

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Carvedilol Orion 6,25 mg tabletki powlekane  
Carvedilol Orion 12,5 mg tabletki powlekane  
Carvedilol Orion 25 mg tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*Carvedilol Orion 6,25 mg, tabletki powlekane:*

Jedna tabletkę zawiera 6,25 mg karwedylolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Jedna tabletkę zawiera 57,25 mg laktozy jednowodnej oraz 1,250 mg sacharozy.

*Carvedilol Orion 12,5 mg, tabletki powlekane:*

Jedna tabletkę zawiera 12,5 mg karwedylolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Jedna tabletkę zawiera 114,5 mg laktozy jednowodnej oraz 2,5 mg sacharozy.

*Carvedilol Orion 25 mg, tabletki powlekane:*

Jedna tabletkę zawiera 25 mg karwedylolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Jedna tabletkę zawiera 229 mg laktozy jednowodnej oraz 5 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

*Carvedilol Orion 6,25 mg, tabletki powlekane:*

Białe lub prawie białe tabletki powlekane, owalne, oznaczone symbolem „F57” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

*Carvedilol Orion 12,5 mg, tabletki powlekane:*

Białe lub prawie białe tabletki powlekane, owalne, oznaczone symbolem „F58” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

*Carvedilol Orion 25 mg, tabletki powlekane:*

Białe lub prawie białe tabletki powlekane, owalne, oznaczone symbolem „F59” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne.

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie doustne.

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

Carvedilol Orion może być stosowany w leczeniu nadciśnienia w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi.

Zalecane jest podawanie raz na dobę, jednak zalecana maksymalna dawka pojedyncza wynosi 25 mg, natomiast zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.

#### *Dorośli:*

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku:*

Zalecana dawka początkowa w nadciśnieniu tętniczym wynosi 12,5 mg raz na dobę; taka dawka może także być wystarczająca w dalszym leczeniu.

Jeśli jednak podczas stosowania takiej dawki obserwuje się niedostateczną reakcję terapeutyczną, dawkę można stopniowo zwiększać co dwa tygodnie lub rzadziej.

#### **Przewlekła, stabilna dławica piersiowa:**

Zalecane jest przyjmowanie produktu leczniczego dwa razy na dobę.

#### *Dorośli:*

Dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez pierwsze dwie doby. Następnie leczenie kontynuuje się z zastosowaniem dawki 25 mg dwa razy na dobę. W razie konieczności dawkę można stopniowo zwiększać co dwa tygodnie lub w dłuższych odstępach czasu do zalecanej dawki maksymalnej wynoszącej 100 mg na dobę podzielonej na dwie dawki (dwa razy na dobę).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku:*

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

#### **Niewydolność serca:**

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

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

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

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

Podczas dostosowywania dawki należy regularnie kontrolować czynność nerek, liczbę płytek krwi oraz stężenie glukozy (w przypadku cukrzycy niezależnej od insuliny [ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, NIDDM] lub cukrzycy zależnej od insuliny [ang. *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, IDDM]). Jednak po dostosowaniu dawki można zmniejszyć częstość kontroli.

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

#### *Niewydolność nerek:*

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

#### *Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby:*

Konieczne może być dostosowanie dawki.

#### *Dzieci i młodzież (< 18 lat):*

Nie zaleca się stosowania karwedylolu u dzieci poniżej 18 roku życia, ponieważ nie ma dostatecznych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karwedylolu.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku:*

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

Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, szczególnie u pacjentów z chorobą wieńcową, odstawianie karwedylolu powinno odbywać się stopniowo (patrz punkt 4.4).

### *Sposób podawania*

Tabletki należy zażywać z odpowiednią ilością płynu. Zalecane jest, by pacjenci z niewydolnością serca zażywali karwedylol z jedzeniem, aby spowolnić wchłanianie i zmniejszyć ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na karwedylol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niewydolność serca klasy IV wg NYHA ze znacznym zatrzymaniem płynów lub przeciążeniem, wymagająca dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym.
- Ostra zatorowość płucna.
- Klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby.
- Astma oskrzelowa lub inne choroby układu oddechowego z komponentą bronchospastyczną (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc).
- Blok przedsionkowo-komorowy 2. i 3. stopnia (o ile nie wszczepiono stałego stymulatora serca).
- Ciężka bradykardia (< 50 /min).
- Zespół chorego węzła zatokowego (w tym blok zatokowo-przedsionkowy).
- Wstrząs kardiogeny.
- Ciężkie niedociśnienie (ciśnienie skurczowe krwi < 85 mm Hg).
- Serce płucne.
- Dławica Prinzmetal.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy.
- Kwasica metaboliczna.
- Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych.
- Jednoczesne leczenie inhibitorami MAO (za wyjątkiem inhibitorów MAO-B).
- Jednoczesne dożylnie podawanie werapamilu lub diltiazemu (patrz punkt 4.5).
- Karmienie piersią.

