

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dilatrend, 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletką zawiera 10,00 mg laktozy i 25,00 mg sacharozy. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekła niewydolność serca

Dilatrend 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

Dilatrend jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Choroba wieńcowa

Dilatrend jest wskazany w profilaktycznym leczeniu stabilnej choroby wieńcowej.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia serca

Dilatrend jest wskazany w leczeniu pacjentów po przebyłym 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 Dilatrend stan pacjenta powinien być stabilny, bez potrzeby podawania dożylnego leków moczopędnych i cech dużego przewodnienia.

Leczenie produktem Dilatrend 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 względnymi 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

Dilatrend 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 Dilatrend.

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 3,125 mg (pół tabletki 6,25 mg) dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. W przypadku dobrej tolerancji produktu 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 mmHg, podczas zwiększania dawki produktu Dilatrend 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 Dilatrend. W omawianej grupie pacjentów dawki produktu Dilatrend nie należy zwiększać do chwili stabilizacji stanu klinicznego.

W przypadku przerwania terapii produktem Dilatrend 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 karwedylolem pacjenci w stabilnym stanie hemodynamicznym muszą otrzymywać inhibitor ACE przez co najmniej 48 godzin, z czego przez co najmniej 24 godziny poprzedzające leczenie karwedylolem, inhibitor ACE musi być podawany w niezmienną dawkę.

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

Karwedylol jest przeciwwskazany u pacjentów z klinicznie jawnym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 5.2). 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 do zdrowych ochotników.

Pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek

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

Podczas długotrwałego leczenia karwedylolem 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 nasilać działanie insuliny i doustnych leków hipoglikemizujących oraz łagodzić niektóre objawy zespołu metabolicznego.

Sposób podawania

Tabletki produktu Dilatrend należy popijać odpowiednią ilością płynu. Pacjenci z przewlekłą niewydolnością

serca powinni przyjmować produkt w czasie posiłku.

Czas leczenia

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na karwedylol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niestabilna i (lub) zdekompensowana niewydolność serca
- Klinicznie objawowe zaburzenie czynności wątroby
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub 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 mmHg)
- 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 produktu. 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 (skurczowe ciśnienie tętnicze < 100 mmHg), chorobą niedokrwinną serca, rozsianymi 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, 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 w krwi, bądź maskować lub osłabiać wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii (patrz punkt 4.5).

Ogólnie beta-adrenolityki mogą zwiększać insulinooporność i maskować objawy hipoglikemii. Liczne badania wykazały jednak, że beta-adrenolityki rozszerzające naczynia krwionośne, takie jak karwedylol, są związane z korzystniejszym wpływem na profile stężenia glukozy i lipidów. Wykazano, że karwedylol wykazuje niewielkie właściwości uwrażliwiająca na insulinę i może łagodzić niektóre objawy zespołu metabolicznego.

Choroba naczyń obwodowych i objaw Raynauda

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

Nadczynność tarczycy

Karwedylol, podobnie jak inne β -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.

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.

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 przeciwartmicznymi) - bardziej szczegółowe informacje podano w punkcie 4.5.

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 niedokrwinną serca. Karwedylol należy odstawiać stopniowo (w ciągu dwóch tygodni).

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Laktoza

Jedna tabletkę produktu Dilatrend zawiera 10,00 mg laktozy. Produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sacharoza

Jedna tabletkę produktu Dilatrend zawiera 25,00 mg sacharozy. Produktu 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 farmakokinetykę 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 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 monitorowanie stężenia digoksyny podczas rozpoczynania leczenia, zwiększania dawki i przerywania leczenia karwedylolem (patrz punkt 4.4.). Karwedylol nie wpływa na stężenie digoksyny podawanej dożylnie.

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 do 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. 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.

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

Wpływ innych leków i substancji na farmakokinetykę 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 skuteczności 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% 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 częstości 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: Jednoczesne picie alkoholu może wpływać na przeciwnadciśnieniowe działanie karwedylolu i powodować różne działania niepożądane. Wykazano, że picie alkoholu ma silne działanie hipotensyjne, które prawdopodobnie powiększa obniżenie ciśnienia krwi spowodowane przez karwedylol. Ponieważ karwedylol jest tylko słabo rozpuszczalny w wodzie, ale rozpuszczalny w etanolu, obecność alkoholu może wpływać na szybkość i (lub) stopień wchłaniania karwedylolu w jelitach poprzez zwiększenie jego rozpuszczalności.

Ponadto wykazano, że karwedylol jest częściowo metabolizowany przez CYP2E1, enzym, o którym wiadomo, że jest zarówno indukowany, jak i hamowany przez alkohol.

