym wielkości, wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania i (lub) zależności przyczynowo-skutkowej z ekspozycją na lek nie zawsze jest możliwe (częstość nieznana).

Metabolizm i zaburzenia odżywiania

Z uwagi na właściwości beta-adrenolityczne produktu leczniczego Vivacor możliwe jest ujawnienie się niejawnej klinicznie cukrzycy, zaostrzenie obecnej wcześniej cukrzycy i zahamowanie kompensacyjnej regulacji glikemii (częstość nieznana).

Zaburzenia psychiczne

Omamy (halucynacje).

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Łysienie (niezbyt często), ciężkie niepożądane reakcje skórne (rumień wielopostaciowy, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.4) (bardzo rzadko). Nadpotliwość.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Opisywano pojedyncze przypadki nietrzymania moczu u kobiet, ustępujące po przerwaniu stosowania leku.

Zgłaszanie podejrzewanych reakcji niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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, bradykardia, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, zahamowanie zatokowe oraz zatrzymanie akcji serca. Mogą wystąpić także zaburzenia oddychania, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i uogólnione napady drgawkowe.

Leczenie

Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia wyżej wymienionych objawów i prowadzić leczenie w zależności od oceny lekarza prowadzącego, zgodnie ze standardową praktyką dotyczącą pacjentów po przedawkowaniu leku beta-adrenolitycznego (np. atropina, stymulacja przezżylna, glukagon, inhibitor fosfodiesterazy, jak amrynon lub milrynon, beta-sympatykomimetyki).

Ważna uwaga

W przypadku ciężkiego przedawkowania z objawami wstrząsu opisane powyżej leczenie podtrzymujące czynności życiowe należy kontynuować przez odpowiednio długi czas, ze względu na wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji i możliwość redystrybucji karwedylolu z głębokiego kompartmentu. Czas leczenia podtrzymującego/ odtruwającego zależy od stopnia przedawkowania. Należy je kontynuować do uzyskania stabilizacji stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Karwedylol, racemiczna mieszanina dwóch enancjomerów (R-i S-karwedylolu), jest antagonistą receptorów alfa-i beta-adrenergicznych o wielokrotnym działaniu. 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. W wyższych stężeniach karwedylol wykazuje również słabą do umiarkowanej aktywność blokującą kanały wapniowe. Nie ma wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i (podobnie jak propranolol) ma właściwości stabilizujące błonę komórkową.

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 powodując rzadkie 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, co najmniej częściowo wynika to 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 wpływa niekorzystnie na profil lipidowy. Utrzymany jest normalny stosunek lipoprotein o dużej gęstości do lipoprotein o małej gęstości (HDL / LDL).

I

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Badania kliniczne wykazały następujące wyniki dla karwedylolu:

Nadciśnienie

Wydaje się, że niektóre ograniczenia dla tradycyjnych leków beta-adrenolitycznych nie dotyczą niektórych beta-adrenolityków o działaniu rozszerzającym naczynia, takich jak karwedylol. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obniżeniu ciśnienia tętniczego nie towarzyszy zwiększenie całkowitego oporu obwodowego, obserwowane w przypadku leków blokujących wyłącznie receptory beta-adrenergiczne (selektywnych beta-adrenolityków). Czynność serca zmniejsza się w niewielkim stopniu. Nerkowy przepływ krwi i czynność nerek są zachowane. Obwodowy przepływ krwi pozostaje zachowany, w związku z tym rzadko obserwuje się objaw zimnych kończyn, spotykany często w przypadku leków o działaniu beta-adrenolitycznym.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności nerek

W kilku badaniach otwartych wykazano, że karwedylol jest skutecznym lekiem u chorych z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym. To samo dotyczy pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek oraz pacjentów leczonych hemodializą i po transplantacji nerki. Karwedylol powoduje stopniowe obniżanie ciśnienia tętniczego zarówno w dniach przeprowadzania dializy jak i w dniach bez dializy, a działanie obniżające ciśnienie jest u tych chorych porównywalne do działania u osób z prawidłową czynnością nerek. Na podstawie wyników uzyskanych w badaniach porównawczych u pacjentów leczonych hemodializą uznano, że karwedylol był skuteczniejszy od antagonistów wapnia i lepiej tolerowany.

