

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carvedilol Genoptim, 6,25 mg, tabletki powlekane

Carvedilol Genoptim, 12,5 mg, tabletki powlekane

Carvedilol Genoptim, 25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Carvedilol Genoptim, 6,25 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletkę zawiera 6,25 mg karwedylolu.

Carvedilol Genoptim, 12,5 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletkę zawiera 12,5 mg karwedylolu.

Carvedilol Genoptim, 25 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletkę zawiera 25 mg karwedylolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Carvedilol Genoptim, 6,25 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletkę zawiera 57,25 mg laktozy jednowodnej oraz 1,250 mg sacharozy.

Carvedilol Genoptim, 12,5 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletkę zawiera 114,5 mg laktozy jednowodnej oraz 2,5 mg sacharozy.

Carvedilol Genoptim, 25 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletkę zawiera 229 mg laktozy jednowodnej oraz 5 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Carvedilol Genoptim, 6,25 mg, tabletki powlekane:

Białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane, oznaczone symbolem „F 57” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Carvedilol Genoptim, 12,5 mg, tabletki powlekane:

Białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane, oznaczone symbolem „F 58” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Carvedilol Genoptim, 25 mg, tabletki powlekane:

Białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane, oznaczone symbolem „F 59” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekła niewydolność serca

Carvedilol Genoptim jest wskazany w leczeniu stabilnej postaci łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej niewydolności serca jako uzupełnienie standardowego leczenia podstawowego inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE), lekami moczopędnymi i digoksyną u pacjentów z prawidłową objętością wewnątrznaczyniową.

#### Nadciśnienie tętnicze

Carvedilol Genoptim jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

#### Choroba wieńcowa

Carvedilol Genoptim jest wskazany w profilaktycznym leczeniu stabilnej choroby wieńcowej.

#### Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia serca

Carvedilol Genoptim jest wskazany w leczeniu pacjentów po przebytych zawale serca ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności lewej komory (LVEF  $\leq$ 40%).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

#### ***Przewlekła niewydolność serca***

W chwili rozpoczynania leczenia produktem Carvedilol Genoptim stan pacjenta powinien być stabilny, bez potrzeby podawania dożylnego leków moczopędnych i cech dużego przewodnienia.

Leczenie produktem Carvedilol Genoptim należy rozpoczynać od bardzo małej dawki i stopniowo zwiększać ją do dawki docelowej. Dawkę można podwajać co 1-2 tyg., pod warunkiem że dotychczasowe leczenie było dobrze tolerowane. U większości pacjentów leczenie można prowadzić w warunkach ambulatoryjnych.

Dawkę należy ustalać indywidualnie.

Każdorazowa decyzja o zwiększeniu dawki powinna być podejmowana przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niewydolności serca i poprzedzona oceną stabilności stanu klinicznego pacjenta. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA) o nieznanym przyczynie, ze względnych przeciwwskazaniami (objawową bradykardią lub niskim ciśnieniem tętniczym), podejrzeniem astmy lub ciężkiej choroby płuc oraz u pacjentów z nietolerancją małych dawek, lub u których uprzednio zaprzestano stosowania beta-adrenolityku z powodu objawów podmiotowych – leczenie produktem Carvedilol Genoptim powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą specjalistyczną, najlepiej w warunkach szpitalnych.

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

#### *Dorośli*

Zalecana dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. W przypadku dobrej tolerancji leku dawkę należy stopniowo zwiększać, w odstępach nie krótszych niż dwa tygodnie, do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę, następnie 12,5 mg dwa razy na dobę, aż do dawki 25 mg dwa razy na dobę. Dawka powinna być zwiększana do największej tolerowanej przez pacjenta.

Zalecana dawka maksymalna u wszystkich pacjentów z ciężką niewydolnością serca, a także u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca, o masie ciała 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.

