

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Carvetrend**, 3,125 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 3,125 mg karwedylolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 16,77 mg laktozy w tabletki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe z wytłoczeniem CA3 po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Przewlekła niewydolność serca.

Leczenie 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 wewnątrzczasyniową.

- Nadciśnienie tętnicze.

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

- Choroba wieńcowa.

Profilaktyczne leczenie stabilnej choroby wieńcowej.

- Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia serca.

Leczenie pacjentów po przebytym 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 Carvetrend stan pacjenta powinien być stabilny, bez potrzeby podawania dożylnego leków moczopędnych i cech dużego przewodnienia.

Dawkę należy dostosować do wskazań i skuteczności leczenia u konkretnego pacjenta i w każdym przypadku podawać najmniejszą dawkę skuteczną 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 nieznannej przyczynie, ze względami 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 Carvetrend 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 Carvetrend.

#### *Dorośli*

Zalecana dawka początkowa wynosi 3,125 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 Carvetrend 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 Carvetrend. W omawianej grupie pacjentów dawki produktu Carvetrend nie należy zwiększać do chwili stabilizacji stanu klinicznego.

W przypadku przerwania terapii produktem Carvetrend 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 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 raz 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, podawać raz na dobę lub w dwóch 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 dobowa 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 oceniono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karwedylolu u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18) (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 mięśnia sercowego.

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 niezmienniej dawce.

U pacjentów po przeżytym zawale mięśnia sercowego z zaburzeniami czynności lewej komory zalecana dawka początkowa wynosi 6,25 mg dwa razy na dobę. Po podaniu pierwszej dawki pacjent powinien pozostać 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 chorobami nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu u pacjentów z niskim ciśnieniem krwi (skurczowym ciśnieniem tętniczym < 100 mmHg) (patrz także punkty 4.4 i 5.2).

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

#### *Pacjenci z cukrzycą*

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

Stwierdzono, że karwedylol może nasilać działanie insuliny i doustnych leków hipoglikemizujących oraz łagodzić niektóre objawy zespołu metabolicznego.

#### *Sposób podawania*

Tabletki produktu Carvetrend należy popijać odpowiednią ilością płynu. Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca powinni przyjmować tabletki 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 (niewyrównana) niewydolność serca.
- Klinicznie objawowe zaburzenie czynności wątroby.
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (z wyjątkiem pacjentów mających na stałe wszczepiony stymulator serca).
- Ciężka bradykardia (< 50 uderzeń na minutę).
- Zespół chorej zatoki (w tym blok zatokowo-predsionkowy).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze skurczowe < 85 mm Hg).
- Wstrząs kardiogeny.
- Stany skurczowe oskrzeli lub astma w wywiadzie.
- Znaczna retencja płynów lub stany przeciążenia serca wymagające dożylnego zastosowania 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 zastoinową niewydolnością serca, podczas zwiększania dawki karwedylolu może wystąpić nasilenie objawów niewydolności serca lub zatrzymanie płynów. W takim przypadku należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego bez dalszego zwiększania dawki karwedylolu, aż do czasu przywrócenia stabilnego stanu klinicznego pacjenta. W rzadkich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki karwedylolu lub czasowe jego odstawienie. Sytuacje te nie wykluczają możliwości ponownego skutecznego zwiększania dawki karwedylolu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy, ponieważ oba leki zwalniają przewodzenie przedsionkowo-komorowe (patrz punkt 4.5).

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

U pacjentów z przewlekłą zastoinową niewydolnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze < 100 mmHg), chorobą niedokrwienną serca, rozszianymi zmianami naczyniowymi i (lub) współistniejącą niewydolnością nerek, obserwowano przemijające pogorszenie czynności nerek podczas leczenia karwedylem.

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

Przed rozpoczęciem leczenia karwedylem pacjent musi być w stabilnym stanie klinicznym i powinien otrzymywać lek z grupy inhibitorów ACE przez co najmniej 48 ostatnich godzin, a dawka inhibitora ACE powinna być stała przez ostatnie 24 godziny (patrz punkt 4.2).