Choroba wieńcowa

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

Przewlekła niewydolność serca

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

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności nerek

Karwedylol zmniejsza chorobowość i śmiertelność u leczonych dializą 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. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych obejmująca dużą liczbę pacjentów (>4000) z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą chorobą nerek przemawia za stosowaniem karwedylolu u pacjentów z dysfunkcją lewej komory z lub bez objawowej niewydolności serca, w celu zmniejszenia całkowitej śmiertelności oraz częstości występowania zdarzeń związanych z niewydolnością serca.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia serca

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

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 tego schorzenia, 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 doustnym podaniu kapsułki 25 mg u zdrowych ochotników karwedylol szybko się wchłania osiągając maksymalne stężenie w osoczu $C_{\max}$ 21 mg/l po około 1,5 godz. ($t_{\max}$). Wartości $C_{\max}$ są liniowo zależne od dawki. Po podaniu doustnym karwedylol ulega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia, który sprawia, że bezwzględna biodostępność u zdrowych mężczyzn wynosi 25%. Karwedylol jest racematem a enancjomer S(-) wydaje się być metabolizowany szybciej niż enancjomer R(+), wykazując bezwzględną biodostępność po podaniu doustnym 15%, w porównaniu z

31% dla enancjomeru R(+). Maksymalne stężenie R-karwedylolu w osoczu jest około 2 razy większe niż maksymalne stężenie S-karwedylolu.

Badania *in vitro* wykazały, że karwedylol jest substratem transportera wypływu, glikoproteiny P. Rolę glikoproteiny P w usuwaniu karwedylolu potwierdzono również *in vivo* u osób zdrowych.

Stwierdza się liniową zależność pomiędzy dawką karwedylolu a jego stężeniem w surowicy. Spożywanie pokarmów nie wpływa na biodostępność, czas pozostawania w organizmie ani maksymalne stężenie w surowicy, choć czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w surowicy wydłuża się.

Dystrybucja

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

Metabolizm

U ludzi karwedylol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie poprzez utlenianie i sprzęganie, z powstaniem różnych metabolitów eliminowanych głównie z żółcią.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono jelitowo-wątrobowe krążenie substancji macierzystej.

W wyniku demetylacji i hydroksylacji pierścienia fenolowego powstają 3 metabolity wykazujące zdolność blokowania receptorów beta-adrenergicznych.

Badania farmakokinetyczne u ludzi wykazały, że utlenianie karwedylolu jest stereoselektywne. Wyniki badania *in vitro* wskazują, że w procesach utleniania i hydroksylacji uczestniczą różne izoenzymy cytochromu P450, w tym CYP2D6, CYP3A4 i CYP2E1, CYP2C9, a także CYP1A2.

Badania u osób zdrowych i u pacjentów wykazały, że enancjomer R jest metabolizowany głównie przez CYP2D6, natomiast enancjomer S jest metabolizowany głównie przez CYP2D6 i CYP2C9.

Polimorfizm genetyczny

Wyniki klinicznych badań farmakokinetycznych u osób zdrowych wykazały, że CYP2D6 odgrywa ważną rolę w metabolizmie R- i S-enancjomeru karwedylolu. W związku z tym stężenia R- i S-enancjomerów karwedylolu zwiększają się u osób wolno metabolizujących przy udziale CYP2D6. Znaczenie genotypu CYP2D6 dla farmakokinetyki R- i S-karwedylolu zostało potwierdzone w populacyjnych badaniach farmakokinetycznych, natomiast inne badania nie potwierdziły tej obserwacji. Uznano, że polimorfizm genetyczny CYP2D6 może mieć ograniczoną 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.