U osób z ciśnieniem skurczowym  $<100$  mm Hg podczas zwiększania dawki produktu Carvedilol Genoptim może wystąpić pogorszenie czynności nerek i (lub) serca. Z tego powodu przed każdym zwiększeniem dawki należy u tych pacjentów kontrolować czynność nerek, a także ocenić, czy występują objawy nasilenia niewydolności serca lub związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych. Przejściowe nasilenie niewydolności serca, objawy związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych lub retencję płynów można skorygować, dostosowując dawkę leku moczopędnego lub inhibitora ACE albo modyfikując lub czasowo

przerywając leczenie produktem Carvedilol Genoptim. W omawianej grupie pacjentów dawki produktu Carvedilol Genoptim nie należy zwiększać do chwili stabilizacji stanu klinicznego.

W przypadku przerwania terapii produktem Carvedilol Genoptim na okres dłuższy niż dwa tygodnie leczenie należy rozpocząć ponownie od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę, a następnie zwiększać dawkę zgodnie z przedstawionymi powyżej zaleceniami.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Dawkowanie jak u dorosłych.

#### *Dzieci*

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

#### ***Nadciśnienie tętnicze***

Zaleca się podawanie produktu raz na dobę.

#### *Dorośli*

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz na dobę przez pierwsze dwie doby. Następnie leczenie kontynuuje się, stosując dawkę 25 mg raz na dobę. U większości pacjentów jest to dawka wystarczająca, jednak w razie konieczności może zostać zwiększona do zalecanej dawki maksymalnej wynoszącej 50 mg na dobę, podawanej raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych.

Dawkę produktu należy zwiększać w odstępach nie krótszych niż dwa tygodnie.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg na dobę. W wielu przypadkach dawka ta zapewnia właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego. W przypadku braku zadowalającego obniżenia ciśnienia tętniczego, dawkę można stopniowo zwiększać do zalecanej maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 50 mg, podawanej raz na dobę lub w dawkach podzielonych.

#### *Dzieci*

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

#### ***Choroba wieńcowa***

##### *Dorośli*

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

Badanie z udziałem osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym wykazało, że nie ma różnic w profilu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z osobami młodszymi. Inne badanie z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z chorobą wieńcową serca wykazało brak różnic w zakresie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami młodszymi. Dlatego u osób w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej.

#### *Dzieci*

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

#### ***Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia serca***

Leczenie można rozpocząć u pacjentów, których stan hemodynamiczny jest stabilny i nie stwierdza się retencji płynów. W badaniu klinicznym leczenie karwedylolem było rozpoczynane od 3 do 21 dni od wystąpienia ostrego zawału serca.

Przed rozpoczęciem leczenia karwedylem pacjenci w stabilnym stanie hemodynamicznym muszą otrzymywać inhibitor ACE przez co najmniej 48 godzin, z czego przez co najmniej 24 godziny poprzedzające leczenie karwedylem inhibitor ACE musi być podawany w niezmienianej dawce. U pacjentów po przebytych zawale serca z zaburzeniami czynności lewej komory zalecana dawka początkowa wynosi 6,25 mg dwa razy na dobę. Po podaniu pierwszej dawki pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez 3 godziny.

Dawkę należy zwiększać co 3-10 dni do dawki 12,5 mg dwa razy na dobę, a następnie do dawki 25 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów nietolerujących dawki początkowej 6,25 mg dwa razy na dobę należy ją zmniejszyć do dawki 3,125 mg dwa razy na dobę i stosować taką dawkę przez 3-10 dni. Jeżeli dawka ta będzie dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę, a następnie stopniowo do dawki 25 mg dwa razy na dobę. Dawka powinna być zwiększana do największej tolerowanej przez pacjenta.

### **Wszystkie wskazania**

#### *Pacjenci ze współistniejącymi chorobami wątroby*

Stosowanie produktu Carvedilol Genoptim jest przeciwwskazane u osób z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Karwedylol jest przeciwwskazany u pacjentów z klinicznie jawnym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z marskością wątroby wykazało, że narażenie (AUC) na karwedylol zwiększyło się 6-,8-krotnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

#### *Pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek*

U osób z ciśnieniem tętniczym skurczowym >100 mm Hg nie jest konieczne dostosowanie dawki leku (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Podczas długotrwałego leczenia karwedylem zachowana jest autoregulacja przepływu krwi i przesączania kłębuszkowego w nerkach. U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki karwedylolu.