### **Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)**

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) ze składową w postaci skurczu oskrzeli, nie stosujących leków doustnych lub wziewnych, karwedylol należy stosować ostrożnie i wyłącznie, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko stosowania produktu.

U pacjentów ze skłonnością do reakcji 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. Dawkę karwedylolu należy zmniejszyć w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów skurczu oskrzeli podczas leczenia.

### **Cukrzyca**

Zaleca się ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów z cukrzycą, ponieważ karwedylol może powodować pogorszenie kontroli stężenia glukozy we 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 uwrażliwiające na insulinę i może łagodzić niektóre objawy zespołu metabolicznego.

### **Choroby naczyń obwodowych i objaw Raynauda**

Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami naczyń obwodowych (np. z objawem Raynauda) ponieważ beta-adrenolityki mogą wywoływać lub nasilać objawy niewydolności tętnic.

### **Nadczynność tarczycy**

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

### **Znieczulenie i duże zabiegi chirurgiczne**

Należy zachować ostrożność u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym, ze względu na synergiczne ujemne działanie inotropowe karwedylolu i leków stosowanych w czasie znieczulenia ogólnego.

### **Bradykardia**

Karwedylol może powodować bradykardię. W przypadku zwolnienia czynności serca poniżej 55 uderzeń na minutę należy zmniejszenie dawki karwedylolu.

### **Nadwrażliwość**

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

### **Ciężkie niepożądane reakcje skórne**

Podczas leczenia karwedylolem obserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, takich jak rumień wielopostaciowy, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka oraz zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.8). Karwedylol należy na stałe odstawić u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie niepożądane reakcje skórne, które można wiązać ze stosowaniem tego leku.

### **Łuszczyca**

U pacjentów z łuszczycą związaną ze stosowaniem beta-adrenolityków, można stosować karwedylol wyłącznie po ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

### **Stosowanie w skojarzeniu z antagonistami wapnia**

Należy kontrolować zapis EKG i ciśnienie tętnicze w przypadku jednoczesnego stosowania karwedylolu i antagonistów wapnia typu werapamilu lub diltiazemu lub innych leków przeciwartmicycznych.

### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi**

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

### **Guz chromochłonny**

U pacjentów z guzem chromochłonnym przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek beta-adrenolitykiem należy rozpocząć podawanie leku alfa-adrenolitycznego. Choć karwedylol blokuje receptory alfa-adrenergiczne i beta-adrenergiczne, jednak z uwagi na niewystarczające doświadczenie w tej grupie pacjentów, należy zachować ostrożność podając karwedylol pacjentom z podejrzeniem guza chromochłonnego.

### **Dusznicza bolesna typu Prinzmetala**

Nieselektywne beta-adrenolityki mogą wywoływać bóle w klatce piersiowej u pacjentów z dusznicą bolesną typu Prinzmetala. Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu karwedylolu u tych pacjentów, jednak działanie alfa-adrenolityczne karwedylolu może zapobiegać występowaniu takich objawów. Zaleca się zachować ostrożność podczas podawania karwedylolu pacjentom 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 przeciwartmicycznymi) - bardziej szczegółowe informacje podano w punkcie 4.5.

### **Soczewki kontaktowe**

Karwedylol może zmniejszać wydzielanie łez, co może utrudnić korzystanie z soczewek kontaktowych. Pacjentów noszących szkła kontaktowe należy poinformować o powyższym działaniu.

### **Zespół z odstawienia**

Karwedylolu nie należy odstawiać w sposób nagły. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z chorobą niedokrwienną 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 niedokrwienną 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 niezmienną. 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**

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

#### **Interakcje farmakokinetyczne**

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

Karwedylol jest substratem jak również inhibitorem glikoproteiny P. Dlatego biodostępność leków transportowanych przez glikoproteinę P może się zwiększać podczas jednoczesnego podawania karwedylolu. Ponadto, biodostępność karwedylolu mogą zmieniać induktory lub inhibitory glikoproteiny- P.

