

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Coryol 3,125 mg, tabletki

Coryol 12,5 mg, tabletki

Coryol 25 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

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

12,5 mg: owalne, lekko dwuwypukłe, białe tabletki z oznaczeniem S3 po jednej stronie i z rowkiem podziału po drugiej stronie.

25 mg: okrągłe, lekko dwuwypukłe, białe tabletki z ukośnie ściętymi krawędziami i z rowkiem podziału po jednej stronie.

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

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne.

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### **Nadciśnienie tętnicze samoistne:**

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

### *Dorośli*

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

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Zalecana dawka początkowa w nadciśnieniu tętniczym wynosi 12,5 mg raz na dobę; taka dawka może także być wystarczająca w dalszym leczeniu. Jeśli jednak podczas stosowania takiej dawki obserwuje się niedostateczną reakcję terapeutyczną, dawkę można stopniowo zwiększać co dwa tygodnie lub rzadziej.

### **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.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez dwie doby. Następnie leczenie kontynuuje się z zastosowaniem dawki 25 mg dwa razy na dobę, co jest zalecaną maksymalną dawką dobową.

### **Niewydolność serca:**

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

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

Zalecana maksymalna dawka wynosi 25 mg dwa razy na dobę w przypadku pacjentów o masie ciała mniejszej niż 85 kg, oraz 50 mg dwa razy na dobę dla pacjentów o masie ciała większej niż 85 kg, pod warunkiem, że niewydolność serca nie jest ciężka. Zwiększenie dawki do 50 mg dwa razy na dobę należy przeprowadzać ostrożnie, pod ścisłą kontrolą lekarską.

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

karwedylolu lub czasowe przerwanie leczenia. Nawet w takich przypadkach często można pomyślnie kontynuować dostosowywanie dawki karwedylolu.

W przypadku cukrzycy niezależnej od insuliny (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 niewydolnością nerek*

Dawkę należy określić dla każdego pacjenta indywidualnie, jednak zgodnie z parametrami farmakokinetycznymi brak dowodów na to, że konieczne jest dostosowanie dawki karwedylolu u pacjentów z niewydolnością 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. 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.

Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, szczególnie u pacjentów z 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.
- Obturacyjna choroba płuc.
- Skurcz oskrzeli lub astma oskrzelowa w wywiadzie.
- Klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby.
- Blok przesionkowo-komorowy (AV) II i III stopnia (chyba, że wszczepiono stały stymulator serca).
- Ciężka bradykardia (<50 bpm).
- Zespół chorego węzła zatokowego (w tym blok zatokowo-przedsionkowy).
- Wstrząs kardiogeny.
- Ciężkie niedociśnienie (ciśnienie skurczowe krwi <85 mmHg).
- Dławica Prinzmetala.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy.

- Kwasica metaboliczna.
- Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych.
- Jednoczesne dożylnie podawanie werapamilu lub diltiazemu (patrz punkt 4.5).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

*Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego:* Przed rozpoczęciem leczenia 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 stabilna przez ostatnie 24 godziny.

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

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

*Choroba naczyń obwodowych:* Produkt leczniczy Coryol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą naczyń obwodowych, ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą przyspieszyć lub pogorszyć objawy niewydolności tętniczej.

*Zespół Raynauda:* Produkt leczniczy Coryol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem krążenia w naczyniach obwodowych (zespół Raynauda), ponieważ może wystąpić nasilenie objawów.

*Tyreotoksykoza:* Produkt leczniczy Coryol może maskować objawy tyreotoksykozy.

*Znieczulenie i duże zabiegi chirurgiczne:* Należy zachować ostrożność u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w związku z synergistycznym ujemnym wpływem inotropowym karwedylolu i leków znieczulających (patrz punkt 4.5).

*Jednoczesne podawanie z cymetydyną:* Cymetydynę należy podawać równocześnie z karwedylem ostrożnie, ponieważ działanie karwedylolu może ulec wzmocnieniu (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

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

*Skójarzone stosowanie blokerów kanału wapniowego:* U pacjentów leczonych jednocześnie blokerami kanału wapniowego, np. werapamil lub diltiazem, lub innymi lekami przeciwartmicznymi konieczne jest dokładne monitorowanie EKG i ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.5).

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

*Dławica piersiowa Prinzmetal:* Leki o nieselektywnym działaniu na receptory beta mogą wywołać ból w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową Prinzmetal. Brak doświadczeń klinicznych w zakresie stosowania karwedylolu u tych pacjentów, jednakże wpływ produktu leczniczego Coryol na receptory alfa może zapobiec wystąpieniu tych objawów. Jednakże podczas podawania produktu leczniczego Coryol u pacjentów z dławicą piersiową Prinzmetal 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 niedokrwinną chorobą serca. Odstawianie karwedylolu powinno odbywać się stopniowo (w ciągu 2 tygodni).