#### *Pacjenci z cukrzycą*

Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać insulinooporność i maskować objawy hipoglikemii. Liczne badania wykazały jednak, że beta-adrenolityki rozszerzające naczynia krwionośne, np. karwedylol, wiążą się z bardziej korzystnym wpływem na profil glukozy i lipidów.

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

### Sposób podawania

Tabletki produktu Carvedilol Genoptim należy popijać odpowiednią ilością płynu. Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca powinni przyjmować produkt w czasie posiłku.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na karwedylol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niestabilna i (lub) zdekompensowana niewydolność serca.
- Klinicznie objawowe zaburzenia czynności wątroby.
- Blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia (z wyjątkiem pacjentów ze wszczepionym na stałe stymulatorem serca).
- Ciężka bradykardia (<50 uderzeń na minutę).
- Zespół chorej zatoki (w tym blok zatokowo-predsionkowy).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze skurczowe <85 mm Hg).
- Wstrząs kardiogeny.
- Stany skurczowe oskrzeli lub astma w wywiadzie.
- Znaczna retencja płynów lub stany przeciążenia serca wymagające dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim.
- Kwasica metaboliczna.
- Guz chromochłonny (z wyjątkiem pacjentów skutecznie leczonych alfa-adrenolitykami).

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

##### Przewlekła zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca podczas zwiększania dawki karwedylolu może dochodzić do nasilenia objawów niewydolności serca lub retencji płynów. W przypadku wystąpienia tych objawów należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego bez dalszego zwiększania dawki karwedylolu, aż do uzyskania stabilizacji stanu klinicznego pacjenta. W rzadkich przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki karwedylolu lub czasowe przerwanie jego podawania.

Sytuacje te nie wykluczają możliwości ponownego skutecznego zwiększenia dawki leku. Karwedylol należy stosować ostrożnie z glikozydami naparstnicy, ponieważ zarówno glikozydy naparstnicy, jak i karwedylol zwalniają przewodzenie przedsionkowo-komorowe (patrz punkt 4.5).

##### Zaburzenia czynności nerek u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe <100 mm Hg), chorobą niedokrwienną serca, rozszanymi zmianami naczyniowymi i (lub) współistniejącą niewydolnością nerek podczas terapii karwedylem obserwowano przemijające pogorszenie 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 stała przez ostatnie 24 godziny (patrz punkt 4.2).

##### Przewlekła obturacyjna choroba płuc

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) ze składową w postaci skurczu oskrzeli, którzy nie są leczeni lekami doustnymi lub wziewnymi, karwedylol należy stosować ostrożnie i wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko stosowania produktu.

U pacjentów ze skłonnością do stanów skurczowych oskrzeli mogą wystąpić zaburzenia oddychania jako skutek zwiększenia oporu w drogach oddechowych. Podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki karwedylolu należy dokładnie monitorować stan pacjentów. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów skurczu oskrzeli podczas leczenia należy zmniejszyć dawkę karwedylolu.

##### Cukrzyca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia karwedylem pacjentów z cukrzycą, ponieważ stosowanie produktu może powodować pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi bądź maskować lub osłabiać wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii (patrz punkt 4.5).

##### Choroba naczyń obwodowych i objaw Raynauda

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami naczyń obwodowych (np. z objawem Raynauda), ponieważ beta-adrenolityki mogą powodować wystąpienie lub nasilenie objawów niewydolności tętnic.

##### Nadczynność tarczycy

Karwedylol, podobnie jak inne beta-adrenolityki, może maskować objawy nadczynności tarczycy.

##### Bradykardia

Karwedylol może wywoływać bradykardię. W przypadku zwolnienia czynności serca poniżej 55 uderzeń na minutę zaleca się zmniejszenie dawki karwedylolu.