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

#### Ostrzeżenia dotyczące szczególnie pacjentów z niewydolnością serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca karwedylol zaleca się podawać w skojarzeniu z diuretykami, inhibitorami ACE, glikozydami naporstnicy i (lub) środkami rozszerzającymi naczynia krwionośne. Rozpoczynanie leczenia powinno następować pod ścisłą kontrolą lekarską z zapleczem szpitalnym. Terapię można rozpocząć jedynie wtedy, gdy pacjenta ustabilizowano za pomocą terapii konwencjonalnej przez przynajmniej 4 tygodnie. Pacjentów z ciężką niewydolnością serca, niedoborem soli i objętości, w wieku podeszłym lub pacjentów z niskim wyjściowym ciśnieniem tętniczym krwi należy monitorować przez pierwsze dwie godziny od podania pierwszej dawki i każdorazowo po jej zwiększeniu ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia. Niedociśnieniu z powodu nadmiernego rozszerzenia naczyń krwionośnych można zapobiec poprzez zmniejszenie dawki diuretyków. Jeśli objawy nie ustąpią, można zmniejszyć dawkę któregośkolwiek inhibitora ACE. Na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki karwedylolu może wystąpić pogorszenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów. Jeśli wystąpią takie objawy, należy zwiększyć dawki diuretyków. Niekiedy konieczne może być zmniejszenie dawki karwedylolu, a w rzadkich przypadkach – przerwanie jego stosowania. Dawki karwedylolu nie należy zwiększać do momentu uzyskania wyrównania objętości spowodowanej przez niewydolność serca lub obniżenia ciśnienia tętniczego z powodu rozszerzenia naczyń.

Dotychczas, istnieje niewiele danych dotyczących pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy IV wg NYHA, dlatego, w razie konieczności zastosowania karwedylolu u tych pacjentów, leczenie powinno odbywać się z zachowaniem szczególnej ostrożności. Zaleca się przestrzeganie wskazówek, podanych w tym punkcie.

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

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

Przed rozpoczęciem leczenia karwedylolem 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.

W związku z ograniczonym doświadczeniem klinicznym dotyczącym stosowania karwedylolu u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują jej objawy.

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjenta z przewlekłą niewydolnością serca, w skojarzeniu z glikozydami naparstnicy, ponieważ oba leki mogą wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.5).

#### Inne ogólne ostrzeżenia podczas stosowania karwedylolu i beta-adrenolityków

Leki o nieselektywnym działaniu antagonistycznym na receptory beta mogą wywołać ból w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową Prinzmetala. Brak doświadczeń klinicznych w zakresie stosowania karwedylolu u tych pacjentów, jednakże wpływ karwedylolu na receptory alfa może zapobiec wystąpieniu tych objawów. Jednakże podczas podawania karwedylolu u pacjentów z podejrzeniem dławicy piersiowej Prinzmetala należy zachować ostrożność.

Karwedylol należy stosować z ostrożnością u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i skłonnością do skurczu oskrzeli, nieleczonych lekami doustnymi lub wziewnymi, i tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem. U pacjentów ze skłonnością do stanów skurczowych oskrzeli może wystąpić niewydolność oddechowa jako skutek możliwego zwiększenia oporu w drogach oddechowych. Z tego względu, nie należy stosować karwedylolu w leczeniu pacjentów z chorobami układu oddechowego z komponentą bronchospastyczną (patrz punkt 4.3).

Karwedylol może maskować lub łagodzić wczesne objawy ostrej hipoglikemii. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i cukrzycą stosowanie karwedylolu może powodować pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi. Dlatego u pacjentów z cukrzycą konieczne jest regularne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi podczas rozpoczynania terapii karwedylolem lub zwiększania jego dawki oraz odpowiednia modyfikacja terapii hipoglikemicznej (patrz punkt 4.5). Stężenie glukozy we krwi należy także starannie kontrolować po dłuższych okresach głodzenia.

Z drugiej strony liczne badania wykazały jednak, że beta-adrenolityki rozszerzające naczynia krwionośne, np. karwedylol, mają bardziej korzystny wpływ na profil glukozy i lipidów. Stwierdzono, że karwedylol może nieznacznie zwiększać wrażliwość na insulinę oraz łagodzić niektóre objawy zespołu metabolicznego.

Karwedylol może maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe nadczynności tarczycy.

Karwedylol może wywołać bradykardię. Jeśli tętno pacjenta spadnie poniżej 55 na minutę i wystąpią objawy towarzyszące bradykardii dawkę karwedylolu należy zmniejszyć.