*Laktoza:* Produkt leczniczy Coryol zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp 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 sacharazo-izomaltazy nie powinni stosować tego leku.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

##### *Interakcje farmakokinetyczne*

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

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

*Digoksyna*: Podczas jednoczesnego stosowania digoksyny i karwedylolu stężenie digoksyny wzrasta o około 15%. Zarówno digoksyna, jak i karwedylol wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Podczas rozpoczynania, dostosowania dawki lub przerywania terapii karwedylem zaleca się kontrolowanie stężenia digoksyny (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

##### *Induktory i inhibitory metabolizmu wątroby*

*Ryfampicyna*: W badaniu klinicznym przeprowadzonym u 12 zdrowych osób, podanie ryfampicyny zmniejszyło stężenie karwedylolu w osoczu o około 70%, najprawdopodobniej poprzez aktywację glikoproteiny-P, prowadzącą do zmniejszenia wchłaniania jelitowego karwedylolu.

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

*Cyklosporyna*: W dwóch badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów, po przeszczepieniu nerki i serca, otrzymujących doustnie cyklosporynę, wykazano zwiększenie stężenia cyklosporyny w osoczu, po rozpoczęciu podawania karwedylolu. U około 30% pacjentów dawka cyklosporyny musiała zostać zmniejszona w celu utrzymania stężenia cyklosporyny w zakresie terapeutycznym. U pozostałych pacjentów nie było konieczności modyfikacji dawki. Średnio dawka cyklosporyny została zmniejszona o około 20% u tych pacjentów. W wyniku dużej zmienności pomiędzy pacjentami pod względem konieczności zmniejszenia dawki zaleca się kontrolowanie stężenia cyklosporyny po rozpoczęciu terapii karwedylem, a także zaleca się odpowiednią modyfikację dawki cyklosporyny.

*Amiodaron*: U pacjentów z niewydolnością serca amiodaron zmniejszył klirens S-karwedylolu, prawdopodobnie poprzez hamowanie CYP2C9. Średnie stężenie R-karwedylolu w osoczu nie zmieniło się. W związku z tym istnieje ryzyko zwiększonej  $\beta$ -blokady, spowodowanej przez zwiększone stężenie S-karwedylolu w osoczu.

*Fluoksetyna*: W randomizowanym, krzyżowym badaniu u 10 pacjentów z niewydolnością serca, podanie karwedylolu w skojarzeniu z fluoksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6, spowodowało stereoselektywną inhibicję metabolizmu karwedylolu z 77% wzrostem średniego AUC enancjomeru R(+). Pomimo tego, pomiędzy grupami terapeutycznymi, nie zaobserwowano żadnych różnic w działaniach niepożądanych, ciśnieniu tętniczym krwi lub częstotści rytmu serca.

## ***Interakcje farmakodynamiczne***

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

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

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

***Werapamil, diltiazem, amiodaron lub inne leki przeciwartymiczne:*** W skojarzeniu z karwedylem mogą powodować wzrost ryzyka zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Należy ściśle monitorować pacjenta w przypadku jednoczesnego leczenia karwedylem i amiodaronem (podawanym doustnie) lub lekami przeciwartymicznymi klasy I. 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 przeciwartymicznymi klasy Ia lub Ic.

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

***Blokery kanału wapniowego:*** Pojedyncze przypadki zaburzeń przewodzenia (rzadko z zaburzeniami hemodynamiki) obserwowano podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu i diltiazemu. Podobnie jak w przypadku innych leków o właściwościach beta-adrenolitycznych, jeśli karwedylol podawany jest doustnie z blokerami kanału wapniowego, np. werapamilem lub diltiazemem, zaleca się monitorowanie EKG i ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4).

***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  $\alpha_1$ ) lub leków, dla których niedociśnienie stanowi część profilu działań niepożądanych.

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

***Dihydropirydyny:*** Dihydropirydyny oraz karwedylol należy podawać pod ścisłą obserwacją, ponieważ odnotowano występowanie niewydolności serca oraz znacznego niedociśnienia.

***Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), estrogeny i kortykosteroidy:*** Działanie przeciwnadciśnieniowe karwedylolu ulega osłabieniu ze względu na zatrzymanie wody i sodu.