Inhibitory oraz induktory CYP2D6 i CYP2C9 mogą zmieniać stereoselektywnie metabolizm układowy i (lub) przedukładowy karwedylolu, co prowadzi do zwiększenia lub zmniejszenia stężenia R- i S-karwedylolu w surowicy krwi. Niektóre przykłady obserwowane u pacjentów lub u osób zdrowych są wymienione poniżej, ale 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 kontrolę stężenia digoksyny podczas rozpoczynania leczenia, po zwiększaniu dawki i w przypadku przerwania 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 przyjmujących doustnie cyklosporynę wykazano zwiększenie stężenia cyklosporyny w osoczu po rozpoczęciu leczenia karwedylolem. 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 konieczne dostosowanie dawki cyklosporyny. 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 ścisłą kontrolę stężenia cyklosporyny, po rozpoczęciu leczenia karwedylolem oraz ewentualne 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 farmakokinetkę 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 z udziałem 12 zdrowych pacjentów, podczas jednoczesnego podawania ryfampicyny obserwowano zmniejszenie narażenia na karwedylol w osoczu 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, jednoczesne stosowanie fluoksetyny, silnego inhibitora CYP2D6, powodowało stereoselektywne zahamowanie metabolizmu karwedylolu z 77% zwiększeniem średniego AUC (pola powierzchni pod krzywą) enancjomeru R i nieistotnym statystycznie 35% zwiększeniem AUC enancjomeru S w porównaniu do grupy placebo. Jednakże, nie odnotowano żadnych różnic w działaniach niepożądanych, ciśnieniu tętniczym lub częstości rytmu serca pomiędzy grupami. 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 przeciwcukrzycowych. Objawy hipoglikemii (zwłaszcza tachykardia) mogą być maskowane lub osłabiane. U pacjentów przyjmujących insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe należy regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi.

*Leki zmniejszające stężenie amin katecholowych:* Pacjentów przyjmujących lek o działaniu beta-adrenolitycznym i lek zmniejszający stężenie amin katecholowych (np. rezerpinę i inhibitory monoaminooksydazy) należy monitorować ze względu na możliwość wystąpienia objawów niedociśnienia i (lub) ciężkiej bradykardii.



*Digoksyna:* Jednoczesne podawanie beta-adrenolityków i digoksyny może dodatkowo wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

*Antagoniści wapnia nie będący pochodnymi dihydropirydyny, amiodaron oraz inne leki przeciwaritmiczne:* Podczas jednoczesnego podawania z karwedylolom leki te mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego podawania karwedylolu i diltiazemu obserwowano pojedyncze przypadki zaburzeń przewodzenia (rzadko prowadzące do zaburzeń hemodynamicznych). Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, jeśli karwedylol jest podawany doustnie z nie-dihydropirydynowymi antagonistami wapnia typu werapamilu lub diltiazemu, z amiodaronem bądź innymi lekami przeciwaritmicznymi, należy monitorować EKG i ciśnienie tętnicze.

*Klonidyna:* Jednoczesne stosowanie klonidyny z produktami o działaniu beta-adrenolitycznym może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe oraz spowalniające czynność serca. Jeżeli planowane jest zakończenie 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 w przypadku innych beta-adrenolityków, karwedylol może nasilać działanie innych jednocześnie stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych (np. alfa<sub>1</sub>-adrenolityków) lub leków powodujących niedociśnienie, jako działanie niepożądane.

*Leki znieczulające:* Podczas znieczulenia ogólnego należy monitorować parametry życiowe z powodu możliwego synergicznego ujemnego działania inotropowego i hipotensyjnego karwedylolu i leków znieczulających.

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):* Jednoczesne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych i beta-adrenolityków może powodować zwiększenie ciśnienia tętniczego i pogorszenie kontroli ciśnienia krwi.

*Beta-agoniści o działaniu rozszerzającym oskrzela:* Niekardioselektywne beta-adrenolityki znoszą działanie bronchodylatoryjne beta-adrenomimetyków rozszerzających oskrzela. Zaleca się monitorowanie stanu pacjenta.