Sok grejpfrutowy: Spożycie pojedynczej dawki 300 ml soku grejpfrutowego powodowało 1,2-krotne zwiększenie AUC karwedylolu w porównaniu z wodą. Chociaż znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest jasne, zaleca się, aby pacjenci unikali jednoczesnego spożywania soku grejpfrutowego przynajmniej do czasu ustalenia stabilnej zależności dawka-odpowiedź.

Interakcje farmakodynamiczne

Insulina lub doustne leki 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 monoaminooksydazy).

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

Antagoniści wapnia nie będący pochodnymi dihydropirydyny, amiodaron oraz inne leki przeciwaritmiczne: 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 przeciwaritmicznymi, 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. alfa₁-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, przenikają 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 produktu 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 (c).

Niepożądane działania produktu podano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz według kategorii częstości CIOMS:

Częstość występowania działań niepożądanych:

bardzo często: $\geq 1/10$ często: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

niezbyt często: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ rzadko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$ bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

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

Poniższa tabela 1 podsumowuje 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.

Tabela 1. Działania niepożądane w badaniach klinicznych

| Klasyfikacja układów i narządów | Działanie niepożądane | Częstość występowania |
|------------------------------------|---|-----------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Niedokrwistość | Często |
| | Małopłytkowość | Rzadko |
| | Leukopenia | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia serca | Niewydolność serca | Bardzo często |
| | Bradykardia | Często |
| | Hiperwolemia (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 rozszanymi 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 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, rozszianymi zmianami naczyniowymi i (lub) współistniejącą niewydolnością nerek podczas terapii karwedylolem obserwowano przemijające pogorszenie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu produktu 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 produktu Dilatrend możliwe jest ujawnienie się utajonej cukrzycy, pogorszenie przebiegu już istniejącej cukrzycy, zahamowanie mechanizmów regulujących stężenie glukozy we krwi (częstość nieznana).

Zaburzenia psychiczne

Omamy (halucynacje)

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Nadpotliwość.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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 PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania

W przypadku przedawkowania może wystąpić znaczne niedociśnienie, bradykardia, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, zahamowanie zatokowe 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).

Ważna uwaga

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/odtruającego 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, racemiczna mieszanina dwóch enancjomerów (R- i S-karwedylolu), jest antagonistą receptorów alfa- i beta-adrenergicznych o wielokrotnym działaniu. Blokada receptora beta-adrenergicznego jest związana z enancjomerem S i jest nieselektywna dla receptorów beta1- i beta2-adrenergicznych, podczas gdy oba enancjomery mają takie same właściwości blokujące, specyficzne dla receptorów alfa1-adrenergicznych. W wyższych stężeniach karwedylol wykazuje również słabą do umiarkowanej aktywność blokującą kanały wapniowe. Nie ma wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i (podobnie jak propranolol) ma właściwości stabilizujące błonę komórkową.

Działanie farmakodynamiczne

Oprócz działania na układ sercowo-naczyniowy wynikającego z blokady receptorów beta-adrenergicznych, jak opisano bardziej szczegółowo w następnym punkcie, karwedylol zmniejsza obwodowy opór naczyniowy poprzez selektywne blokowanie receptorów alfa1-adrenergicznych. Ponadto jego działanie blokujące kanał wapniowy może zwiększać przepływ krwi w określonych łożyskach naczyniowych, takich jak krążenie skórne. Poprzez swoje działanie blokujące receptory beta, karwedylol hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron, zmniejszając w ten sposób uwalnianie reniny i powodując rzadkie zatrzymywanie płynów w organizmie.

Łagodzi wzrost ciśnienia krwi wywołany przez fenylefrynę, agonistę receptora alfa1-adrenergicznego, ale nie wywołany przez angiotensynę II.

Wykazano również, że karwedylol ma działanie ochronne na narządy, co najmniej częściowo wynika z dodatkowych właściwości wykraczających poza jego działanie blokujące receptory adrenergiczne. Ma silne właściwości przeciwutleniające związane z obydwooma enancjomerami i wychwytuje wolne rodniki tlenowe. W badaniach klinicznych wykazano zmniejszenie stresu oksydacyjnego poprzez pomiar różnych markerów podczas długotrwałego leczenia pacjentów karwedylolem. Ponadto ma działanie antyproliferacyjne na komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych człowieka.

Karwedylol nie wpływa niekorzystnie na profil lipidowy. Utrzymany jest normalny stosunek lipoprotein o dużej gęstości do lipoprotein o małej gęstości (HDL/LDL).