***Azotany:*** Zwiększone działanie obniżające ciśnienie.

***Ergotamina:*** Nasilone zwężenie naczyń krwionośnych.

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

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### **Ciąża**

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

Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do wpływu na ciążę, rozwój embrionalny/płodowy, poród i rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Karwedylolu nie należy stosować w czasie ciąży, chyba, że potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

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

##### **Karmienie piersią**

Badania na zwierzętach wykazały, że karwedylol lub jego metabolity są wydzielane z mlekiem matki. Nie wiadomo, czy karwedylol wydzielany jest z mlekiem kobiet karmiących piersią. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas przyjmowania karwedylolu.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### *(a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

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

##### *(b) Lista działań niepożądanych*

Ryzyko większości działań niepożądanych związanych z karwedylem jest podobne w przypadku jego stosowania we wszystkich wskazaniach. Wyjątki opisano w podpunkcie (c).

Częstość występowania działań niepożądanych:

- Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
- Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )
- Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )
- Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )



- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

#### *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*

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

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

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

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

- Bardzo rzadko: Nadwrażliwość (reakcja alergiczna)

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

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

#### *Zaburzenia psychiczne*

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

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

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

#### *Zaburzenia oka*

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

#### *Zaburzenia serca*

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

#### *Zaburzenia naczyń*

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

#### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

- Często: Duszność, obrzęk płuc, astma u pacjentów predestynowanych
- Rzadko: Obrzęk błony śluzowej nosa

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

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

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

- Bardzo rzadko: Zwiększone stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) i gamma-glutamylotransferazy (GGT)

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

- Niezbyt często: Reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąt, łuszczycowe i liszajowate zmiany skórne), łysienie
- Bardzo rzadko: Ciężkie skórne reakcje niepożądane (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka)

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

- Często: Ból kończyn

#### *Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych*

- Często: Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek u pacjentów z uogólnioną miażdżycą naczyń i (lub) ze współistniejącą niewydolnością nerek, 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: Ból

#### *(c) Opis wybranych działań niepożądanych*

Zawroty głowy, omdlenia, ból głowy i astenia są zwykle łagodne i występują częściej na początku leczenia.

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

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

Przemijające pogorszenie czynności nerek obserwowano w przypadku leczenia karwedylem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z niskim ciśnieniem tętniczym krwi, chorobą niedokrwinną serca oraz uogólnioną miażdżycą naczyń i (lub) ze współistniejącą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

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

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

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

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

### Leczenie

Oprócz ogólnego leczenia podtrzymującego, należy kontrolować i, w razie konieczności, podtrzymywać czynności życiowe na oddziale intensywnej terapii.

W przypadku nasilonej bradykardii można podać atropinę i.v., od 0,5 mg do 2 mg. W celu podtrzymania czynności komórek zalecane jest podanie glukagonu i.v. od 1 mg do 10 mg (a następnie powolny wlew od 2 do 5 mg/godzinę, w razie potrzeby) lub leków sympatykomimetycznych (dobutamina, izoprenalina), z uwzględnieniem ich skuteczności i masy ciała pacjenta. Jeśli pożądany jest dodatni efekt inotropowy należy rozważyć zastosowanie inhibitorów fosfodiesterazy (PDE). Jeśli rozszerzenie naczyń obwodowych dominuje w profilu intoksykacji, należy podać noradrenalinę lub etylefrynę z ciągłym monitorowaniem krążenia. W przypadku bradykardii odpornej na leczenie należy rozpocząć terapię za pomocą stymulatora serca.

W przypadku skurczu oskrzeli należy podać beta-sympatykomimetyki (w postaci aerozolu lub dożylnie) lub można podać aminofilinę lub teofilinę dożylnie lub we wlewie (powoli). W przypadku drgawek zaleca się powolne dożylnie podanie diazepamu lub klonazepamu.

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

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

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania

Karwedylol jest rozszerzającym naczynia, nieselektywnym beta-adrenolitykiem, który zmniejsza obwodowy opór naczyniowy dzięki wybiórczej blokadzie receptorów alfa<sub>1</sub> i hamuje układ renina-angiotensyna poprzez nieselektywną blokadę receptorów beta. Aktywność reninowa osocza jest zmniejszona, a zatrzymanie płynów występuje rzadko.

Karwedylol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ang. *ISA – intrinsic sympathomimetic activity*). Podobnie jak propranolol, ma właściwości stabilizujące błonę komórkową.

Karwedylol jest racematem dwóch stereoizomerów. Stwierdzono działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne obu enancjomerów w modelach zwierzęcych. Nieselektywna blokada receptorów beta<sub>1</sub>- i beta<sub>2</sub>-adrenergicznych związana jest głównie z enancjomerem S(-).

