

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Coryol, 6,25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 6,25 mg karwedylolu (*Carvedilolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 72,25 mg laktozy jednowodnej i 5 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Owalne, obustronnie lekko wypukłe, białe tabletki z oznakowaniem S2 po jednej stronie i linią podziału 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 przewlekłej, stabilnej, umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze samoistne

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

Dorośli

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa

Zalecane jest przyjmowanie produktu leczniczego dwa razy na dobę.

Dorośli

Dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez pierwsze dwie doby. Następnie leczenie kontynuuje się z zastosowaniem dawki 25 mg dwa razy na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg, podawana w dawkach podzielonych.

Niewydolność serca

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

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

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

Na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki może wystąpić przejściowe nasilenie objawów niewydolności serca, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca i (lub) otrzymujących duże dawki leków moczopędnych. Nie wymaga to zwykle przerwania leczenia, lecz nie należy zwiększać dawki. Po rozpoczęciu leczenia lub zwiększeniu dawki pacjent powinien pozostawać pod obserwacją lekarza/kardiologa przez dwie godziny. Przed każdym zwiększeniem dawki należy zbadać pacjenta, biorąc pod uwagę możliwe objawy nasilenia niewydolności serca lub objawy nadmiernego rozszerzenia naczyń krwionośnych (np. czynność nerek, masa ciała, ciśnienie krwi, częstość i miarowość akcji serca). Nasilenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów leczy się zwiększając dawkę leku moczopędnego, ale dawki karwedylolu nie należy zwiększać, aż do ustabilizowania stanu pacjenta. W przypadku wystąpienia bradykardii lub wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, należy najpierw oznaczyć stężenie digoksyny. Czasami konieczne może być zmniejszenie dawki karwedylolu lub czasowe przerwanie leczenia. Nawet w takich przypadkach często można pomyślnie kontynuować dostosowywanie dawki karwedylolu.

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

Jeśli karwedylol został odstawiony na okres dłuższy niż dwa tygodnie, leczenie należy ponownie rozpocząć od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę i stopniowo zwiększać dawkę zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dawkę należy określić dla każdego pacjenta indywidualnie, jednak na podstawie właściwości farmakokinetycznych brak dowodów na to, że konieczne jest dostosowanie dawki karwedylolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby

Konieczne może być dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Czas leczenia

Karwedylol jest wskazany do leczenia długotrwałego. Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą chorobą wieńcową, odstawianie karwedylolu powinno odbywać się stopniowo (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niestabilna/niewyrównana niewydolność serca.
- Niewydolność serca klasy IV wg NYHA, wymagająca dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim.
- Obturacyjna choroba płuc.
- Skurcz oskrzeli lub astma oskrzelowa w wywiadzie.
- Klinicznie objawowe zaburzenia czynności wątroby.
- Blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia (chyba że wszczepiono stały stymulator serca).
- Ciężka bradykardia (<50 skurczów na minutę).
- Zespół chorego węzła zatokowego (w tym blok zatokowo-predsionkowy).
- Wstrząs kardiogeny.
- Ciężkie niedociśnienie (ciśnienie skurczowe <85 mmHg).
- Dławica Prinzmetala.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy.
- Kwasica metaboliczna.
- Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych.
- Jednoczesne dożylnie podawanie werapamilu lub diltiazemu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przewlekła zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca podczas zwiększania dawki karwedylolu może wystąpić nasilenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów. Jeśli wystąpią takie objawy, należy zwiększyć dawkę leków moczopędnych, natomiast dawki karwedylolu nie należy zwiększać do momentu uzyskania stanu stabilnego klinicznie. Niekiedy konieczne może być zmniejszenie dawki karwedylolu, a w rzadkich przypadkach - przerwanie jego stosowania. Epizody takie nie wykluczają późniejszego pomyślnego zwiększenia dawki karwedylolu. Karwedylol należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z glikozydami naparstnicy, ponieważ oba leki mogą wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek w zastoinowej niewydolności serca

Przemijające pogorszenie czynności nerek obserwowano w czasie leczenia karwedylem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe <100 mmHg),

chorobą niedokrwinną serca oraz uogólnioną miażdżycą naczyń i (lub) ze współistniejącą niewydolnością nerek.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca oraz z powyższymi czynnikami ryzyka, czynność nerek należy kontrolować podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Coryol. W przypadku pogorszenia czynności nerek leczenie należy przerwać lub zmniejszyć dawkę karwedylolu.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego

Przed rozpoczęciem leczenia karwedylem konieczne jest, aby pacjent był stabilny klinicznie i otrzymywał lek z grupy inhibitorów ACE przez co najmniej 48 godzin, a dawka inhibitora ACE była stała przez ostatnie 24 godziny.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Karwedylol należy stosować z ostrożnością u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc ze skurczem oskrzeli, nieleczonych lekami doustnymi lub wziewnymi, i tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem.

U pacjentów ze skłonnością do występowania reakcji bronchospastycznych, w wyniku możliwego zwiększenia oporu dróg oddechowych, mogą wystąpić zaburzenia oddechowe. Pacjentów należy uważnie monitorować na początku leczenia oraz podczas zwiększania dawki karwedylolu, należy zmniejszyć dawkę karwedylolu w przypadku wystąpienia skurczu oskrzeli.

Cukrzyca

Należy zachować ostrożność podczas podawania karwedylolu pacjentom z cukrzycą, ponieważ może on powodować pogorszenie kontroli stężenia glukozy w krwi, bądź może maskować lub łagodzić wczesne objawy ostrej hipoglikemii. Ogólnie u pacjentów przyjmujących insulinę preferowane są leki inne niż leki beta-adrenolityczne. Dlatego u pacjentów z cukrzycą konieczne jest regularne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Coryol oraz podczas zwiększania jego dawki, a także odpowiednie modyfikowanie leczenia hipoglikemizującego (patrz punkt 4.5). Stężenie glukozy we krwi należy także starannie kontrolować po dłuższych okresach głodzenia.

Choroba naczyń obwodowych i zespół Raynauda

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą naczyń obwodowych i zespołem Raynauda, ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą przyspieszyć lub pogorszyć objawy niewydolności tętniczej.

Nadczynność tarczycy

Karwedylol może maskować objawy tyreotoksykozy.

Bradykardia

Karwedylol może wywołać bradykardię. Jeśli tętno pacjenta stanie się wolniejsze niż 55 skurczów na minutę, dawkę karwedylolu należy zmniejszyć.

Blok serca I°

U pacjentów z blokiem serca I° karwedylol należy stosować ostrożnie ze względu na jego ujemne działanie dromotropowe.

Nadwrażliwość

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

Ciężkie niepożądane reakcje skórne:

Podczas leczenia karwedylem obserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, takich jak toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz zespół Stevensa-

Johnsona (patrz 4.8). Coryol należy na stałe odstawić u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie niepożądane reakcje skórne, które można powiązać ze stosowaniem tego leku.

Łuszczyca

Pacjentom z łuszczycą w wywiadzie związaną z terapią lekami beta-adrenolitycznymi, karwedylol należy podawać wyłącznie po rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Guz chromochłonny

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

Dławica piersiowa Prinzmetala

Leki o niewybiórczym działaniu beta-adrenolitycznym mogą wywołać ból w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową Prinzmetala. Brak doświadczeń klinicznych w zakresie stosowania karwedylolu u tych pacjentów, jednakże działanie alfa-adrenolityczne karwedylolu może zapobiec wystąpieniu tych objawów. Podczas podawania karwedylolu u pacjentów z dławicą piersiową Prinzmetala należy zachować ostrożność.

Soczewki kontaktowe

Pacjentów noszących soczewki kontaktowe należy poinformować o możliwym zmniejszeniu wydzielania łez.

Zespół odstawienny

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

Laktoza

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

Sacharoza

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ karwedylolu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Karwedylol jest zarówno substratem, jak i inhibitorem glikoproteiny P. Dlatego też biodostępność leków transportowanych przez glikoproteinę P może zwiększać się podczas jednoczesnego podawania karwedylolu. Dodatkowo induktory lub inhibitory glikoproteiny P mogą zmieniać biodostępność karwedylolu.

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

Digoksyna: W badaniach z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów z niewydolnością serca wykazano zwiększenie narażenia na digoksynę do 20%. U mężczyzn obserwowano znacznie większe oddziaływanie niż w przypadku kobiet. Dlatego zaleca się kontrolowanie stężenia digoksyny podczas

rozpoczynania leczenia, zwiększania dawki i przerywania leczenia karwedylem (patrz punkt 4.4.). Karwedylol nie wpływa na stężenie digoksyny podawanej dożylnie.

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

Cyklosporyna i takrolimus: W dwóch badaniach z udziałem pacjentów po przeszczepieniu nerki i serca, otrzymujących doustnie cyklosporynę, wykazano zwiększenie stężenia cyklosporyny w osoczu po rozpoczęciu podawania karwedylolu. Jak się wydaje, karwedylol zwiększa narażenie na cyklosporynę podawaną doustnie o około 10 - 20%. W celu utrzymania stężenia leczniczego cyklosporyny konieczne było zmniejszenie dawki cyklosporyny średnio o 10-20%. Mechanizm tej interakcji nie jest dokładnie znany, może przypuszczalnie polegać na hamowaniu przez karwedylol jelitowej glikoproteiny P. Z powodu dużej osobniczej zmienności stężenia cyklosporyny, zaleca się dokładnie kontrolowanie stężenia cyklosporyny po rozpoczęciu leczenia karwedylem oraz odpowiednie dostosowanie dawki cyklosporyny.

Nie przewiduje się interakcji z karwedylem w przypadku dożylnego podania cyklosporyny. Ponadto, istnieją dowody na udział CYP3A4 w metabolizmie karwedylolu. Ponieważ takrolimus jest substratem glikoproteiny P i CYP3A4, karwedylol może również wpływać na jego farmakokinetykę poprzez te mechanizmy interakcji.

Wpływ innych leków na farmakokinetykę karwedylolu

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

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

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

Alkohol: Wykazano, że picie alkoholu ma silne działanie hipotensyjne, które prawdopodobnie powiększa obniżenie ciśnienia krwi spowodowane przez karwedylol. Ponieważ karwedylol jest rozpuszczalny w etanolu, obecność alkoholu może wpływać na szybkość i (lub) stopień wchłaniania karwedylolu. 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 beta-adrenolityczne mogą nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych. Mogą również osłabiać lub maskować objawy hipoglikemii (szczególnie tachykardię). U pacjentów przyjmujących insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe zaleca się systematyczną kontrolę stężenia glukozy we krwi.

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

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

Antagoniści wapnia niebędący pochodnymi dihydropirydyny, amiodaron oraz inne leki przeciwaritmiczne: W skojarzeniu z karwedylem mogą powodować zwiększenie ryzyka zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego podawania karwedylolu i diltiazemu obserwowano pojedyncze przypadki zaburzeń przewodzenia (rzadko prowadzące do zaburzeń hemodynamicznych). Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, jeśli karwedylol jest podawany doustnie z nie-dihydropirydynowymi antagonistami wapnia typu werapamilu lub diltiazemu, z amiodaronem bądź innymi lekami przeciwaritmicznymi, należy monitorować EKG i ciśnienie tętnicze. Krótco po rozpoczęciu leczenia beta-adrenolitykami zgłaszano występowanie bradykardii, zatrzymania czynności serca oraz migotania komór u pacjentów przyjmujących amiodaron. Istnieje ryzyko niewydolności serca w przypadku jednoczesnego dożylnego leczenia lekami przeciwaritmicznymi klasy Ia lub Ic.

Klonidyna: Jednoczesne podawanie klonidyny z lekami o właściwościach beta-adrenolitycznych może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze i zmniejszające częstość akcji serca. W przypadku kończenia leczenia skojarzonego lekami beta-adrenolitycznymi i klonidyną, najpierw należy odstawić beta-adrenolityk. Terapię klonidyną można przerwać kilka dni później, stopniowo zmniejszając dawkę.

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

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

Leki znieczulające: Zaleca się monitorowanie parametrów czynności życiowych podczas znieczulenia, ponieważ karwedylol i leki znieczulające wywierają synergistyczne ujemne działanie inotropowe oraz działanie hipotensyjne (patrz punkt 4.4).

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

Azotany: Nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze.

Ergotamina: Nasilone zwężenie naczyń krwionośnych.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe: Nasilona blokada nerwowo-mięśniowa.

Beta-adrenomimetyki o działaniu rozszerzającym oskrzela: Niekardioselektywne beta-adrenolityki równoważą działanie bronchodylatoryjne beta-adrenomimetyków, rozszerzających oskrzela. Zaleca się dokładną obserwację pacjentów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na rozrodczość. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

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

Nie ma wystarczających doświadczeń klinicznych w stosowaniu karwedylolu u kobiet w ciąży. Karwedylolu nie należy stosować w ciąży, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

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

Płodność

Potencjalny wpływ karwedylolu na płodność pozostaje nieznanym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Z powodu indywidualnych reakcji pacjenta (np. zawroty głowy, uczucie zmęczenia) zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub pracy bez zabezpieczenia przed upadkiem może być zaburzona. Dotyczy to w szczególności początku leczenia lub zwiększania dawki oraz jednoczesnego spożycia alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

(a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

(b) Lista działań niepożądanych

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

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

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

- Często: zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Często: niedokrwistość
- Rzadko: małopłytkowość
- Bardzo rzadko: leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

- Bardzo rzadko: nadwrażliwość (reakcja alergiczna)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Zaburzenia psychiczne

- Często: depresja, obniżenie nastroju
- Niezbyt często: zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego

- Bardzo często: zawroty głowy, ból głowy
- Często: omdlenie i stan przedomdleniowy
- Niezbyt często: parestezja

Zaburzenia oka

- Często: zaburzenia widzenia, zmniejszone wydzielanie łez (zespół suchego oka), podrażnienie oczu

Zaburzenia serca

- Bardzo często: niewydolność serca
- Często: bradykardia, hiperwolemia, przewodnienie
- Niezbyt często: blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa

Zaburzenia naczyniowe

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Często: duszność, obrzęk płuc, astma u podatnych pacjentów
- Rzadko: obrzęk błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

- Często: nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha
- Niezbyt często: zaparcie
- Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Niezbyt często: reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiany skórne o typie łuszczycy i liszaja płaskiego)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- Często: ból kończyn

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- Często: niewydolność nerek i pogorszenie czynności nerek u pacjentów z uogólnioną miażdżycą naczyń i (lub) ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek, zaburzenia oddawania moczu
- Bardzo rzadko: nietrzymanie moczu u kobiet

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- Niezbyt często: zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Bardzo często: astenia (zmęczenie)
- Często: obrzęk, ból

(c) Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

Dane po wprowadzeniu do obrotu

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, jako grupa, mogą powodować ujawnienie się cukrzycy utajonej, nasilenie istniejącej cukrzycy lub hamowanie mechanizmów regulujących stężenie glukozy we krwi (częstość nieznana).

Zaburzenia psychiczne

Karwedylol może powodować omamy.

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Karwedylol może powodować nietrzymanie moczu u kobiet, które ustępuje po przerwaniu leczenia (bardzo rzadko).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309,

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Leczenie

Należy obserwować pacjentów z powodu możliwości wystąpienia wyżej wymienionych objawów podmiotowych i przedmiotowych, a postępowanie powinno być prowadzone zgodnie z oceną stanu klinicznego pacjenta przez lekarzy prowadzących i zgodnie ze standardami postępowania w przypadku przedawkowania leków beta-adrenolitycznych (np. atropina, stymulacja przezżylna, glukagon, inhibitor fosfodiesterazy, jak amrynon lub milrynon, beta-sympatykomimetyki).

Postępowanie lecznicze polegające na usunięciu zawartości żołądka (wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka) może być skuteczne w ciągu pierwszych kilku godzin po spożyciu.

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Karwedylol jest mieszaniną racemiczną dwóch stereoizomerów. Stwierdzono działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne obu enancjomerów w modelach zwierzęcych. Blokada receptora beta-adrenergicznego jest związana z enancjomerem S i jest nieselektywna dla receptorów beta₁- i beta₂-adrenergicznych, podczas gdy oba enancjomery mają takie same właściwości blokujące, specyficzne dla receptorów alfa₁-adrenergicznych. Nieselektywna blokada receptorów beta₁- i beta₂-adrenergicznych związana jest głównie z enancjomerem S(-). Karwedylol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ang. intrinsic sympathomimetic activity, ISA). Podobnie jak propranolol, ma właściwości stabilizujące błonę komórkową

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

Działanie farmakodynamiczne

W długotrwałym leczeniu pacjentów z dławicą piersiową, karwedylol wykazywał działanie przeciwniedokrwienne i łagodzące ból. Badania hemodynamiczne wykazały, że karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następne serca. U pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory lub zastoinową niewydolnością serca, karwedylol korzystnie wpływa na hemodynamikę oraz frakcję wyrzutową i wymiary lewej komory.

Karwedylol nie ma niekorzystnego wpływu na profil lipidów i stężenie elektrolitów w surowicy. Stosunek HDL (lipoproteiny o dużej gęstości) do LDL (lipoproteiny o małej gęstości) pozostaje w normie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Badania kliniczne wykazały następujące wyniki dla karwedylolu:

Nadciśnienie tętnicze

Niektóre ograniczenia tradycyjnych leków beta-adrenolitycznych nie dotyczą części beta-adrenolityków rozszerzających naczynia krwionośne, takich jak karwedylol. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obniżeniu ciśnienia tętniczego nie towarzyszy zwiększenie całkowitego oporu obwodowego, obserwowane podczas stosowania leków blokujących wyłącznie receptory beta-adrenergiczne (selektywnych beta-adrenolityków). Czynność serca ulega zwolnieniu w niewielkim stopniu. Objętość wyrzutowa pozostaje niezmieniona. Przepływ nerkowy i czynność nerek nie ulegają zmianie, podobnie jak przepływ obwodowy, w związku z tym rzadko obserwuje się ziębnięcie kończyn, będące objawem często obserwowanym podczas leczenia lekami o działaniu beta-adrenolitycznym.

Pacjenci z nadciśnieniem i zaburzeniami czynności nerek

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

Na podstawie wyników uzyskanych w badaniach porównawczych z udziałem pacjentów hemodializowanych stwierdzono, że karwedylol jest bardziej skuteczny i lepiej tolerowany od antagonistów wapnia.

Choroba wieńcowa

U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową 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 oraz frakcję wyrzutową i wymiary lewej komory.