U pacjentów leczonych jednocześnie blokerami kanału wapniowego, np. werapamilem lub diltiazemem, lub innymi lekami przeciwarrytmicznymi, szczególnie amiodaronem, konieczne jest

dokładne monitorowanie EKG i ciśnienia tętniczego krwi. Należy unikać równoczesnego podawania dożylnego (patrz punkt 4.5).

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

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

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania karwedylolu pacjentom z poważnymi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz poddawanych leczeniu odczulającemu, ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergeny oraz nasilać reakcje anafilaktyczne. Należy zachować ostrożność przepisując leki beta-adrenolityczne pacjentom z łuszczycą, gdyż może to spowodować nasilenie reakcji skórnych.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne: Podczas leczenia karwedylem obserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN) oraz zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS) (patrz punkt 4.8). Karwedylol należy na stałe odstawić u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie niepożądane reakcje skórne, które można powiązać ze stosowaniem karwedylolu.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi: Istnieje szereg ważnych interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych z innymi produktami leczniczymi (np. digoksyna, cyklosporyna, ryfampicyna, środki znieczulające, leki przeciwartmicyjne. Patrz punkt 4.5).

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą naczyń obwodowych, ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą przyspieszyć lub pogorszyć objawy niewydolności tętniczej. Podobne zalecenie dotyczy postępowania z pacjentami z zespołem Raynauda, gdyż może wystąpić nasilenie objawów choroby.

Pacjenci, u których stwierdzono słaby metabolizm debryzochiny, powinni być poddani ścisłej obserwacji podczas rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 5.2).

Z powodu braku wystarczających doświadczeń, karwedylol nie powinien być stosowany u pacjentów z niestabilnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym, z całkowitym blokiem którejś z odnóg pęczka Hisa, ze skłonnością do spadków ciśnienia tętniczego krwi w związku ze zmianami postawy ciała (niedociśnienie ortostatyczne), ostrym zapaleniem mięśnia sercowego, hemodynamicznie znaczną niedrożnością zastawek serca lub dróg odpływu z serca, w schyłkowej fazie choroby naczyń obwodowych, w leczeniu skojarzonym z antagonistami receptorów alfa 1 i agonistami receptorów alfa 2.

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

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

Beta-adrenolityki zmniejszają ryzyko arytmii podczas anestezji, jednakże jednocześnie zwiększają ryzyko niedociśnienia. Należy zachować ostrożność, stosując pewne leki znieczulające. Nowsze badania wskazują jednakże na korzyści związane ze stosowaniem beta-adrenolityków w zapobieganiu śmiertelności okołooperacyjnej z powodów kardiologicznych i zmniejszenie komplikacji ze strony układu krążenia.

Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, leczenia karwedylolem nie należy przerywać w sposób nagły, zwłaszcza u pacjentów z niedokrwinną chorobą serca. Odstawianie karwedylolu powinno odbywać się stopniowo w ciągu 2 tygodni np. przez zmniejszenie dawki dobowej o połowę co kolejne trzy doby. Jeśli konieczne, w tym samym czasie należy zastosować terapię zastępczą, aby zapobiec nasileniu dławicy piersiowej.

Produkt leczniczy z karwedylolem zawiera laktozę i sacharozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy lub fruktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub z niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować tego leku.

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

##### ***Leki przeciw arytmii serca***

Zgłaszano pojedyncze przypadki zaburzenia przewodzenia (w rzadkich przypadkach zaburzoną hemodynamikę), kiedy karwedylol i doustny diltiazem, werapamil i (lub) amiodaron są podawane razem. Tak jak w przypadku innych beta-adrenolityków, należy monitorować ECG i ciśnienie krwi, kiedy podaje się antagonistów kanału wapniowego w rodzaju werapamilu i diltiazemu ze względu na ryzyko zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, albo ryzyko niewydolności serca (efekt synergiczny). Wymagane jest dokładne monitorowanie w przypadku jednoczesnego podawania karwedylolu oraz leczenia amiodaronem (doustnie) lub lekami przeciwarrytmicznymi klasy I. Stwierdzono bradykardię, zatrzymanie akcji serca i migotanie komór krótko po rozpoczęciu leczenia beta-adrenolitykami u pacjentów biorących amiodaron. Występuje ryzyko niewydolności serca w przypadku jednoczesnego leczenia lekami przeciwarrytmicznymi z klasy Ia lub Ic podawanymi dożylnie.

Jednoczesne stosowanie w leczeniu rezerpiny, guanetydyny, metyldopy, guanfacyny oraz inhibitorów monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B) może prowadzić do dalszego zmniejszenia tętna i niedociśnienia. Zaleca się monitorowanie parametrów podstawowych czynności życiowych.

##### ***Leki z grupy pochodnych dihydropirydyny***

Leki z grupy pochodnych dihydropirydyny razem z karwedylolem należy podawać pod ścisłą kontrolą, ponieważ może wystąpić niewydolność serca i poważne niedociśnienie.