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

### Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z nadciśnieniem, obniżeniu ciśnienia krwi nie towarzyszy zwiększenie oporu obwodowego, co obserwowano w przypadku selektywnych beta-adrenolityków. Częstość pracy serca jest nieznacznie zmniejszona. Objętość wyrzutowa serca pozostaje bez zmian. Przepływ krwi przez nerki oraz czynność nerek pozostają w normie, podobnie jak przepływ obwodowy krwi; dlatego rzadko obserwuje się ziębnienie kończyn, częste w przypadku beta-adrenolityków. U pacjentów z nadciśnieniem karwedylol zwiększa stężenie norepinefryny w osoczu.

W długotrwałym leczeniu pacjentów z dławicą piersiową, karwedylol wykazywał działanie przeciwniedokrwienne i łagodzące ból. Badania hemodynamiczne wykazały, że karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następcze 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.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Całkowita dostępność biologiczna podawanego doustnie karwedylolu wynosi około 25%. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po upływie około 1 godziny od podania. Istnieje zależność liniowa pomiędzy dawką a stężeniem w osoczu. U pacjentów, którzy wolno hydroksylują debryzochinę, stężenia osoczowe karwedylolu są 2-3-krotnie większe w porównaniu z osobami szybko metabolizującymi debryzochinę. Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną, choć wydłuża czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu.

### Dystrybucja

Karwedylol jest związkiem silnie lipofilnym. Około 98% do 99% karwedylolu związane jest z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi w przybliżeniu 2 l/kg. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi w przybliżeniu 60 - 75%.

### Metabolizm

Stwierdzono, że karwedylol jest w dużym stopniu metabolizowany do różnych metabolitów, które są usuwane głównie z żółcią. Karwedylol ulega metabolizmowi w wątrobie, głównie poprzez oksydację pierścienia aromatycznego oraz glukuronidację. Demetylacja i hydroksylacja pierścienia fenolowego dają trzy czynne metabolity o działaniu blokującym receptory beta. W porównaniu z karwedylem, te trzy czynne metabolity wykazują słabe działanie rozszerzające naczynia krwionośne. Na podstawie badań przedklinicznych stwierdzono, że metabolit 4'-hydroksyfenolowy wykazuje działanie blokujące receptory beta 13-krotnie silniejsze niż karwedylol. Jednak stężenia tego metabolitu u ludzi są około 10-krotnie mniejsze niż stężenia karwedylolu. Dwa metabolity hydroksykarbazolowe karwedylolu są bardzo silnymi związkami przeciwutleniającymi, 30 - 80-krotnie silniejszymi niż karwedylol.

### Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji karwedylolu wynosi od 6 do 10 godzin. Klirens osoczowy wynosi w przybliżeniu 590 ml/min. Eliminacja zachodzi głównie z żółcią. Karwedylol wydalany jest głównie z kałem. Mniejsza część usuwana jest poprzez nerki w postaci metabolitów.

### *Właściwości u pacjenta*

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Farmakokinetyka karwedylolu zależy od wieku; stężenia karwedylolu w osoczu są w przybliżeniu o 50% większe u osób w podeszłym wieku, w porównaniu z osobami młodszymi.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem z umiarkowaną (klirens kreatyniny 20-30 ml/min) lub ciężką (klirens kreatyniny <20 ml/min) niewydolnością nerek, obserwowano zwiększenie stężenia karwedylolu w osoczu o około 40 - 55% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Jednak zróżnicowanie wyników było duże.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na szczurach i myszach nie wykazały działania rakotwórczego karwedylolu w przypadku dawek wynoszących 75 mg/kg oraz 200 mg/kg (38-100-krotna maksymalna dawka dobową dla ludzi).

Karwedylol nie wykazywał działania mutagennego w badaniach przeprowadzonych na ssakach i innych zwierzętach, zarówno *in vitro* jak *in vivo*.

Podczas podawania dużych dawek karwedylolu ciężarnym szczurom ( $\geq 200$  mg/kg =  $\geq 100$ -krotna maksymalna dawka dobową dla ludzi), obserwowano niepożądane działania na płodność i ciążę. Wzrost i rozwój fizyczny płodów był spowolniony w przypadku dawek  $\geq 60$  mg/kg ( $\geq 30$ -krotna maksymalna dawka dobową dla ludzi). Wystąpiło toksyczne działanie na płód (zwiększona śmiertelność po zagnieżdzeniu się zarodka), lecz nie stwierdzono deformacji u szczurów i królików w przypadku dawek odpowiednio 200 mg/kg lub 75 mg/kg (38 - 100-krotna maksymalna dawka dobową dla ludzi).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sacharoza  
Laktoza jednowodna  
Powidon K25  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Krospowidon  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tabletki 3,125 mg - pozwolenie nr 11393

Tabletki 12,5 mg - pozwolenie nr 11391

Tabletki 25 mg - pozwolenie nr 11392

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.03.2009 r.

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

28.03.2014