#### **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 krwi przez łożysko, co może spowodować wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, poród niewczesny lub przedwczesny. 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. Brak jest jakichkolwiek doniesień o działaniu teratogennym karwedylolu u zwierząt (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).

Brak wystarczających doświadczeń klinicznych w stosowaniu karwedylolu u kobiet w ciąży.

Karwedylolu nie należy stosować w ciąży z wyjątkiem sytuacji, gdy korzyści z leczenia przewyższają nad potencjalnym ryzykiem.

##### **Karmienie piersią**

Badania na zwierzętach wykazały, że karwedylol lub jego metabolity przenikają do mleka u szczurów. Nie wiadomo jednak czy karwedylol przenika do mleka kobiecego. Niemniej, większość beta-

adrenolityków, a w szczególności związki lipofilne, przenikają do mleka kobiecego, choć w różnym stopniu. Dlatego nie należy karmić piersią podczas stosowania karwedylolu.

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

Brak badań wpływu karwedylolu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na indywidualną różnorodność w reakcji pacjenta (np. zawroty głowy, uczucie zmęczenia) może być zaburzona zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn oraz wykonywania czynności wymagających utrzymywania równowagi. Dotyczy to zwłaszcza początkowego okresu leczenia, zwiększenia dawki lub zmiany leczenia, jak również jednoczesnego spożywania alkoholu.

#### 4.8 Działania niepożądane

Ryzyko wystąpienia większości działań niepożądanych związanych z karwedylem jest podobne we wszystkich wskazaniach. Wyjątki opisane są w podrozdziale "Opis wybranych działań niepożądanych".

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz według kategorii częstości CIOMS:

Częstość występowania działań niepożądanych:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ),

często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),

niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ),

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

bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ),

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

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**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często:	Zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Często:	niedokrwistość
Rzadko:	małopłytkowość
Bardzo rzadko:	leukopenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Bardzo rzadko:	nadwrażliwość (reakcje alergiczne)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często:	zwiększenie masy ciała, hipercholesterolemia, pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia, hipoglikemia) u pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często:	depresja, obniżenie nastroju
Niezbyt często:	zaburzenia snu
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często:	zawroty głowy, ból głowy
Często:	stan przedomdleniowy, omdlenie
Niezbyt często:	parastezje
<b>Zaburzenia oka</b>	

Często:	zaburzenia widzenia, zmniejszone wydzielanie łez (zespół suchego oka), podrażnienie oka
<b>Zaburzenia serca</b>	
Bardzo często:	niewydolność serca
Często:	bradykardia, obrzęk, hiperwolemya (przeciążenie płynami)
Niezbyt często:	blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Bardzo często:	niedociśnienie
Często:	niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia krążenia obwodowego (ziębnięcie kończyn, choroby naczyń obwodowych, nasilenie chromania przestankowego i zespół Raynaud'a), nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często:	duszność, obrzęk płuc, astma u predysponowanych pacjentów
Rzadko:	przekrwienie błony śluzowej nosa (nieδροżność nosa)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często:	nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, bóle brzucha
Niezbyt często:	zaparcie
Rzadko	suchość błony śluzowej jamy ustnej
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Bardzo rzadko:	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz gammaglutamylotransferazy (GGT)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Niezbyt często:	reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiany skóry łuszczykowe i o typie liszaja płaskiego), łysienie
Bardzo rzadko:	ciężkie skórne działania niepożądane (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często:	ból kończyn
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często:	niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek u pacjentów z rozszanymi zmianami naczyniowymi i (lub) współistniejącym pogorszeniem czynności nerek, zaburzenia w oddawaniu moczu
Bardzo rzadko:	nietrzymanie moczu u kobiet
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Niezbyt często:	Impotencja, zaburzenia erekcji
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często:	astenia (uczucie zmęczenia)
Często:	Ból

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych nie jest zależna od stosowanej dawki, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzenia widzenia i bradykardii.