##### ***Azotany***

Zwiększone działanie obniżające ciśnienie.

##### ***Glikozydy nasercowe***

Wzrost ustalonego stężenia digoksyny o około 16% oraz stężenia digotoksyny o około 13% odnotowano u nadwrażliwych pacjentów w przypadku równoczesnego stosowania karwedylolu i digoksyny. Zaleca się monitorowanie stężenia digoksyny w surowicy przy rozpoczęciu, przerwaniu lub dostosowywaniu leczenia przy użyciu karwedylolu.

##### ***Inne leki przeciwnadciśnieniowe***

Karwedylol może nasilać działanie innych równocześnie podawanych produktów leczniczych przeciwnadciśnieniowych (np. antagonistów receptorów  $\alpha_1$ ) oraz takich, jak barbiturany, pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe przeciwdepresyjne, środki rozszerzające naczynia krwionośne oraz po spożyciu alkoholu, których to działanie niepożądane obejmuje nasilenie działania leków przeciwnadciśnieniowych.

##### ***Cyklosporyna i takrolimus***

Zaobserwowano łagodny wzrost stężenia minimalnego cyklosporyny po rozpoczęciu leczenia karwedylolem u 21 pacjentów po przeszczepieniu nerek, którzy cierpieli na odrzucanie przewlekłe naczyniowe. U około 30% pacjentów musiano zmniejszyć dawkę cyklosporyny, aby utrzymać stężenie cyklosporyny w zakresie terapeutycznym, natomiast u pozostałych pacjentów zmienianie

dawki nie było konieczne. Przeciętnie u tych pacjentów dawkę cyklosporyny zmniejszono o około 20%. Ze względu na duże różnice występujące pomiędzy pacjentami w przypadku dopasowywania dawki, zaleca się monitorowanie stężenia cyklosporyny po rozpoczęciu leczenia karwedylem i dopasowanie właściwej dawki cyklosporyny. Nie oczekuje się interakcji z karwedylem w przypadku, gdy cyklosporyna jest podawana dożylnie. 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.

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 (patrz punkt 5.2). Poniżej podano niektóre przykłady obserwowane u pacjentów lub zdrowych osób, lecz lista ta nie jest wyczerpująca.

### ***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 razy, większe u pacjentów z niewydolnością serca przyjmujących jednocześnie karwedylol i amiodaron, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi karwedylol w monoterapii.

Wpływ na S-enancjomer karwedylolu przypisano deetyloamiodaronowi - metabolitowi amiodaronu, który jest silnym inhibitorem CYP2C9. Zaleca się kontrolowanie skuteczności leczenia betaadrenolitycznego u pacjentów leczonych karwedylem w skojarzeniu z amiodaronem.

### ***Fluoksetyna i paroksetyna***

W randomizowanym, krzyżowym badaniu z udziałem 10 pacjentów z niewydolnością serca, podanie karwedylolu w skojarzeniu z fluoksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6, spowodowało stereoselektywną inhibicję metabolizmu karwedylolu z 77% zwiększeniem średniego AUC enancjomeru R(+) i nieistotnym statystycznie 35% zwiększeniem AUC enancjomeru S(-) w porównaniu do grupy placebo. Pomimo tego, pomiędzy grupami terapeutycznymi, nie zaobserwowano żadnych różnic w działaniach niepożądanych, ciśnieniu tętniczym lub 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. Pomimo istotnego zwiększenia narażenia na R- i S-enancjomer karwedylolu, u zdrowych uczestników nie stwierdzono żadnych skutków klinicznych.

***Alkohol:*** Wykazano, że picie alkoholu ma silne działanie hipotensyjne, które prawdopodobnie powiększa obniżenie ciśnienia krwi spowodowane przez karwedylol. Ponieważ karwedylol jest rozpuszczalny w etanolu, obecność alkoholu może wpływać na szybkość i (lub) stopień wchłaniania karwedylolu 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.

### ***Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina***

Może nastąpić nasilenie działania insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych. Objawy hipoglikemii mogą nie być widoczne. U pacjentów cierpiących na cukrzycę konieczne jest regularne sprawdzanie stężenia glukozy we krwi.

### ***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 pierwszy, a następnie w ciągu kilku dni klonidynę, stopniowo zmniejszając jej dawkę.

#### ***Wziewne środki anestetyczne***

Zaleca się ostrożność przy podawaniu środków anestetycznych ze względu na synergiczne, działanie karwedylolu i niektórych środków anestetycznych powodujące ujemny efekt inotropowy i niedociśnienie.

#### ***Niesteroidowe leki przeciwzapalne, estrogeny i kortykosteroidy***

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

Przeciwnadciśnieniowe działanie karwedylolu zostaje zmniejszone na skutek zatrzymania wody i sodu w organizmie.