Eliminacja

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 50 mg karwedylolu około 60% dawki wydziela się do żółci i jest usuwane z kałem w postaci metabolitów w ciągu 11 dni. Po pojedynczej dawce doustnej jedynie 16% dawki wydalą się z moczem w postaci karwedylolu lub jego metabolitów. Wydalanie nerkowe niezmienionego leku stanowi mniej niż 2%. Po wlewie dożylnym dawki 12,5 mg u zdrowych ochotników osoczowy klirens karwedylolu osiąga około 600 ml/min a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2,5 godz. Okres półtrwania w fazie eliminacji kapsułki 50 mg u tych samych osób wynosił 6,5 godz., odpowiadając okresowi półtrwania kapsułki w fazie wchłaniania. Po podaniu doustnym całkowity klirens z organizmu S-enancjomeru karwedylolu jest 2 razy większy niż R-enancjomeru karwedylolu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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 enancjospetyczną kinetyką i dynamiką, wiązaniem białek i zaangażowaniem aktywnych metabolitów, jak opisano powyżej.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Wiek nie ma istotnego statystycznie wpływu na farmakokinetykę karwedylolu u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Dzieci i młodzież: Badania u pacjentów w wieku dziecięcym wykazały, że klirens zależny od masy ciała jest istotnie większy u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi.

Zaburzenia czynności wątroby: W badaniu, w którym karwedylol stosowano u pacjentów z marskością wątroby, biodostępność leku była czterokrotnie większa, a maksymalne stężenie w osoczu pięciokrotnie większe niż u osób zdrowych (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek istotna kumulacja jest mało prawdopodobna, ponieważ karwedylol jest wydany głównie w kale. U chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności modyfikowania dawkowania karwedylolu (patrz punkt 4.2).

Pole pod krzywą (AUC), okres półtrwania w fazie eliminacji i maksymalne stężenie w osoczu nie zmieniają się istotnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ani u pacjentów z niewydolnością nerek. Wydalanie leku przez nerki w postaci niezmienionej jest zmniejszone u chorych z niewydolnością nerek, jednak zmiany dotyczące parametrów farmakokinetycznych są umiarkowane. Karwedylol nie jest usuwany w czasie dializy, ponieważ nie przechodzi przez błonę dializacyjną, prawdopodobnie z powodu silnego wiązania z białkami osocza (patrz punkt 4.2).

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Rakotwórczość

W badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach i myszach, przy dawkach odpowiednio do 75 mg/kg/dobę i 200 mg/kg/dobę (38 do 100-krotności maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi[MRHD]), karwedylol nie wykazywał działania rakotwórczego.

Mutagenność

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

Płodność

Podawanie karwedylolu dorosłym samicom szczurów w dawkach toksycznych (≥ 200 mg/kg

(≥ 100 -krotność MRHD) skutkowało zaburzeniem płodności (osłabienie aktywności reprodukcyjnej, mniej ciałek żółtych i zaburzenie zagnieżdżenia zarodka).

Teratogenność

Nie ma dowodów z badań na zwierzętach, że karwedylol ma jakiegokolwiek działanie teratogenne. Dawki > 60 mg/kg (> 30 -krotność MRHD) powodowały opóźnienia w fizycznym wzroście/ rozwoju potomstwa. Wystąpiła embriotoksyczność (zwiększona liczba zgonów po implantacji), ale nie stwierdzono wad rozwojowych u szczurów i królików przy dawkach odpowiednio 200 mg/kg i 75 mg/kg (38 do 100 razy MRHD).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Vivacor, 6,25 mg, tabletki:
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

Vivacor, 12,5 mg, 25 mg, tabletki:

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Vivacor, 6,25 mg, tabletki:
Blister OPA/Al/PVC/Al w tekturowym pudełku.

Vivacor, 12,5 mg, 25 mg, tabletki:
Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 30 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PROTERAPIA Spółka z o.o.
ul. Komitetu Obrony Robotników 45 D
02-146 Warszawa

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

Pozwolenie nr 7898, 7899, 7900

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.09.1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

Vivacor, 6,25 mg: 13.01.2014

Vivacor, 12,5 mg, 25 mg: 13.01.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO