CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carvedilol-ratiopharm, 6,25 mg, tabletki
Carvedilol-ratiopharm, 12,5 mg, tabletki
Carvedilol-ratiopharm, 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 89 mg, 86 lub 171 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki 6,25 mg: białe, obustronnie wypukłe tabletki w kształcie kapsułki z wytłoczonym "C", z linią podziału i oznaczeniem "2" na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.
Tabletki 12,5 mg: białe, obustronnie wypukłe tabletki w kształcie kapsułki z wytłoczonym "C" , z linią podziału i oznaczeniem "3" na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.
Tabletki 25 mg: białe, obustronnie wypukłe tabletki w kształcie kapsułki z wytłoczonym "C", z linią podziału i oznaczeniem "4" na jednej stronie i gładkie 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 wspomagające umiarkowanej do ciężkiej stabilnej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dostępne są tabletki produktu leczniczego Carvedilol-ratiopharm o mocy 6,25 mg, 12,5 mg i 25 mg.

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze samoistne

Karwedylol może być stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, zwłaszcza z tiazydowymi lekami moczopędnymi. Zaleca się dawkowanie raz na dobę, jednak zalecana maksymalna dawka pojedyncza wynosi 25 mg, a zalecana maksymalna dawka dobowa 50 mg.

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie leczenie kontynuuje się stosując dawkę 25 mg na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększać stopniowo w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej.

Pacjenci w podeszłym wieku
Zalecana dawka początkowa w przypadku nadciśnienia tętniczego wynosi 12,5 mg raz na dobę, dawka ta może być także wystarczająca w dalszym leczeniu. Jeżeli jednak podczas stosowania takiej dawki nie wystąpiła oczekiwana reakcja kliniczna, dawkę można zwiększać stopniowo w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej.

Przewlekła stabilna dławica piersiowa

Dorośli
Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez dwa dni. Następnie leczenie kontynuuje się stosując dawkę 25 mg dwa razy na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększać stopniowo w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej. Zalecana maksymalna dawka dobowa wynosi 100 mg w dawkach podzielonych (dwa razy na dobę).

Pacjenci w podeszłym wieku
Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez dwa dni. Następnie leczenie kontynuuje się stosując dawkę 25 mg dwa razy na dobę, co odpowiada maksymalnej zalecanej dawce dobowej.

Niewydolność serca

Leczenie umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca jako uzupełnienie standardowego leczenia podstawowego, na które składa się stosowanie leków moczopędnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), glikozydów naparstnicy i (lub) leków rozszerzających naczynia krwionośne. Stan kliniczny pacjenta powinien być stabilny (bez zmian klasy NYHA lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca), a leczenie podstawowe nie może być zmieniane przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem podawania karwedylolu. Dodatkowo, pacjent powinien mieć zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory, częstość akcji serca większą niż 50 uderzeń na minutę i skurczowe ciśnienie tętnicze większe niż 85 mm Hg (patrz punkt 4.3).

Dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. Jeżeli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, można ją zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej, najpierw do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę, następnie do 12,5 mg dwa razy na dobę i ostatecznie do 25 mg dwa razy na dobę. Zaleca się zwiększanie dawki do największej dawki tolerowanej przez pacjenta.

Zalecana dawka maksymalna wynosi 25 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 85 kg oraz 50 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała większej niż 85 kg, z wyłączeniem pacjentów z ciężką niewydolnością serca. Zwiększenie dawki do 50 mg dwa razy na dobę należy przeprowadzać ostrożnie pod ścisłym nadzorem lekarza.

Przemijające nasilenie objawów niewydolności serca może występować na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki, zwłaszcza u pacjentów z ciężką niewydolnością serca i (lub) leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych. Nie wymaga to zwykle przerwania leczenia, nie należy jednak zwiększać dawki. Pacjenci powinni pozostawać pod obserwacją lekarza i (lub) lekarza kardiologa po rozpoczęciu leczenia lub podczas zwiększania dawki. Przed każdym zwiększeniem dawki należy zbadać pacjenta, aby wykluczyć ewentualne objawy nasilenia niewydolności serca lub nadmiernego rozszerzenia naczyń krwionośnych (należy ocenić m.in. czynność nerek, masę ciała, ciśnienie tętnicze, częstość i miarowość akcji serca). W przypadku nasilenia niewydolności serca lub zatrzymania płynów należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego, natomiast do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta nie należy zwiększać dawki karwedylolu. Jeżeli wystąpi bradykardia lub w przypadku wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, należy najpierw oznaczyć

stężenie digoksyny. Czasami może być konieczne zmniejszenie dawki karwedylolu lub czasowe przerwanie leczenia. Jednak nawet w tych przypadkach często można później z powodzeniem kontynuować zwiększanie dawki karwedylolu.

Jeżeli upłynęły ponad dwa tygodnie od odstawienia karwedylolu, leczenie należy ponownie rozpocząć od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę i zwiększać ją stopniowo zgodnie z zaleceniami przedstawionymi powyżej.

Zaburzenia czynności nerek
Dawkę należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta, ale na podstawie parametrów farmakokinetycznych nie stwierdzono konieczności dostosowania dawkowania karwedylolu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
Karwedylol jest przeciwwskazany u pacjentów z klinicznie jawnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 5.2).
U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby konieczne może być dostosowanie dawkowania.

Dzieci i młodzież
Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności karwedylolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.. W związku z tym nie zaleca się stosowania karwedylolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działanie karwedylolu i powinni być szczególnie starannie monitorowani.

Podobnie jak w przypadku innych β-adrenolityków, karwedylol należy odstawiać stopniowo, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (patrz punkt 4.4).

Sposób stosowania
Produkt leczniczy nie musi być przyjmowany podczas posiłku. Zaleca się jednak, aby pacjenci z niewydolnością serca przyjmowali karwedylol podczas posiłku, żeby spowolnić wchłanianie i zmniejszyć ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancją pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niestabilna i (lub) niewyrównana niewydolność serca
- Objawiające się klinicznie zaburzenia czynności wątroby.
- Kwasica metaboliczna.
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego i trzeciego stopnia (u pacjentów bez wszczepionego stymulatora serca).
- Ciężka bradykardia (poniżej 50 skurczów serca na minutę).
- Zespół chorej zatoki (w tym blok zatokowo-przedsionkowy).
- Ciężkie niedociśnienie (skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 85 mm Hg).
- Wstrząs kardiogenny.
- Astma oskrzelowa lub inne choroby układu oddechowego z komponentą bronchospastyczną (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc).
- Ostra zatorowość płucna.
- Dławica Printzmetala.
- Serce płucne.
- Nieleczony guz chromochłonny.
- Jednoczesne leczenie inhibitorami MAO (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B)

- Jednoczesne leczenie dożylnym werapamilem, diltiazemem lub innymi lekami przeciwarytmicznymi
- Karmienie piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przewlekła zastoinowa niewydolność serca

Ogólną zasadą jest, że karwedylol należy zawsze podawać jako dodatek do istniejącego standardowego leczenia niewydolności serca, tj. leków moczopędnych, glikozydów naparstnicy, inhibitorów ACE i (lub) innych leków rozszerzających naczynia. Leczenie karwedylolem może rozpocząć lekarz z doświadczeniem w kardiologii tylko wtedy, gdy stan pacjenta podczas konwencjonalnego podstawowego leczenia niewydolności serca jest stabilny, tj. dawka istniejącego standardowego leczenia musi być stała przez co najmniej cztery tygodnie przed rozpoczęciem leczenia karwedylolem.

W szczególności u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (NYHA ≥ III) lub niedoborem soli i (lub) płynów (np. podczas stosowania dużych dawek leków moczopędnych) oraz u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 70 lat) lub pacjentów z niskim wyjściowym ciśnieniem tętniczym (np. skurczowym < 100 mmHg) może wystąpić znaczny spadek ciśnienia tętniczego już po przyjęciu pierwszej dawki karwedylolu lub po jej zwiększeniu. W związku z tym pacjenci ci wymagają nadzoru lekarskiego przez 2 godziny po podaniu pierwszej dawki karwedilolu i podczas zwiększania dawki, aby uniknąć niekontrolowanych reakcji hipotensyjnych.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, podczas zwiększania dawki karwedylolu może wystąpić nasilenie objawów niewydolności serca lub zatrzymanie płynów. W przypadku wystąpienia takich objawów należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego, a dawka karwedylolu nie powinna być zwiększana do czasu przywrócenia stabilnego stanu klinicznego pacjenta. Sporadycznie, konieczne może okazać się zmniejszenie dawki karwedylolu lub, w rzadkich przypadkach, czasowe odstawienie produktu. Epizody takie nie wykluczają możliwości pomyślnego zwiększania dawki karwedylolu w przyszłości.
Należy zachować ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy ponieważ oba leki wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Czynność nerek w przewlekłej zastoinowej niewydolności serca
U pacjentów z przewlekłą zastoinową niewydolnością serca i niskim ciśnieniem krwi (skurczowe ciśnienie tętnicze niższe niż 100 mm Hg), chorobą niedokrwienną serca, rozsianymi zmianami naczyniowymi i (lub) współistniejącą niewydolnością nerek, leczonych karwedylolem obserwowano przemijające pogorszenie czynności nerek. W związku z tym u pacjentów z tymi czynnikami ryzyka należy często monitorować czynność nerek podczas dostosowywania dawki karwedylolu. W przypadku pogorszenia się czynności nerek należy zmniejszyć dawkę karwedylolu lub przerwać podawanie leku.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego
Przed rozpoczęciem leczenia karwedylolem, konieczna jest stabilizacja stanu klinicznego pacjenta oraz podawanie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) przez co najmniej 48 godzin wcześniej, przy czym dawka inhibitora musi zostać ustalona na co najmniej 24 godziny przed podaniem karwedylolu. Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, ponieważ dostępne jest jedynie ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania karwedylolu w tej chorobie.

Nadciśnienie tętnicze
W nadciśnieniu pierwotnym karwedylol można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, zwłaszcza tiazydowymi lekami moczopędnymi. Jeżeli (wstępne) leczenie lekiem moczopędnym jest już w toku, zaleca się, aby w miarę możliwości na krótko je zawiesić przed rozpoczęciem leczenia karwedylolem, aby zapobiec nadmiernemu spadkowi ciśnienia krwi.

Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne, karwedylolu nie należy podawać pacjentom z niestabilnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym, stanami całkowitego bloku odnogi pęczka Hisa, tendencją do spadków ciśnienia krwi przy zmianie pozycji (ortostaza), ostrą zapalną chorobą serca, zmianami w zastawkach serca lub drogach odpływu serca z objawami hemodynamicznymi, schyłkowymi zaburzeniami perfuzji tętnic obwodowych lub jednoczesnym leczeniem z zastosowaniem antagonistów receptora α1 lub α2.

Jeżeli w uzasadnionych i wyjątkowych przypadkach jednocześnie stosuje się karwedilol i klonidynę, odstawienie klonidyny należy wprowadzać stopniowo, jeśli leczenie karwedylolem zakończono kilka dni wcześniej.

Blok serca pierwszego stopnia
Ze względu na ujemny efekt dromotropowy, należy zachować ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)
U pacjentów ze skłonnością do skurczu oskrzeli może wystąpić zespół zaburzeń oddechowych w wyniku potencjalnego zwiększenia oporu dróg oddechowych. Dlatego też pacjentów z chorobami układu oddechowego z komponentą bronchospastyczną nie wolno leczyć karwedylolem (patrz punkt 4.3).

Cukrzyca
Zaleca się ostrożność podczas stosowania karwedylolu u chorych na cukrzycę, ponieważ karwedylol może maskować lub zmniejszać wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii. W związku z tym u tych pacjentów należy regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi na początku leczenia oraz po zmianie dawki karwedylolu. Konieczne może być również odpowiednie dostosowanie terapii przeciwcukrzycowej (patrz punkt 4.5)..
Zwłaszcza w przypadku ścisłego postu konieczne jest dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi przez lekarza.
Antagoniści receptorów β mogą zwiększać insulinooporność i maskować objawy hipoglikemii. Jednak liczne badania wykazały, że β-adrenolityki rozszerzające naczynia krwionośne, takie jak karwedylol, korzystniej wpływają na profil glukozy i lipidów.

Choroby naczyń obwodowych
Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami naczyń obwodowych, ponieważ leki β-adrenolityczne mogą wywoływać lub nasilać objawy niewydolności tętniczej.

Zespół Raynauda
Zaleca się ostrożność podczas podawania karwedylolu pacjentom z zaburzeniami krążenia obwodowego (np. zespołem Raynauda), ponieważ może on spowodować zaostrzenie objawów.

Nadczynność tarczycy
Karwedylol może maskować objawy nadczynności tarczycy.

Znieczulenie i duże zabiegi chirurgiczne
Należy zachować ostrożność u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, ze względu na synergistyczny, ujemny efekt inotropowy karwedylolu i leków znieczulających.

Bradykardia
Karwedylol może wywoływać bradykardię. Jeśli tętno pacjenta zmniejszy się poniżej 55 uderzeń na minutę, należy zmniejszyć dawkowanie karwedylolu.

Nadwrażliwość
Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania karwedylolu u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz u pacjentów w trakcie leczenia odczulającego, ponieważ β-adrenolityki mogą zarówno zwiększać wrażliwość na alergeny jak i ciężkość reakcji anafilaktycznych.

Ciężkie reakcje skórne
Podczas leczenia karwedylolem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) i zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) (patrz także punkt 4.8). Należy trwale przerwać stosowanie karwedylolu u pacjentów, u których wystąpią ciężkie reakcje skórne, które można prawdopodobnie przypisać karwedylolowi.

Łuszczyca
U pacjentów z łuszczycą w wywiadzie leki ß-adrenolityczne można stosować wyłącznie po rozważeniu stosunku ryzyka i spodziewanych korzyści.

Stosowanie w skojarzeniu z antagonistami kanałów wapniowych
W przypadku pacjentów leczonych jednocześnie karwedylolem i antagonistami kanałów wapniowych typu dilitiazemu i werapamilu oraz innymi lekami przeciwarytmicznymi (ze szczególnym uwzględnieniem amiodaronu), konieczne jest ścisłe monitorowanie zapisu EKG i ciśnienia tętniczego.

Guz chromochłonny nadnerczy
U pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy, przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek β-adrenolitykiem musi być wdrożone podawanie leku α-adrenolitycznego. Chociaż karwedylol wykazuje zarówno β-adrenolityczne jak i α-adrenolityczne właściwości farmakologiczne, brak doświadczenia w podawaniu karwedylolu pacjentom z tym schorzeniem. W związku z tym należy zachować ostrożność podając karwedylol pacjentom, u których podejrzewa się występowanie guza chromochłonnego nadnerczy.

Dławica Prinzmetala
Nieselektywne leki β-adrenolityczne mogą wywoływać bóle w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala. Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu karwedylolu u tych pacjentów, choć możliwe jest, że działanie α-adrenolityczne karwedylolu zapobiegnie występowaniu takich objawów. Karwedylol jest przeciwwskazany u pacjentów z potwierdzoną dławicą Prinzmetala (patrz punkt 4.3). Zaleca się ostrożność podczas podawania karwedylolu pacjentom, u których zachodzi podejrzenie występowania dławicy piersiowej Prinzmetala.

Soczewki kontaktowe
Pacjentów noszących soczewki kontaktowe należy uprzedzić o możliwości zmniejszonego wydzielania łez.

Zespół z odstawienia
Leczenia karwedylolem nie należy przerywać nagle, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Karwedylol należy odstawiać stopniowo (w ciągu 2 tygodni).

Pacjenci w podeszłym wieku
Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na karwedylol i należy ich uważniej monitorować.
Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, karwedylol należy odstawiać stopniowo, zwłaszcza u pacjentów z chorobą wieńcową.

<u>Substancje pomocnicze</u>

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub brakiem laktazy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Karwedylol jest substratem a także inhibitorem glikoproteiny P. Dlatego biodostępność leków transportowanych przez glikoproteinę P może być zwiększona podczas jednoczesnego podawania karwedylolu. Ponadto, biodostępność karwedylolu może być modyfikowana przez induktory lub inhibitory glikoproteiny P.

Inhibitory oraz induktory CYP2D6 i CYP2C9 mogą modyfikować stereoselektywnie układowy i (lub) ogólnoustrojowy metabolizm karwedylolu, co prowadzi do zwiększenia lub zmniejszenia stężenia R- i S-karwedylolu. Należy ściśle monitorować pacjentów stosujących leki indukujące (np. ryfampicyna, karbamazepina i barbiturany) lub hamujące (np. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna, cynakalcet, bupropion, amiodaron lub flukonazol) enzymy cytochromu (CYP) podczas jednoczesnego przyjmowania karwedylolu, ponieważ leki indukujące enzymy mogą zmniejszać, a leki hamujące enzymy zwiększać stężenia karwedylolu w surowicy. Niektóre przykłady obserwowane u pacjentów lub u osób zdrowych są wymienione poniżej, ale lista nie jest wyczerpująca.

Glikozydy nasercowe: U pacjentów z nadciśnieniem otrzymujących leczenie skojarzone karwedylolem i digoksyną lub digitoksyną opisywano zwiększenie stężenia digoksyny do 20%, a digitoksyny o około 13%. Zarówno digoksyna, jak i karwedylol wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Podczas rozpoczynania, przerywania leczenia lub dostosowywania dawki karwedylolu zaleca się zwiększoną kontrolę stężenia digoksyny w osoczu (patrz punkt 4.4).

Ryfampicyna: W badaniu z udziałem 12 zdrowych ochotników, podanie ryfampicyny powodowało zmniejszenie stężenia karwedylolu w osoczu o około 60%, najprawdopodobniej w wyniku indukcji glikoproteiny P, co prowadziło do zmniejszenia wchłaniania jelitowego karwedylolu.

Cyklosporyna i takrolimus: Dwa badania z udziałem pacjentów po przeszczepieniu nerki i serca, przyjmujących doustnie cyklosporynę, wykazały zwiększenie stężenia cyklosporyny po rozpoczęciu leczenia karwedylolem. U około 30% pacjentów, dawka cyklosporyny musiała być zmniejszona w celu utrzymania stężenia cyklosporyny w zakresie stężeń terapeutycznych, podczas gdy u pozostałych pacjentów nie było konieczne dostosowanie dawki cyklosporyny. Dawka cyklosporyny była u tych pacjentów zmniejszona średnio o około 20%. Z powodu znacznych różnic osobniczych odnośnie konieczności dostosowania dawki, zaleca się dokładną kontrolę stężenia cyklosporyny po rozpoczęciu leczenia karwedylolem i ewentualne dostosowanie dawki cyklosporyny.
W przypadku cyklosporyny podawanej dożylnie nie należy spodziewać się interakcji z karwedylolem. Ponadto istnieją przesłanki wskazujące, że CYP3A4 bierze udział w metabolizmie karwedylolu. Ponieważ takrolimus jest substratem glikoproteiny P i CYP3A4, karwedylol może również wpływać na jego farmakokinetykę ze względu na te mechanizmy interakcji.

Amiodaron: U pacjentów z niewydolnością serca, amiodaron zmniejsza klirens S-karwedylolu, prawdopodobnie przez hamowanie CYP2C9. Średnie stężenie R-karwedylolu w osoczu nie uległo zmianie. W związku z tym istnieje potencjalne ryzyko nasilenia β-blokady, spowodowane przez zwiększenie stężenia S-karwedylolu w osoczu.

Fluoksetyna: W randomizowanym krzyżowym badaniu z udziałem 10 pacjentów z niewydolnością serca, jednoczesne stosowanie fluoksetyny, silnego inhibitora CYP2D6, powodowało stereoselektywne zahamowanie metabolizmu karwedylolu, z 77% zwiększeniem średniego AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu) enancjomeru R (+). Jednakże, nie

odnotowano różnic odnośnie działań niepożądanych, ciśnienia tętniczego lub częstości pracy serca pomiędzy badanymi grupami.

Alkohol: Jednoczesne spożycie alkoholu może wpływać na przeciwnadciśnieniowe działanie karwedylolu i powodować różne działania niepożądane. Wykazano, że spożycie alkoholu powoduje ostre działanie hipotensyjne, które może nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie karwedylolu. Ponieważ karwedylol jest słabo rozpuszczalny w wodzie, ale łatwo rozpuszcza się w etanolu, obecność alkoholu może wpływać na szybkość i (lub) stopień wchłaniania karwedylolu w jelitach poprzez zwiększenie jego rozpuszczalności. Wykazano również, że karwedylol jest częściowo metabolizowany przez CYP2E1 - enzym, o którym wiadomo, jest zarówno indukowany, jak i hamowany przez alkohol.

Sok grejpfrutowy: Spożycie pojedynczej dawki 300 ml soku grejpfrutowego doprowadziło do 1,2-krotnego zwiększenia AUC karwedylolu w porównaniu z wodą. Chociaż znaczenie kliniczne tej obserwacji jest niejasne, zaleca się, aby pacjenci unikali jednoczesnego spożywania soku grejpfrutowego przynajmniej do czasu uzyskania stabilnej zależności dawka-skutek.

Interakcje farmakodynamiczne

Insulina lub doustne leki przeciwcukrzycowe: Leki o właściwościach blokujących receptory beta-adrenergiczne mogą nasilać działanie zmniejszające stężenie cukru insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Objawy hipoglikemii mogą być maskowane lub osłabiane (zwłaszcza tachykardia). Dlatego u pacjentów przyjmujących insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe należy regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Leki zmniejszające stężenie amin katecholowych: Pacjentów przyjmujących jednocześnie lek o właściwościach blokujących receptory beta-adrenergiczne i lek zmniejszający stężenie katecholamin (np. rezerpina, guanetydyna, metylodopa, guanfacyna i inhibitory monoaminooksydazy) należy obserwować, czy nie wystąpi u nich niedociśnienie i (lub) ciężka bradykardia.

Digoksyna: Jednoczesne podawanie beta-adrenolityków i digoksyny może dodatkowo wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Antagoniści kanałów wapniowych typu werapamilu lub diltiazemu, amiodaron lub inne leki przeciwarytmiczne: Jednoczesnego podawanie z karwedylolem może zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia skojarzonego karwedylolem i zarówno lekami przeciwarytmicznymi klasy I, jak i amiodaronem (podawanym doustnie), należy ściśle monitorować pacjenta. U pacjentów leczonych amiodaronem opisywano występowanie bradykardii, zatrzymania czynności serca i migotania komór krótko po rozpoczęciu leczenia β-adrenolitykami. Podczas jednoczesnego stosowania produktów przeciwarytmicznych klasy Ia i Ic podawanych dożylnie, istnieje ryzyko niewydolności serca. Jeśli karwedylol musi być stosowany w skojarzeniu z antagonistami wapnia typu werapamilu lub diltiazemu, amiodaronem lub innymi lekami przeciwarytmicznymi, podobnie jak inne leki o właściwościach β-adrenolitycznych, zaleca się kontrolę ciśnienia krwi, częstości akcji serca i rytmu serca (EKG) (patrz także punkt 4.4).

Klonidyna: Jednoczesne podawanie klonidyny z lekami o właściwościach blokujących receptory beta-adrenergiczne, może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe i zwalniające czynność serca. Jeżeli planuje się zakończenie leczenia β-adrenolitykami i klonidyną, jako pierwszy należy odstawić β-adrenolityk, a następnie w ciągu kilku dni klonidynę, stopniowo zmniejszając jej dawkę.

Azotany: Nasilenie działania hipotensyjnego.

Leki przeciwnadciśnieniowe: Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, karwedylol może nasilać działanie innych, jednocześnie stosowanych produktów przeciwnadciśnieniowych (np. antagonistów receptora α1-adrenergicznego) lub produktów

powodujących niedociśnienie tętnicze zgodnie z profilem działań niepożądanych, takich jak: barbiturany, fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki rozszerzające naczynia krwionośne i alkohol.

Leki znieczulające: Podczas znieczulenia ogólnego należy monitorować parametry życiowe z powodu możliwego synergicznego działania inotropowego ujemnego i hipotensyjnego karwedylolu i leków znieczulających (patrz punkt 4.4).

NLPZ, estrogeny i kortykosteroidy: Działanie przeciwnadciśnieniowe karwedylolu jest osłabione z powodu zatrzymania wody i sodu.

Sympatykomimetyki o działaniu α- i β-adrenomimetycznym: Ryzyko nadciśnienia i nasilonej bradykardii.

Leki beta-adrenomimetyczne rozszerzające oskrzela: Niewybiórcze beta-adrenolityki osłabiają działanie rozszerzające oskrzela leków beta-adrenomimetycznych rozszerzających oskrzela. Zaleca się monitorowanie pacjentów.

Ergotamina: Nasilone działania naczyniozwężające.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe: Nasilenie bloku nerwowo-mięśniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak odpowiedniego doświadczenia klinicznego w stosowaniu karwedylolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

β-adrenolityki zmniejszają przepływ łożyskowy, co może być przyczyną wewnątrzmacicznej śmierci płodu, porodów niewczesnych i przedwczesnych. Ponadto u płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (szczególnie hipoglikemia i bradykardia). U noworodka istnieje także zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań krążeniowo-oddechowych w okresie poporodowym.

Karwedylolu nie należy zatem stosować w ciąży, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Leczenie β-adrenolitykami należy przerwać na 72-48 godzin przed spodziewanym porodem. Jeśli nie jest to możliwe, noworodka należy monitorować przez pierwsze 48-72 godziny życia.

Karmienie piersią
Badania na zwierzętach w okresie laktacji wykazały, że karwedylol i (lub) jego metabolity przenikają do mleka szczurów. Nie badano przenikania karwedylolu do mleka ludzkiego. Karwedylol jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią. Dlatego w przypadku leczenia karwedylolem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność
Badania na zwierzętach wykazały zaburzenia płodności samic po leczeniu karwedylolem (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu karwedylolu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

Ze względu na zróżnicowane reakcje indywidualne (np. zawroty głowy, uczucie zmęczenia), zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych, obsługiwania maszyn oraz pracy bez zabezpieczenia przed upadkiem może być zaburzona. Dotyczy to w szczególności początku leczenia, okresu po zwiększeniu dawki lub zmianie leków oraz jednoczesnego spożycia alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

(a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Częstość występowania działań niepożądanych nie jest zależna od dawki, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia, bradykardii oraz zaostrzenia niewydolności serca.
(b) Zestawiona lista działań niepożądanych
Ryzyko wystąpienia większości działań niepożądanych związanych z karwedylolem jest podobne dla wszystkich wskazań.
Wyjątki opisane są w podpunkcie (c).

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano następująco:
bardzo często (≥ 1/10),
często (≥ 1/100 do < 1/10),
niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100),
rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
bardzo rzadko (< 1/10 000),
nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość		Małopłytko-wość	Leukopenia	
Zaburzenia układu immunologiczne-go					Nadwrażli-wość (reakcje alergiczne)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększona masa ciała, hipercholestero-lemia, pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia, hipoglikemia) u pacjentów z cukrzycą				

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana
Zaburzenia psychiczne		Depresja, obniżenie nastroju	Zaburzenie snu, splątanie, koszmary, omamy		Psychoza	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy	Stan przedomdleniowy, omdlenie	Parestezja			
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia, zmniejszone wydzielanie łez (zespół suchego oka), podrażnienie oka				
Zaburzenia serca	Niewydol-ność serca	Bradykardia, hiperwolemia, zatrzymanie płynów	Blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa			
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnie-nie tętnicze	Niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia krążenia obwodowego (ziębnięcie kończyn, choroba naczyń obwodowych, zaostrzenie chromania przestankowego i objaw Raynauda)				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność, obrzęk płuc, astma u predyspo-nowanych pacjentów		Niedrożność nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha	Zaparcie	Suchość błony śluzowej jamy ustnej		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginia-nowej (AspAT) oraz gamma-glutamylo-transferazy (GGT) w surowicy krwi	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiany skórne o typie łuszczycy lub liszaja płaskiego i nadmierna potliwość)		Ciężkie reakcje niepożądane dotyczące skóry (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)	Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból kończyny				

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Niewydolność nerek i zaburzenie czynności nerek u pacjentów z chorobami naczyń krwionośnych i (lub) współistniejącą niewydolnością nerek, zaburzenia oddawania moczu			Nietrzymanie moczu u kobiet	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia wzwodu			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie (uczucie zmęczenia)	Ból, obrzęk				

(c) Opis wybranych działań niepożądanych
Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy i osłabienie są zazwyczaj łagodne i występują częściej na początku leczenia.

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

Niewydolność serca to często obserwowane działanie niepożądane, zarówno u pacjentów z grupy placebo jak i u pacjentów leczonych karwedylolem (odpowiednio 14,5% i 15,4%, w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca po ostrym zawale serca).

Przemijające pogorszenie czynności nerek obserwowano podczas leczenia karwedylolem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, z niskim ciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca, uogólnioną miażdżycą i (lub) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Leki ß-adrenolityczne, mogą powodować ujawnienie utajonej cukrzycy, nasilenie objawów istniejącej cukrzycy oraz pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi.

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

Zatrzymanie zatokowo-przedsionkowe u pacjentów predysponowanych (np. pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z istniejącą wcześniej bradykardią, zaburzeniami czynności węzła zatokowo-przedsionkowego lub blokiem przedsionkowo-komorowym).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL 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
W przypadku przedawkowania może wystąpić ciężkie niedociśnienie, bradykardia, niewydolność serca, wstrząs kardiogenny, zatrzymanie zatokowo-przedsionkowe i zatrzymanie krążenia. Mogą również wystąpić zaburzenia oddychania, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i uogólnione napady drgawkowe.

Postępowanie
Oprócz standardowego leczenia podtrzymującego, należy monitorować parametry czynności życiowych i w razie konieczności doprowadzić do ich wyrównania w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej, a w niektórych przypadkach konieczna może być wentylacja mechaniczna.

Wchłanianie karwedylolu w przewodzie pokarmowym można ograniczyć poprzez płukanie żołądka, podanie węgla aktywnego i zastosowanie środka przeczyszczającego.

Pacjentów należy ułożyć w pozycji leżącej. Leczenie jest następujące:

- w przypadku bradykardii:
  atropina; w przypadku bradykardii opornej na leczenie należy zastosować rozrusznik serca.
- w przypadku niedociśnienia lub wstrząsu:
  wymiana osocza z podaniem sympatykomimetyków, jeśli konieczne

Działanie β-adrenolityczne karwedylolu można zmniejszyć lub nawet mu przeciwdziałać w sposób zależny od dawki poprzez powolne dożylne podawanie sympatykomimetyków dostosowanych do masy ciała, takich jak izoprenalina, dobutamina, orcyprenalina lub adrenalina. Jeśli wymagany jest dodatni efekt inotropowy, można rozważyć podanie inhibitora fosfodiesterazy, takiego jak milrinon. Jeśli to konieczne, można podać glukagon, a następnie ewentualnie ciągły wlew dożylny.

Jeżeli obraz zatrucia wskazuje na rozszerzenie naczyń obwodowych, konieczne jest podanie norfenefryny lub noradrenaliny przy stałym monitorowaniu krążenia.

W przypadku skurczu oskrzeli można podać β-sympatykomimetyki (w aerozolu lub dożylnie, jeśli działanie jest niewystarczające) lub aminofilinę dożylnie w powolnym wstrzyknięciu lub wlewie.

W przypadku wystąpienia drgawek zaleca się powolne dożylne podanie diazepamu lub klonazepamu.

Ważna uwaga:
W przypadku ciężkiego zatrucia z objawami wstrząsu, leczenie należy kontynuować przez wystarczająco długi czas, ponieważ należy spodziewać się wydłużenia okresu półtrwania w fazie eliminacji i redystrybucji karwedylolu z głębszych kompartmentów. Czas trwania leczenia zależy od ciężkości przedawkowania. Leczenie należy kontynuować do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta.

Karwedylol nie jest eliminowany podczas dializy, ponieważ lek, prawdopodobnie ze względu na silne wiązanie się z białkami osocza, nie ulega dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: alfa- i beta-adrenolityki, kod ATC: C07AG02

Mechanizm działania

Karwedylol, racemiczna mieszanina dwóch enancjomerów (R- i S-karwedylolu), jest antagonistą receptorów alfa- i beta-adrenergicznych w terapeutycznym zakresie dawek. Enancjomer S kompetycyjnie i nieselektywnie blokuje receptory beta-adrenergiczne, podczas gdy oba enancjomery mają te same specyficzne właściwości blokowania receptorów alfa1-adrenergicznych. Dlatego wykazuje ujemne działanie chronotropowe, dromotropowe, batmotropowe i inotropowe na serce. 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 łożyskach naczyniowych, takich jak krążenie skórne. Poprzez swoje działanie blokujące receptory beta, karwedylol hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron, zmniejszając w ten sposób uwalnianie reniny i zmniejszając w ten sposób 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 z dodatkowych właściwości wykraczających poza jego działanie blokujące receptory adrenergiczne. Ma silne właściwości przeciwutleniające związane z obydwoma enancjomerami i wychwytuje wolne rodniki tlenowe. W badaniach klinicznych wykazano zmniejszenie stresu oksydacyjnego poprzez pomiar różnych markerów podczas długotrwałego leczenia pacjentów karwedylolem. Ponadto ma działanie antyproliferacyjne na komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych człowieka. Podczas leczenia karwedylolem utrzymuje się prawidłwoy stosunek lipoprotein o dużej gęstości do lipoprotein o małej gęstości (HDL / LDL). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią wykazano pozytywny wpływ na profil lipidowy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Badania kliniczne wykazały następujące wyniki dla karwedylolu:

Nadciśnienie tętnicze
Karwedylol obniża ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem poprzez połączenie blokady β-adrenergicznej i rozszerzenia naczyń za pośrednictwem receptorów alfa1. Działaniu przeciwnadciśnieniowemu nie towarzyszy wzrost całkowitego oporu obwodowego, a obwodowy przepływ krwi zostaje zachowany. Tętno jest umiarkowanie obniżone. Perfuzja nerek i czynność nerek zwykle pozostają niezmienione. Karwedylol utrzymuje objętość wyrzutową i zmniejsza całkowity opór obwodowy.

Karwedylol powoduje zwiększenie stężenia noradrenaliny w osoczu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Choroba niedokrwienna serca
U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca karwedylol działa przeciwniedokrwiennie i przeciwdławicowo, także podczas leczenia długotrwałego. Badania nad ostrym efektem hemodynamicznym wykazały zmniejszenie obciążenia wstępnego komory (ciśnienie w tętnicy płucnej i ciśnienie w kapilarach płucnych) i obciążenia następczego (opór obwodowy).

Przewlekła niewydolność serca
U pacjentów z niedokrwienną lub nie-niedokrwienną przewlekłą niewydolnością serca karwedylol znacząco zmniejszał śmiertelność i częstość hospitalizacji oraz poprawiał objawy i czynność lewej komory. Działanie karwedylolu zależy od dawki.

W zakrojonym na dużą skalę, międzynarodowym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu śmiertelności z podwójnie ślepą próbą (COPERNICUS) 2289 pacjentów z ciężką, stabilną przewlekłą niedokrwienną lub nie-niedokrwienną niewydolnością serca otrzymywało już optymalną standardową terapię (np. leki moczopędne, inhibitory ACE, jeśli konieczne - glikozydy naparstnicy i (lub) leki rozszerzające naczynia krwionośne) zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej karwedylol (1156 pacjentów) lub placebo (1133 pacjentów). Pacjenci mieli dysfunkcję skurczową lewej komory ze średnią frakcją wyrzutową < 20%. Śmiertelność z jakiejkolwiek przyczyny skorygowana do 1 roku wyniosła 12,8% w grupie karwedylolu i była o 35% niższa w porównaniu z grupą placebo wynoszącą 19,7% (p = 0,00013). Przewaga leczenia karwedylolem w aspekcie przeżycia pacjentów była spójna we wszystkich badanych subpopulacjach, takich jak pacjenci wysokiego ryzyka (EF < 20%, częste ponowne hospitalizacje). W grupie leczonej karwedylolem o 41% mniej pacjentów zmarło z powodu nagłej śmierci sercowej niż w grupie placebo (5,3% w porównaniu z 8,9%).

Połączone drugorzędowe punkty końcowe obejmujące śmiertelność lub hospitalizację z powodu niewydolności serca (redukcja o 31%), śmiertelność lub hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych (redukcja o 27%) oraz śmiertelność lub hospitalizację z jakiejkolwiek przyczyny (redukcja o 24%) były znacząco niższe w grupie karwedylolu niż w grupie leczonej placebo ($p \leq 0,00004$ we wszystkich przypadkach).

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych podczas badania była mniejsza w grupie karwedylolu niż w grupie placebo (39% w porównaniu z 45,4%). Uwzględniając fazę zwiększania dawki, niewydolność serca nie uległa pogorszeniu w grupie otrzymującej karwedylol 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 zakres 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 karwedylolem 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 nie jest zatem zalecane z powodu braku 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 Cmax wynoszące 21 µg/l po upływie około 1,5 godziny (tmax). Wartości Cmax pozostają w zależności liniowej od wielkości dawki. Po podaniu doustnym karwedylol podlega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia, co powoduje, że jego bezwzględna dostępność biologiczna u mężczyzn wynosi około 25%. Karwedylol jest mieszaniną racemiczną, a enancjomer S, którego bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi 15%, wydaje się być metabolizowany szybciej niż enancjomer R, którego bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi 31%. Maksymalne stężenie R-enancjomeru karwedylolu w osoczu jest w przybliżeniu dwa razy większe niż S-enancjomeru karwedylolu.

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

U ludzi karwedilol jest prawie całkowicie metabolizowany poprzez utlenianie i sprzęganie w wątrobie do różnych metabolitów, które są wydalane głównie z żółcią. W badaniach na zwierzętach stwierdzono krążenie wątrobowo-jelitowe.

W wyniku demetylacji i hydroksylacji pierścienia fenolowego powstają 3 metabolity wykazujące zdolność blokowania receptorów beta-adrenergicznych. Badania przedkliniczne wykazały, że działanie to jest ok. 13-krotnie silniejsze w przypadku metabolitu 4'-hydroksyfenolowego niż w przypadku karwedylolu. W porównaniu z karwedylolem, 3 aktywne metabolity mają jedynie niewielkie działanie rozszerzające naczynia krwionośne. Stężenia trzech aktywnych metabolitów u ludzi są ok. 10-krotnie mniejsze niż substancja macierzysta. Dwa z hydroksykarbazolowych metabolitów karwedylolu są bardzo silnymi przeciwutleniaczami i wykazują działanie od 30 do 80 razy silniejsze niż karwedylol.

U osób wolno metabolizujących lek może nasilać działanie rozszerzające naczynia krwionośne.

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

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

Polimorfizm genetyczny
Wyniki klinicznych badań farmakokinetycznych z udziałem ludzi wykazują, że CYP2D6 odgrywa istotną rolę w metabolizmie R- i S-enancjomeru karwedylolu. Dlatego u osób z wolnym metabolizmem CYP2D6 stężenia R-enancjomeru i S-enancjomeru ulegają zwiększeniu. Dostępne są niejednoznaczne wyniki badań, dotyczących klinicznego znaczenia tego zjawiska.

Eliminacja

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

Liniowość / nieliniowość

Istnieje liniowa korelacja pomiędzy dawką a maksymalnym stężeniem w osoczu (Cmax).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby
W badaniu, w którym karwedylol stosowano u pacjentów z marskością wątroby, ogólnoustrojowa dostępność (AUC) karwedylolu była 6,8-krotnie wyższa u pacjentów z niewydolnością wątroby niż u osób ze zdrową wątrobą. W związku z tym karwedylol jest przeciwwskazany u pacjentów z klinicznymi objawami zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek
Pole pod krzywą (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 niewielkie.
Podczas długotrwałego leczenia karwedylolem utrzymuje się autoregulacja przepływu krwi przez nerki i filtracja kłębuszkowa. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek, nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

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

Pacjenci z niewydolnością serca
W badaniu przeprowadzonym u 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 związku z niewydolnością serca.

Dzieci i młodzież
Wykazano, że klirens zależny od masy ciała u dzieci i młodzieży jest znacznie większy niż u osób dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku
Wiek nie miał istotnego wpływu na farmakokinetykę karwedylolu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W badaniu z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem nie stwierdzono różnic w profilu działań niepożądanych w porównaniu z młodszymi pacjentami. W innym badaniu, do którego włączono pacjentów w podeszłym wieku z chorobą niedokrwienną serca, nie stwierdzono różnic pod względem zgłaszanych działań niepożądanych w porównaniu z działaniami zgłaszanymi u młodszych pacjentów. Dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Standardowe badania nie wykazały żadnych dowodów na działanie mutagenne lub nowotworowe karwedylolu.

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).
W badaniach embriotoksyczności przeprowadzonych na szczurach i królikach nie stwierdzono działania teratogennego karwedylolu. Jednakże u królików po zastosowaniu dawek mniejszych od dawek toksycznych dla samicy wystąpiły działania toksyczne na embrion/płód oraz zaburzenia płodności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Krospowidon
Powidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister (PVC/PVDC-Aluminium)
6,25 mg: 18 miesięcy
12,5 mg i 25 mg: 2 lata

Blister (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium)
2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister (PVC/PVDC-Aluminium)
6,25 mg:
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30ºC.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
12,5 mg i 25 mg:
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Blister (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium)

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii (PVC/PVDC-Aluminium) lub blistry (OPA/Aluminium/PVCAluminium) zawierające 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 i 105 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Niemcy

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

15864
15865
15866

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

06.08.2009/17.02.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.04.2024 r.