#### ***Leki zwiększające lub hamujące czynność cytochromu P450***

Należy monitorować pacjentów otrzymujących leki, które zwiększają (np. ryfampicyna i barbiturany) lub hamują (np. cymetydyna, ketokonazol, fluoksetyna, haloperydol, werapamil, erytromycyna) czynności cytochromu P450 podczas równoczesnego leczenia karwedylem, ponieważ stężenie karwedylolu w surowicy może zostać obniżone przez leki zwiększające czynności tego enzymu, a podwyższone przez leki hamujące czynność P450.

Ryfampicyna zmniejszyła stężenie karwedylolu w surowicy o około 70%. Cymetydyna zwiększyła pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu o około 30%, ale nie zmieniła  $C_{max}$ . Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów otrzymujących leki zwiększające działanie wieloczynnościowych oksydaz, np. ryfampicynę, ponieważ stężenie karwedylolu w surowicy może się obniżyć, lub inhibitory wieloczynnościowych oksydaz, np. cymetydynę, ponieważ stężenie w surowicy może się podnieść. Jednakże, biorąc pod uwagę stosunkowo mały wpływ cymetydyny na stężenie karwedylolu we krwi, prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji o klinicznym znaczeniu jest znikome.

#### ***Sympatykomimetyki o działaniu alfa-mimetycznym i beta-mimetycznym***

Występuje ryzyko nadciśnienia i znacznej bradykardii.

#### ***Ergotamina***

Objawy zwężenia naczyń mogą się nasilić.

#### ***Środki powodujące blokadę połączenia nerwowo-mięśniowego***

Nasilone działanie blokady połączenia nerwowo-mięśniowego.

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

Niekardioselektywne beta-adrenolityki znoszą działanie bronchodylatacyjne beta-adrenomimetyków rozszerzających oskrzela. Zaleca się uważne monitorowanie pacjentów.

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

#### **Ciąża**

Brak wystarczającego doświadczenia klinicznego w stosowaniu karwedylolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Leki beta-adrenolityczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może spowodować wewnątrzmaciczną śmierć płodu oraz niewczesne lub przedwczesne porody. Dodatkowo, u płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (zwłaszcza hipoglikemia, niedociśnienie,

bradykardia, depresja układu oddechowego i hipotermia). Ryzyko powikłań sercowych i płucnych u noworodków w okresie poporodowym może ulec zwiększeniu. Karwedylol nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne (potencjalne korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu/novorodka). Leczenie należy przerwać 2–3 dni przed spodziewanym porodem. Jeśli nie jest to możliwe, noworodka należy monitorować przez pierwsze 2–3 dni po urodzeniu.

#### Karmienie piersią

Karwedylol jest lipofilny. Badania na zwierzętach wykazały, że karwedylol lub jego metabolity przenikają do mleka matki, dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas przyjmowania karwedylolu. Nie ustalono, czy karwedylol przenika do mleka ludzkiego.

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

Ten produkt leczniczy wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów może wystąpić zmniejszona czujność zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia lub zwiększania dawki. Dotyczy to zwłaszcza okresu rozpoczynania leczenia, zwiększenia dawki lub zmiany leczenia, jak również jednoczesnego spożywania alkoholu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

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

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

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

Częstość występowania działań niepożądanych:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

##### *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*

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

##### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Często: Niedokrwistość

Rzadko: Trombocytopenia

Bardzo rzadko: Leukopenia

##### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Bardzo rzadko: Nadwrażliwość (reakcja alergiczna)

##### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

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

### *Zaburzenia psychiczne*

Często: Depresja, obniżony nastrój

Niezbyt często: Zaburzenia snu, splątanie, koszmary senne, omamy (halucynacje)

Rzadko: Psychozy

### *Zaburzenia układu nerwowego*

Bardzo często: Zawroty głowy, ból głowy

Niezbyt często: Stan przedomdleniowy, omdlenie, parestezja

### *Zaburzenia oka*

Często: Zaburzenia widzenia, zmniejszone wytwarzanie łez (suche oko), podrażnienie oczu

### *Zaburzenia serca*

Bardzo często: Niewydolność serca

Często: Bradykardia, obrzęk, hiperwoleミア, przewodnienie

Niezbyt często: Blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa

### *Zaburzenia naczyniowe*

Bardzo często: Niedociśnienie

Często: Niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia krążenia obwodowego (zimne kończyny, choroba naczyń obwodowych, zaostrzenie chromania przestankowego i zespołu Raynauda), nadciśnienie tętnicze

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

Często: Duszność, obrzęk płuc, astma u pacjentów predestynowanych

Rzadko: Obrzęk błony śluzowej nosa

### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Często: Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha

Niezbyt często: Zaparcie

Rzadko: Suchość błony śluzowej jamy ustnej

### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

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

### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Niezbyt często: Reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, łuszczykowe i liszajowate zmiany skórne), nadmierne pocenie się, łysienie

Bardzo rzadko: ciężkie niepożądane reakcje skórne (np.: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)

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

Często: Ból kończyn

### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

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

Bardzo rzadko: Nietrzymanie moczu u kobiet

### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Niezbyt często: Zaburzenia erekcji

### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Bardzo często: Astenia (zmęczenie)

Często: Ból, obrzęk

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

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

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

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

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

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.

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

#### 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).

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 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

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

### Leczenie

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

W przypadku nasilonej bradykardii można podać atropinę. W celu podtrzymania czynności komór zalecane jest podanie glukagonu lub leków sympatykomimetycznych (dobutamina, izoprenalina). Jeśli pożądanym jest dodatni efekt inotropowy należy rozważyć zastosowanie inhibitorów fosfodiesterazy. Jeśli rozszerzenie naczyń obwodowych dominuje w profilu intoksykacji, należy podać noradrenalinę lub norfenefrynę z ciągłym monitorowaniem krążenia. W przypadku bradykardii odpornej na leczenie należy rozpocząć terapię za pomocą stymulatora serca.

W przypadku skurczu oskrzeli należy podać beta-sympatykomimetyki (w postaci aerozolu lub dożylnie) lub można podać aminofilinę lub teofilinę dożylnie lub we wlewie (powoli). W przypadku drgawek zaleca się powolne dożylnie podanie diazepamu lub klonazepamu. Karwedylol w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego nie można go usunąć za pomocą dializy.

Płukanie żołądka lub wywołanie wymiotów może być skuteczne w ciągu pierwszych kilku godzin po spożyciu.

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Niektóre ograniczenia dotyczące tradycyjnych leków beta-adrenolitycznych nie dotyczą części beta-adrenolityków rozszerzających naczynia krwionośne, takich jak karwedylol.

Karwedylol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ang. *Intrinsic Sympathomimetic Activity*, ISA). Podobnie jak propranolol, ma właściwości stabilizujące błonę komórkową.

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

Właściwości antyoksydacyjne karwedylolu oraz jego metabolitów wykazano *in vitro* oraz *in vivo* w badaniach na zwierzętach, a także *in vitro* w niektórych typach komórek 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 działania:

U pacjentów z nadciśnieniem, obniżeniu ciśnienia krwi nie towarzyszy zwiększenie oporu obwodowego, co obserwowano w przypadku selektywnych beta-adrenolityków. Częstość pracy serca jest nieznacznie zmniejszona. Objętość wyrzutowa serca pozostaje bez zmian. Przepływ krwi przez

nerki oraz czynność nerek pozostają w normie, podobnie jak przepływ obwodowy krwi. Dlatego rzadko obserwuje się ziębnienie kończyn, częste w przypadku beta-adrenolityków. U pacjentów z nadciśnieniem karwedylol zwiększa stężenie noradrenaliny w osoczu.

W długotrwałym leczeniu pacjentów z dławicą piersiową, karwedylol wykazywał działanie przeciwniedokrwienne i łagodzące ból. Badania hemodynamiczne wykazały, że karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następcze serca, wpływając tym samym na poprawę funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory bez istotnych zmian rzutu serca. U pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory lub zastoinową niewydolnością serca, karwedylol korzystnie wpływa na hemodynamikę oraz frakcję wyrzutową i wymiary lewej komory.

Karwedylol nie ma niekorzystnego wpływu na profil lipidów i stężenie elektrolitów w surowicy. Stosunek HDL (lipoproteiny o dużej gęstości) do LDL (lipoproteiny o małej gęstości) pozostaje w normie. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią odnotowano korzystny wpływ karwedylolu na stężenie lipidów w surowicy krwi po sześciu miesiącach terapii doustnej.

### Skuteczność kliniczna

#### 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 uzyskiwanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

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

W dwóch badaniach, karwedylol w dawce 25 mg, podawany dwa razy na dobę, porównywano z innymi lekami o znanym działaniu, stosowanymi w leczeniu dławicy piersiowej u pacjentów chorujących na przewlekłą, stabilną dławicę piersiową (dławicę wysiłkową). Schematy dawkowania zastosowane w badaniu są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej. Oba badania przeprowadzono w grupach równoległych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. Głównym celem badania było określenie całkowitej próby wysiłkowej (ang. *Total Exercise Time*, TET).