### Opis wybranych działań niepożądanych

Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy i astenia są zwykle łagodne i bardziej prawdopodobne na początku leczenia.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, nasilenie niewydolności serca i retencja płynów może wystąpić podczas zwiększania dawki karwedylolu (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, rozsianymi zmianami naczyniowymi i (lub) współistniejącą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory adrenergiczne typu beta mogą powodować ujawnienie cukrzycy utajonej, nasilenie objawów cukrzycy oraz pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi.

Karwedylol może powodować nietrzymanie moczu u kobiet, które ustępuje po odstawieniu produktu.

#### **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 Carvetrend możliwe jest ujawnienie się utajonej cukrzycy, pogorszenie przebiegu już istniejącej cukrzycy, zahamowanie mechanizmów regulujących stężenie glukozy we krwi (częstość nieznana).

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

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

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Donoszono o pojedynczych przypadkach nietrzymania moczu u kobiet, które ustępowało po odstawieniu produktu (bardzo rzadko).

#### *Zaburzenia psychiczne*

Omamy (halucynacje).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49 21 301,

faks: + 48 22 49 21 309,

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### *Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania*

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić: ciężkie niedociśnienie tętnicze, bradykardia, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny i zatrzymanie krążenia. Mogą również wystąpić 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 przypadku znacznego przedawkowania przebiegającego z objawami wstrząsu, leczenie podtrzymujące należy prowadzić wystarczająco długo, ponieważ można spodziewać się wydłużenia okresu półtrwania w fazie eliminacji i wystąpienia redystrybucji karwedylolu z głębokiego kompartmentu. Czas leczenia podtrzymującego/ odtruwającego zależy od stopnia przedawkowania. Należy je kontynuować do chwili ustabilizowania 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 opór naczyń obwodowych 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 aktywność układu 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 obydwoma enancjomerami i wychwytuje wolne rodniki tlenowe. W badaniach klinicznych wykazano zmniejszenie stresu oksydacyjnego poprzez pomiar różnych markerów podczas długotrwałego leczenia pacjentów karwedylem. Ponadto ma działanie antyproliferacyjne na komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych człowieka.

Karwedylol nie działa 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 mięśnia sercowego 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 karwedylem i grupami kontrolnymi. Jednak ze względu na małą liczbę uczestników w porównaniu z badaniami z udziałem dorosłych oraz ogólny brak optymalnego schematu dawkowania u dzieci i młodzieży, dostępne dane nie są wystarczające do ustalenia profilu bezpieczeństwa karwedylolu u dzieci. Stosowanie karwedylolu u dzieci budzi zatem obawy dotyczące bezpieczeństwa i nie jest zalecane, ponieważ brakuje istotnych informacji dotyczących korzyści i ryzyka.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym kapsułki o mocy 25 mg zdrowym osobom, karwedylol jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w osoczu  $C_{max}$  wynoszące 21  $\mu\text{g/l}$  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% bezwzględną dostępność biologiczną 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 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. Ta ocena jest również poparta obserwacjami, że różnice w charakterystyce farmakokinetycznej spowodowane 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 szczególnych grupach pacjentów*

*Pacjenci w podeszłym wieku:* Wiek pacjenta nie ma statystycznie istotnego wpływu na farmakokinetykę karwedylolu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. U pacjentów w wieku podeszłym 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 pacjentów z marskością wątroby, dostępność biologiczna produktu była 4-krotnie większa, a stężenie maksymalne w osoczu 5-krotnie większe niż u osób zdrowych (patrz punkty 4.2 oraz 4.3).

*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 wskazują, 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 stwierdzono istotnych danych poza podanymi w pkt. „4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację”.

#### **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 ( $\geq 200$  mg/kg, ( $\geq 100$ -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**

Celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, hydroksypropyloceluloza, skrobia kukurydziana, magnezu stearynian, krzemu dwutlenek koloidalny, talk.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Blistry z folii Al/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 30 tabletek.

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

Bez szczególnych wymagań.

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

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53; 00-113 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

10168

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.02.2004 r.

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.08.2013 r.

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