##### Nadwrażliwość

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których w przeszłości występowały ciężkie reakcje nadwrażliwości, a także u pacjentów w trakcie odczulania, ponieważ beta-adrenolityki mogą zarówno zwiększać wrażliwość na alergeny, jak i nasilać reakcje nadwrażliwości.

##### Ciężkie niepożądane reakcje skórne

Podczas leczenia karwedylem obserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkich niepożądanych reakcji

skórnych, takich jak rumień wielopostaciowy, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz zespół Stevensa-Johnsona (patrz 4.8). Karwedylol należy na stałe odstawić u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie niepożądane reakcje skórne, które można wiązać ze stosowaniem tego leku.

#### Łuszczyca

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

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Może występować wiele interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych z innymi produktami leczniczymi (np. digoksyną, cyklosporyną, ryfampicyną, lekami znieczulającymi, lekami przeciwarrytmicznymi) – bardziej szczegółowe informacje podano w punkcie 4.5.

#### Guz chromochłonny

U pacjentów z guzem chromochłonnym przed zastosowaniem jakiegokolwiek beta-adrenolityku należy wdrożyć leczenie alfa-adrenolityczne. Wprawdzie karwedylol blokuje receptory alfa- i beta-adrenergiczne, jednak z uwagi na niewystarczające doświadczenie w tej grupie pacjentów w przypadku stosowania karwedylolu u pacjentów z podejrzeniem guza chromochłonnego zalecana jest ostrożność.

#### Dusznicza bolesna typu Prinzmetala

Nieselektywne beta-adrenolityki mogą powodować bóle w klatce piersiowej u pacjentów z dusznicą bolesną typu Prinzmetala. Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu karwedylolu w tej grupie pacjentów, jednak działanie alfa-adrenolityczne produktu może zapobiegać występowaniu tych objawów. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania karwedylolu u pacjentów z podejrzeniem duszniczy bolesnej typu Prinzmetala.

#### Soczewki kontaktowe

Pacjentów noszących szkła kontaktowe należy poinformować o możliwości zmniejszenia wydzielania łez.

#### Zespół z odstawienia

Karwedylolu nie należy odstawiać w sposób nagły. Dotyczy to w szczególności pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Karwedylol należy odstawiać stopniowo (w ciągu dwóch tygodni).

#### Laktoza

Produktu Carvedilol Genoptim nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Sacharoza

Produktu Carvedilol Genoptim nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

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

#### **Interakcje farmakokinetyczne**

##### *Wpływ karwedylolu na farmakokinetkę innych produktów leczniczych*

Karwedylol jest zarówno substratem, jak i inhibitorem glikoproteiny P, zatem biodostępność leków transportowanych przez glikoproteinę-P może się zwiększać podczas jednoczesnego stosowania karwedylolu. Ponadto biodostępność karwedylolu mogą zmieniać induktory lub inhibitory glikoproteiny P.

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 obserwowane u pacjentów lub zdrowych osób, lecz lista ta nie jest kompletna.

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

### *Cyklosporyna*

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 u około 30% pacjentów, podczas gdy u pozostałych nie było konieczności dostosowania dawki. Dawka cyklosporyny została zmniejszona średnio o 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 ściśle monitorowanie stężenia cyklosporyny po rozpoczęciu leczenia karwedylem oraz odpowiednie dostosowanie dawki cyklosporyny.

Nie przewiduje się interakcji z karwedylem w przypadku dożylnego podania cyklosporyny.

### *Wpływ innych leków na farmakokinetkę karwedylolu*

#### *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 monitorowanie skuteczności leczenia beta-adrenolitycznego u pacjentów leczonych karwedylem w skojarzeniu z amiodaronem.

#### *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 ściśle monitorować skuteczność leczenia beta-adrenolitycznego u pacjentów przyjmujących jednocześnie karwedylol i ryfampicynę.