Nr badania	Dawka kontrolna	Liczba pacjentów przyjmujących karwedylol/lek porównawczy	Czas trwania leczenia
060	Werapamil (120 mg trzy razy na dobę)	126/122	12 tygodni
061	ISDN o powolnym uwalnianiu (40 mg dwa razy na dobę)	93/94	12 tygodni

Wyniki obu prób wykazały wyraźnie, że całkowita próba wysiłkowa (TET), przy najmniejszym stężeniu leku we krwi po 12 tygodniach leczenia, statystycznie nie różniła się pomiędzy badanymi grupami. Jednak wskaźniki uzyskane z modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa wykazały trend na korzyść karwedylolu wskazujący, że średnio karwedylol był w 114% tak samo skuteczny jak werapamil (90% CI: 85-152%) i w 134% tak samo skuteczny jak ISDN (90% CI: 96-185%). To samo dotyczy również czasu dławicy piersiowej (TTA) i obniżenia odcinka ST (TST) w najmniejszym stężeniu leku. Wzrost TET wynosił około 50 sekund we wszystkich grupach, poprawa TTA i TST wynosiła około 30 sekund, co jest istotne klinicznie.

W badaniu numer 060, 48-godzinny pomiar danych metodą Holtera wykazał zmniejszenie liczby i czasu obniżenia odcinka ST (ni), w obu grupach. Karwedylol zmniejszył również przedwczesne niedokrwienie mięśnia sercowego skurcze przedsionkowe i komorowe (PAC, PVC), pary i salwy pobudzeń komorowych.

#### Przewlekła niewydolność serca

Karwedylol istotnie zmniejsza śmiertelność i ilość hospitalizacji oraz wpływa na poprawę objawów i czynność lewej komory serca u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej i innej niż niedokrwienne. Działanie karwedylolu jest zależne od dawki.

#### Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca i zaburzeniami 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.

#### Dzieci i młodzież

Ze względu na ograniczoną liczbę i wielkość badań, nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności karwedylolu u dzieci i młodzieży. Dostępne badania dotyczyły leczenia niewydolności serca u dzieci, która jednak różni się od choroby występującej u dorosłych pod względem cech i etiologii. 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.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Karwedylol jest gwałtownie wchłaniany po podaniu doustnym. U zdrowych ochotników maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte po upływie około 1 godziny od podania. Całkowita dostępność biologiczna podawanego doustnie karwedylolu wynosi około 25%.

Istnieje zależność liniowa pomiędzy dawką a stężeniem w osoczu. Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną lub na maksymalne stężenie w osoczu, choć wydłuża czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu.

Po podaniu doustnym kapsułki o mocy 25 mg zdrowym osobom, karwedylol jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w osoczu  $C_{max}$  wynoszące 21 mg/l po upływie około 1,5 godziny ( $t_{max}$ ). Wartości  $C_{max}$  pozostają w zależności liniowej od wielkości dawki. Po podaniu doustnym karwedylol podlega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia, co powoduje, że jego bezwzględna dostępność biologiczna u zdrowych mężczyzn wynosi około 25%. Karwedylol jest mieszaniną racemiczną, gdzie S-(-)-enancjomer jest przypuszczalnie szybciej metabolizowany niż R-(+)enancjomer, wykazując 15% bezwzględną dostępność biologiczną po podaniu doustnym – w porównaniu z 31% dla R-(+)enancjomeru. Maksymalne stężenie R-enancjomeru karwedylolu w osoczu jest w przybliżeniu 2 razy większe niż S-enancjomeru karwedylolu.

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

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 silnie lipofilnym. Około 98% do 99% karwedylolu związane jest z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi w przybliżeniu 2 l/kg i zwiększa się u pacjentów z marskością wątroby.

### Metabolizm

W badaniach z udziałem ludzi i na zwierzętach stwierdzono, że karwedylol jest w dużym stopniu metabolizowany do różnych metabolitów, które są usuwane głównie z żółcią. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi w przybliżeniu 60%–75%. Krążenie wewnątrzwątrobowe karwedylolu obserwowano u zwierząt.

Karwedylol ulega metabolizmowi w wątrobie, głównie poprzez glukuronidację. Demetylacja i hydroksylacja pierścienia fenolowego dają trzy czynne metabolity o działaniu blokującym receptory beta.

Na podstawie badań przedklinicznych stwierdzono, że metabolit 4'-hydroksyfenolowy wykazuje 13-krotnie silniejsze działanie blokujące receptory beta niż karwedylol. W porównaniu z karwedylem, te trzy czynne metabolity wykazują słabe działanie rozszerzające naczynia krwionośne. Jednak stężenia tego metabolitu u ludzi są około 10-krotnie mniejsze niż stężenia karwedylolu. Dwa metabolity hydroksykarbazolowe karwedylolu są bardzo silnymi związkami przeciwutleniającymi, 30–80-krotnie silniejszymi niż karwedylol.