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. 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.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym 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 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 wieńcowa wykazano przeciwniedokrwienne i przeciwdławicowe działanie produktu Dilatrend. Badania hemodynamiczne wykazały, że podawanie produktu Dilatrend 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 jakiegokolwiek przyczyny, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności z powodu niewydolności serca lub pierwszej hospitalizacji u pacjentów z niewydolnością serca z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą nerek niezależną od dializy. 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/równe 1,3) (badanie CAPRICORN). Wykazano, że karwedylol nie powoduje istotnego statystycznie zmniejszenia ilości zgonów z dowolnej przyczyny lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (8% zmniejszenie vs placebo, $p=0,297$). Badanie CAPRICORN wykazało natomiast 23% ($p=0,031$) zmniejszenie całkowitej śmiertelności, zmniejszenie 29% ($p=0,002$) łącznie zgonów z dowolnej przyczyny i niezakończonego 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 niezakończonego zgonem w grupie otrzymującej karwedylol w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność karwedylolu u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone ze względu na ograniczoną liczbę i wielkość badań. Dostępne badania dotyczyły leczenia niewydolności serca u dzieci, która jednak różni się od choroby występującej u dorosłych pod względem cech i etiologii. Podczas gdy szereg badań wstępnych i obserwacyjnych dotyczących tego schorzenia, w tym badania nad niewydolnością serca wtórną do dystrofii mięśniowej, wykazały możliwe korzystne działanie karwedylolu, dowody dotyczące skuteczności z randomizowanych badań kontrolowanych są sprzeczne i niejednoznaczne.

Dane dotyczące bezpieczeństwa z tych badań wskazują, że zdarzenia niepożądane były na ogół porównywalne między grupami leczonymi karwedylolem i grupami kontrolnymi. Jednak ze względu na małą liczbę uczestników w porównaniu z badaniami z udziałem dorosłych oraz ogólny brak optymalnego schematu dawkowania u dzieci i młodzieży, dostępne dane nie są wystarczające do ustalenia profilu bezpieczeństwa karwedylolu u dzieci. Stosowanie karwedylolu u dzieci 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 $\mu\text{g/l}$ 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% bezwzględnej dostępności biologicznej przy podaniu doustnym - w porównaniu z 31% dla R-enancjomeru. Maksymalne stężenie R-enancjomeru karwedylolu w osoczu jest w przybliżeniu dwa razy większe niż S-

enancjomeru karwedylolu.

Badania *in vitro* wskazują, że karwedylol jest substratem 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

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 wskazują, 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. Ta ocena jest również poparta obserwacjami, że różnice w charakterystyce farmakokinetycznej spowodowanej polimorfizmem CYP2D6 nie miały znaczącego wpływu na odpowiedź farmakodynamiczną u zdrowych ochotników i że nie było związku między genotypem lub fenotypem CYP2D6 a dawką karwedylolu lub częstością działań niepożądanych leku. u pacjentów z niewydolnością serca.

Eliminacja

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Stwierdzono, że wiązanie karwedylolu z receptorami adrenergicznymi, badane w teście radioreceptorowym i kinetyka jego enancjomeru, są proporcjonalne do dawki, z ogólną liniową zależnością między odpowiedzią na leczenie mierzoną ergometrycznym wzrostem częstości akcji serca i dawką przekształconą

logarytmicznie, stężeniem enancjomeru S przekształconym logarytmicznie i wysyceniem receptorów beta1-adrenergicznych. Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, istnieje opóźnienie między ekspozycją na lek a działaniem farmakodynamicznym, ponieważ maksymalny wpływ na częstość akcji serca i ciśnienie krwi uzyskuje się później niż maksymalne stężenie w osoczu. Stwierdzono, że różnice metaboliczne spowodowane różnymi genotypami CYP2D6 prowadzą do znacznych zmian farmakokinetycznych, ale nie mają wpływu na częstość akcji serca, ciśnienie krwi ani działania niepożądane, prawdopodobnie z powodu kompensacji przez aktywne metabolity i ogólnie płaskiej zależności stężenie-efekt. Podsumowując, zależności dawka-efekt i kinetyczno-dynamiczne karwedylolu są określane przez złożone interakcje między enancjospecyficzną kinetyką i dynamiką, wiązaniem białek i zaangażowaniem aktywnych metabolitów, jak opisano powyżej.

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

Zaburzona czynność 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).

Zaburzona czynność 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).

Rakotwórczość

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

Mutagenność

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

Płodność

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

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

Teratogenność

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, sacharoza, powidon K 25, krospowidon typ A, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 30°C, w zamkniętym opakowaniu. Chronić od światła oraz wilgoci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku. Blistry z folii PVC w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

30 szt. - 3 blistry po 10 szt.

50 szt. - 5 blistrów po 10 szt.

100 szt. - 10 blistrów po 10 szt.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Niemcy

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

Pozwolenie nr R/7176

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 czerwca 1997 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 lipca 2012

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