#### *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-procentowym zwiększeniem średniego AUC enancjomeru R(+) i nieistotnym statystycznie 35-procentowym zwiększeniem AUC enancjomeru S(-) w porównaniu z grupą placebo. Pomimo tego pomiędzy grupami terapeutycznymi nie zaobserwowano żadnych różnic w działaniach niepożądanych, ciśnieniu tętniczym lub częstości rytmu serca. W badaniu z udziałem 12 zdrowych osób oceniano wpływ pojedynczej dawki paroksetyny – silnego inhibitora CYP2D6 – na farmakokinetkę karwedylolu po jednokrotnym podaniu doustnym.

Mimo istotnego zwiększenia narażenia na R- i S-enancjomer karwedylolu u zdrowych uczestników nie stwierdzono żadnych skutków klinicznych.

### **Interakcje farmakodynamiczne**

#### *Insulina lub doustne leki przeciwcukrzycowe*

Leki beta-adrenolityczne mogą nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi insuliny i doustnych leków hipoglikemizujących. Mogą również osłabiać lub maskować objawy hipoglikemii (szczególnie tachykardię). U pacjentów przyjmujących insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące 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 monoaminoooksydazy).

#### *Digoksyna*

Jednoczesne stosowanie beta-adrenolityków i digoksyny może dodatkowo wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

#### *Antagoniści wapnia niebędący pochodnymi dihydropirydyny, amiodaron oraz inne leki przeciwwarytmiczne*

W skojarzeniu z karwedylolom leki te mogą zwiększać ryzyko zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego. 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 przeciwwarytmicznymi, należy monitorować EKG i ciśnienie tętnicze.

#### *Klonidyna*

Stosowanie klonidyny jednocześnie z produktami o działaniu beta-adrenolitycznym może nasilać działanie hipotensyjne oraz spowalniające czynność serca. Jeżeli planowane jest przerwanie leczenia skojarzonego lekiem o działaniu beta-adrenolitycznym i klonidyną, lek o działaniu beta-adrenolitycznym należy odstawić na kilka dni przed rozpoczęciem stopniowego zmniejszania dawki klonidyny.

#### *Leki przeciwnadciśnieniowe*

Podobnie jak inne beta-adrenolityki karwedylol może nasilać działanie innych stosowanych jednocześnie leków przeciwnadciśnieniowych (np. alfa-1-adrenolityków) lub leków wykazujących działanie hipotensyjne jako działanie niepożądane.

#### *Leki znieczulające*

Zaleca się uważne kontrolowanie czynności życiowych pacjenta podczas znieczulenia ogólnego ze względu na synergistyczne ujemne działanie inotropowe i hipotensyjne karwedylolu i leków używanych do znieczulenia.

#### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne*

Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i beta-adrenolityków może spowodować zwiększenie ciśnienia tętniczego i pogorszenie kontroli ciśnienia.

#### *Beta-agoniści o działaniu rozszerzającym oskrzela*

Niekardioselektywne beta-adrenolityki znoszą działanie bronchodylatacyjne beta-adrenomimetyków rozszerzających oskrzela. Zaleca się dokładną obserwację pacjentów.

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

### Ciąża

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

Beta-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. W badaniach prowadzonych na zwierzętach nie wykazano teratogennego działania karwedylolu (patrz 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

W badaniach na zwierzętach wykazano, że karwedylol lub jego metabolity przenikają do mleka u szczurów. Nie ustalono, czy karwedylol przenika do mleka ludzkiego. Niemniej większość beta-adrenolityków, a w szczególności związki lipofilne, przenika do mleka kobiecego, choć w różnym stopniu. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią po podaniu karwedylolu.

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

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

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

### **4.8 Działania niepożądane**

Ryzyko występowania działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem karwedylolu jest porównywalne we wszystkich wskazaniach. Wyjątki opisano w podpunkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Niepożądane działania produktu przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz zgodnie z częstością występowania według klasyfikacji MedDRA.