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. S-enancjomer jest metabolizowany głównie 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

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji karwedylolu wynosi około 6 godzin. Klirens osoczowy wynosi w przybliżeniu 500–700 ml/min. Eliminacja zachodzi głównie z żółcią. Karwedylol wydalany jest głównie z kałem. Mniejsza część usuwana jest poprzez nerki w postaci metabolitów.

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 w infuzji dożylniej klirens osoczowy karwedylolu osiąga około 600 ml/min, a okres półtrwania w fazie eliminacji - ok. 2,5 godziny. Po podaniu kapsułki o mocy 50 mg tym samym osobom, obserwowano okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 6,5 godziny, co w istocie odpowiada okresowi



półtrwania kapsułki w fazie wchłaniania. Po podaniu doustnym klirens całkowity S-enancjomeru karwedylolu jest ok. 2-krotnie większy niż R-enancjomeru karwedylolu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### Pacjenci z niewydolnością nerek:

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) obserwowano zwiększenie stężenia karwedylolu w osoczu o około 40%–55% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Średnie stężenie w osoczu u pacjentów z niewydolnością nerek wzrosło średnio o 10%–20%. Jednak zróżnicowanie wyników było duże. Ponieważ karwedylol jest pierwotnie wydalany z kałem, nie jest spodziewana jego znacząca kumulacja u pacjentów z niewydolnością nerek.

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek nie jest konieczne zmniejszanie dawki karwedylolu (patrz punkt 4.2).

#### Pacjenci z niewydolnością wątroby:

U pacjentów z niewydolnością wątroby, układowa dostępność karwedylolu wzrasta o 80% w związku z zmniejszonym efektem pierwszego przejścia. Dlatego karwedylol jest przeciwwskazany u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3. Przeciwwskazania).

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

Wiek nie jest statystycznie istotnym czynnikiem wpływającym na parametry farmakokinetyczne karwedylolu u pacjentów z nadciśnieniem. Badanie z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazało brak różnic w profilu działań niepożądanych występujących u osób w podeszłym wieku, w porównaniu z osobami młodszymi. Inne badanie z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z chorobą wieńcową wykazało brak różnic w zgłaszanych działaniach niepożądanych w porównaniu z młodszymi pacjentami.

#### Dzieci i młodzież

Dostępne dane dotyczące właściwości farmakokinetycznych u pacjentów poniżej 18 roku życia są ograniczone. Wykazano, że klirens zależny od masy ciała u dzieci i młodzieży jest znacznie większy niż u osób dorosłych.

#### Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z cukrzycą typu 2 nie zaobserwowano wpływu karwedylolu na stężenie cukru we krwi (na czczo i po posiłku) i na wskaźnik glikozylowanej hemoglobiny A1, nie była konieczna zmiana dawkowania leków przeciwcukrzycowych.

U pacjentów z cukrzycą typu 2, karwedylol nie miał statystycznie znaczącego wpływu na test tolerancji glukozy. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez cukrzycy ze zwiększoną wrażliwością na insulinę (zespół X), karwedylol zwiększał wrażliwość na insulinę. Takie same wyniki były obserwowane u pacjentów z cukrzycą typu 2.

#### Niewydolność serca

W badaniu z udziałem 24 pacjentów z niewydolnością serca, klirens R- i S-karwedylolu był znacząco niższy niż pierwotnie badany u zdrowych ochotników. Te wyniki mogą wskazywać, że właściwości farmakokinetyczne R- i S-karwedylolu są znacząco zmienione przy niewydolności serca.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Karwedylol nie wykazywał działania mutagennego ani rakotwórczego.

Działanie teratogenne

Nie ma dowodów z badań na zwierzętach, że karwedylol ma jakiegokolwiek działanie teratogenne.

Duże dawki karwedylolu zaburzały płodność i miały wpływ na ciążę u szczurów (zwiększone wchłanianie). Zmniejszona masa płodów i opóźniony rozwój szkieletowy były również obserwowane u szczurów. Toksyczne działanie na płód (zwiększona śmiertelność po zagnieżdżeniu się zarodka) wystąpiło u szczurów i królików przy dawkach odpowiednio 200 mg/kg mc. i 75 mg/kg mc. (38 do 100 razy MRHD).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Trzon 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 5cps

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

Opakowanie PVC/PE/PVDC/Aluminium:

Wielkości opakowań: 5, 7 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500 i 1000 tabletek powlekanych.

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z białym zamknięciem z nieprzezroczystego polipropylenu:

Wielkości opakowań: 30, 50, 60, 100, 250, 500 i 1000 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**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo  
Finlandia

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

Carvedilol Orion 6,25 mg - Pozwolenie nr: 20854

Carvedilol Orion 12,5 mg - Pozwolenie nr: 20855

Carvedilol Orion 25 mg - Pozwolenie nr: 20856

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2012.12.28

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2018.04.17

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

10.02.2023