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność karwedylolu u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone ze względu na ograniczoną liczbę i wielkość badań. Dostępne badania dotyczyły leczenia niewydolności serca u dzieci, która jednak różni się od choroby występującej u dorosłych pod względem cech i etiologii. 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 podaniu doustnym kapsułki o mocy 25 mg zdrowym osobom, karwedylol jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w osoczu ($C_{\max}$) wynoszące 21 mg/l po upływie około 1,5 godziny ($t_{\max}$). Wartości $C_{\max}$ pozostają w zależności liniowej od wielkości dawki. Po podaniu doustnym karwedylol podlega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia, co powoduje, że jego bezwzględna dostępność biologiczna u zdrowych mężczyzn wynosi około 25%. Karwedylol jest mieszaniną racemiczną, gdzie S-(-)-enancjomer jest przypuszczalnie szybciej metabolizowany niż R-(+)-enancjomer, wykazując 15% bezwzględną dostępność biologiczną po podaniu doustnym - w porównaniu z 31% dla R-(+)-enancjomeru. Maksymalne stężenie R-enancjomeru karwedylolu w osoczu jest w przybliżeniu 2 razy większe niż S-enancjomeru karwedylolu.

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

Stwierdza się liniową zależność pomiędzy dawką produktu i jego stężeniem w surowicy. Pokarm nie wpływa na biodostępność i maksymalne stężenie produktu w surowicy, choć wydłuża czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu.

Dystrybucja

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

Biotransformacja

Produkt jest metabolizowany przede wszystkim w wątrobie na drodze utlenienia i sprzęgania, dając metabolity wydalone 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 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. Znaczenie genotypu CYP2D6 w farmakokinetyce R-enancjomerów i S-enancjomerów karwedylolu zostało potwierdzone w farmakokinetycznych badaniach populacyjnych, natomiast nie znalazło potwierdzenia w innych badaniach. Stwierdzono, że polimorfizm genetyczny CYP2D6 może mieć ograniczone znaczenie kliniczne.

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wiek pacjenta nie ma statystycznie istotnego wpływu na farmakokinetykę karwedylolu u pacjentów z nadciśnieniem. Stężenia karwedylolu w osoczu są w przybliżeniu o 50% większe u osób w podeszłym wieku, w porównaniu z osobami młodszymi.

Dzieci:

Badania z udziałem dzieci wykazały, że klirens zależy od masy ciała i jest znacznie większy niż u osób dorosłych.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu z udziałem pacjentów z marskością wątroby dostępność biologiczna karwedylolu była czterokrotnie większa, maksymalne stężenie w osoczu pięciokrotnie większe niż u osób zdrowych (patrz punkty 4.2 oraz 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

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

lub ciężką niewydolnością nerek, nie są wymagane zmiany w zaleceniach dotyczących dawkowania karwedylolu (patrz punkt 4.2).

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 umiarkowane. Karwedylol nie jest usuwany podczas dializy, ponieważ nie przenika przez błonę dializacyjną, prawdopodobnie z powodu silnego wiązania z białkami osocza (patrz punkt 4.2).

Niewydolność 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 wskazują, że farmakokinetyka enancjomerów R- i S-karwedylolu zmienia się znacząco w związku z niewydolnością serca.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania istotnego z punktu widzenia stosowania klinicznego (jednak 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 przeprowadzonych na ssakach i innych zwierzętach, zarówno *in vitro* jak *in vivo*.

Płodność

Podczas podawania dużych dawek karwedylolu ciężarnym szczurom (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 -krotna maksymalna dawka dobową dla ludzi), obserwowano niepożądane działania na płodność i ciężę: osłabienie aktywności reprodukcyjnej, mniej ciałek żółtych i zaburzenie zagnieżdżenia zarodka).

Teratogenność

Nie ma dowodów z badań na zwierzętach, że karwedylol ma jakiegokolwiek działanie teratogenne. Wzrost/rozwój fizyczny płodów był spowolniony w przypadku dawek ≥ 60 mg/kg (≥ 30 -krotna MRDH). Wystąpiło toksyczne działanie na zarodki (zwiększona częstość obumarcia po zagnieżdżeniu się zarodka), lecz nie stwierdzono wad rozwojowych u szczurów i królików w przypadku dawek odpowiednio 200 mg/kg lub 75 mg/kg (38 - 100-krotna MRDH).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Laktoza jednowodna
Powidon K25
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.
30 szt. (3 blistry po 10 szt.)

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9833

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.03.2003 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.02.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.11.2023