Częstość występowania działań niepożądanych:

bardzo często:  $\geq 1/10$

często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

niezbyt często:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$

rzadko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$

bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$

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

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

#### **Działania niepożądane w badaniach klinicznych**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Często
	Małopłytkowość	Rzadko
	Leukopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia serca	Niewydolność serca	Bardzo często
	Bradykardia	Często
	Hiperwolemia	Często
	Przeciążenie płynami	Często
	Blok przedsionkowo-komorowy	Niezbyt często
	Dławica piersiowa	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często
	Zmniejszenie wydzielania łez (zespół suchego oka)	Często
	Podrażnienie oczu	Często

Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Biegunka	Często
	Wymioty	Często
	Niestrawność	Często
	Ból brzucha	Często
	Zaparcie	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (uczucie zmęczenia)	Bardzo często
	Obrzęk	Często
	Ból	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz gamma-glutamylotransferazy (GGT)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (reakcje alergiczne)	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc	Często
	Zapalenie oskrzeli	Często
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często
	Zakażenie dróg moczowych	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała	Często
	Hipercholesterolemia	Często
	Pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia, hipoglikemia) u pacjentów z wcześniej istniejącą cukrzycą	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kończyn	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Bardzo często
	Ból głowy	Bardzo często
	Omdlenie i stany przedomdleniowe	Często
	Parestezja	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Depresja, obniżenie nastroju	Często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek u pacjentów z rozsianymi zmianami naczyniowymi i (lub) współistniejącym pogorszeniem czynności nerek	Często

	Zaburzenia oddawania moczu	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często
	Obrzęk płuc	Często
	Astma u predysponowanych pacjentów	Często
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiany skórne przypominające łuszczycę i liszaj płaski)	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	Bardzo często
	Niedociśnienie ortostatyczne	Często
	Zaburzenia krążenia obwodowego (ziębnięcie kończyn, choroba naczyń obwodowych, nasilenie chromania przestankowego, objaw Raynauda)	Często
	Nadciśnienie tętnicze	Często

### Opis wybranych działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia i bradykardii, nie jest zależna od stosowanej dawki. Zawroty głowy, omdlenia, ból głowy i astenia mają zwykle charakter łagodny i występują najczęściej na początku leczenia.

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

U pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory serca po ostrym zawale mięśnia sercowego bardzo częstym zdarzeniem niepożądanym była niewydolność serca, zgłaszana zarówno w grupie otrzymującej placebo (14,5%), jak i w grupie otrzymującej karwedylol (15,4%).

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

### Dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu karwedylolu 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*

Ze względu na właściwości beta-adrenolityczne karwedylolu możliwe jest ujawnienie się utajonej cukrzycy, pogorszenie przebiegu już istniejącej cukrzycy, zahamowanie mechanizmów regulujących stężenie glukozy we krwi (częstość nieznana).

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

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

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Donoszono o pojedynczych przypadkach nietrzymania moczu u kobiet, które ustępowało po odstawieniu produktu (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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### ***Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania***

W przypadku przedawkowania może wystąpić znaczne niedociśnienie, bradykardia, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny i zatrzymanie krążenia. Obserwowano także zaburzenia oddychania, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i uogólnione napady drgawkowe.

##### ***Leczenie w przypadku przedawkowania***

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).

W przypadkach ciężkiego przedawkowania przebiegającego z objawami wstrząsu leczenie podtrzymujące należy stosować wystarczająco długo ze względu na wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji i możliwość redystrybucji karwedylolu z głębokiego kompartmentu. Długość leczenia podtrzymującego/odtruwającego zależy od stopnia przedawkowania. Należy je kontynuować do momentu stabilizacji stanu pacjenta.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

Karwedylol jest niewybiórczym beta-adrenolitykiem o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne i przeciwwutleniającym. Właściwości naczyniorozszerzające produktu wynikają przede wszystkim z blokowania receptorów alfa-1-adrenergicznych.

Karwedylol powoduje zmniejszenie oporu obwodowego poprzez działanie rozszerzające naczynia krwionośne oraz hamowanie aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron poprzez blokadę receptorów beta. Dochodzi do zmniejszenia aktywności reninowej osocza, rzadko obserwuje się retencję płynów.

Karwedylol nie posiada wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i podobnie jak propranolol ma zdolność stabilizowania błon komórkowych.

Karwedylol jest racemiczną mieszaniną dwóch stereoizomerów. Enancjomer S(-) posiada właściwość blokowania receptorów beta-adrenergicznych, oba enancjomery wykazują podobną zdolność blokowania receptorów alfa-1-adrenergicznych.

Karwedylol jest silnym przeciwutleniaczem usuwającym wolne rodniki tlenowe i mającym właściwości antyproliferacyjne. Właściwości karwedylolu i jego metabolitów oceniano *in vitro* i *in vivo* w badaniach na zwierzętach oraz *in vitro* w badaniach na różnego typu komórkach ludzkich.

W badaniach klinicznych wykazano, że dzięki jednoczesnemu działaniu polegającemu na rozszerzaniu naczyń krwionośnych i blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych podczas stosowania karwedylolu obserwuje się następujące efekty:

#### *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. Przepływ nerkowy i czynność nerek nie ulegają zmianie. Nie zmienia się także przepływ obwodowy, w związku z tym rzadko obserwuje się ziębnięcie kończyn, będące objawem często obserwowanym podczas leczenia lekami o działaniu beta-adrenolitycznym.

#### *Zaburzenia 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 uzyskiwanymi 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 leku Carvedilol Genoptim. Badania hemodynamiczne wykazały, że podawanie produktu Carvedilol Genoptim 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. 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.

#### *Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego*

Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby dotyczyło stosowania karwedylolu u pacjentów po zawale serca z zaburzeniami czynności lewej komory (LVEF poniżej/równe 40%, indeks skurczowy serca poniżej/równy 1,3) (badanie CAPRICORN). Wykazano, że karwedylol nie powoduje istotnego statystycznie zmniejszenia ilości zgonów z dowolnej przyczyny lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (zmniejszenie o 8% vs placebo,  $p = 0,297$ ). Badanie CAPRICORN wykazało natomiast zmniejszenie o 23% ( $p = 0,031$ ) całkowitej śmiertelności, zmniejszenie o 29% ( $p = 0,002$ ) łącznie zgonów z dowolnej przyczyny i niezakończonym zgonem zawału serca, zmniejszenie o 25% ( $p = 0,024$ ) śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zmniejszenie o 41% ( $p = 0,014$ ) hospitalizacji z powodu zawału serca niezakończonym zgonem w grupie otrzymującej

karwedylol w porównaniu z grupę otrzymującą placebo.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wełnianie

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-procentową bezwzględną dostępność biologiczną przy podaniu doustnym – w porównaniu z 31-procentową dla R-(+)-enancjomeru. Maksymalne stężenie R-enancjomeru karwedylolu w osoczu jest w przybliżeniu 2 razy większe niż S-enancjomeru karwedylolu.

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

Stwierdza się liniową zależność pomiędzy dawką produktu i jego stężeniem w surowicy. Spożywanie pokarmów nie wpływa na biodostępność i maksymalne stężenie produktu w surowicy, jednak obserwuje się wydłużenie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia.

### 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

Karwedylol 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 karwedylolu 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.

### Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Wiek pacjenta nie ma statystycznie istotnego wpływu na farmakokinetykę karwedylolu u pacjentów z nadciśnieniem. U osób w podeszłym wieku stężenie produktu w osoczu jest o około 50% większe niż u osób młodych.

#### *Dzieci*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

W badaniu, w którym karwedylol stosowano u pacjentów z marskością wątroby, biodostępność produktu była czterokrotnie większa, a 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 wydalany 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 sugerują, iż 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).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki:*

Laktoza jednowodna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Krospowidon (typu A)  
Krospowidon (typu B)  
Powidon (K-30)  
Sacharoza  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka tabletki:*

Makrogol 400  
Polisorbat 80

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Hypromeloza 5 cps

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku .  
Wielkości opakowań 30, 60, 90 oraz 100 tabletek powlekanych.  
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**

Synoptis Pharma Sp. z o.o.  
ul. Krakowiaków 65  
02-255 Warszawa

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

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

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