

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CARVEDILOL HELCOR 12,5 mg comprimate

CARVEDILOL HELCOR 25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Carvedilol Helcor 12,5 mg comprimate

Un comprimat conține carvedilol 12,5 mg

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 55,75 mg

Carvedilol Helcor 25 mg comprimate

Un comprimat conține carvedilol 25 mg

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 111,50 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Carvedilol Helcor 12,5 mg comprimate

Comprimate lenticulare de culoare albă sau aproape albă, având gravat pe una dintre fețe „CV 12,5”, iar pe cealaltă față două creștături perpendiculare, cu diametrul de 7 mm.

Carvedilol Helcor 25 mg comprimate

Comprimate lenticulare de culoare albă sau aproape albă, având gravat pe una dintre fețe „CV 25”, iar pe cealaltă față două creștături perpendiculare, cu diametrul de 9 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale. Carvedilol Helcor poate fi utilizat singur sau în asociere cu alte medicamente antihipertensive.

Tratamentul anginei pectorale cronice stabile.

Tratament adjuvant în insuficiența cardiacă stabilă, moderată sau severă, asociat medicației de bază sau la pacienții care nu tolerează inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau la cei care sunt sub tratament cu digitalice, hidralazină sau nitrați.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie individualizat. În general, se recomandă administrarea în priză unică zilnică.

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale

Adulți

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 12,5 mg carvedilol o dată pe zi, în primele 2 zile, după care se continuă cu 25 mg carvedilol, o dată pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută progresiv, la intervale de cel puțin 2 săptămâni, până la doza maximă zilnică recomandată de 50 mg carvedilol, administrată o dată pe zi sau în două prize.

Vârstnici

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 12,5 mg carvedilol o dată pe zi. Dacă răspunsul terapeutic nu este adecvat, doza poate fi crescută treptat, la intervale de cel puțin 2 săptămâni, până la doza maximă zilnică recomandată de 50 mg carvedilol.

Tratamentul anginei pectorale cronice stabile

Adulți

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 12,5 mg carvedilol de două ori pe zi, în primele 2 zile, după care se continuă cu 25 mg carvedilol de două ori pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută progresiv, la intervale de cel puțin 2 săptămâni, până la doza maximă zilnică recomandată de 100 mg carvedilol, administrată fracționat în două prize (de 2 ori pe zi).

Vârstnici

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 12,5 mg carvedilol de două ori pe zi, în primele 2 zile, după care se continuă cu 25 mg carvedilol de două ori pe zi. La pacienții vârstnici doza maximă zilnică recomandată este de 50 mg carvedilol administrată fracționat în două prize (de 2 ori pe zi).

Tratamentul insuficienței cardiace cronice

Dozele trebuie individualizate și monitorizate atent de către medic pe toată durata tratamentului, în special în timpul creșterii progresive.

Dozele de digoxină, diuretice și IECA trebuie stabilite înainte de inițierea tratamentului cu carvedilol.

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 3,125 mg carvedilol de două ori pe zi, timp de 2 săptămâni. Dacă această doză este bine tolerată, se poate crește progresiv, la intervale de minim 2 săptămâni, până la 6,25 mg carvedilol de două ori pe zi, apoi la 12,5 mg carvedilol de două ori pe zi și apoi la 25 mg carvedilol de două ori pe zi. Doza trebuie crescută până la cea mai mare doză tolerată de pacient.

La pacienții cu greutate sub 85 kg, doza maximă recomandată este de 25 mg carvedilol de două ori pe zi și la pacienții cu greutate peste 85 kg doza maximă recomandată este de 50 mg carvedilol de două ori pe zi.

Înainte de fiecare creștere a dozei, pacientul trebuie evaluat de către medic în ceea ce privește simptomele de agravare a insuficienței cardiace sau de vasodilatație.

Agravarea temporară a insuficienței cardiace sau retenția de lichide trebuie tratate cu diuretice în doze mari, chiar dacă ocazional poate fi necesară scăderea dozei de carvedilol sau întreruperea temporară a tratamentului. Dacă tratamentul cu carvedilol este întrerupt pentru o perioadă mai lungă de 2 săptămâni, el trebuie reînceput de la doza de 3,125 mg carvedilol de două ori pe zi, care se va crește progresiv conform recomandărilor de mai sus.

Simptomele de vasodilatație pot fi tratate inițial prin reducerea dozelor de diuretic. Dacă aceste simptome persistă, doza de IECA poate fi scăzută (dacă este utilizat) și, ulterior, dacă este necesar, se poate reduce doza de carvedilol. Doza de carvedilol nu trebuie crescută până când simptomele de agravare a insuficienței cardiace sau de vasodilatație nu s-au stabilizat.

Insuficiență renală

Pacienții cu afecțiuni renale nu necesită ajustări ale dozelor, însă trebuie monitorizați atent, în special în timpul creșterii treptate a dozelor.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată poate fi necesară ajustarea dozei.

Vârstnici

Sunt valabile aceleași recomandări ca în cazul adulților.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Siguranța și eficacitatea utilizării carvedilolului la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Durata tratamentului

Tratamentul cu carvedilol este de lungă durată.

Tratamentul nu trebuie întrerut brusc ci treptat, pe parcursul a câteva zile. Acest lucru este important în special în cazul pacienților cu afecțiuni coronariene.

Mod de administrare

Mod de administrare: comprimatele trebuie administrate în timpul mesei cu o cantitate suficientă de lichid.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la carvedilol sau la oricare dintre excipienți.

Insuficiență cardiacă decompensată clasa IV NYHA care necesită tratament inotrop intravenos.

Astm bronșic, bronhopneumopatie cronică obstructivă, hipertensiune pulmonară, cord pulmonar.

Insuficiență hepatică severă.

Tulburări de ritm cardiac - sindromul sinusului bolnav, bloc sino-atrial, bloc AV (atrio-ventricular) de gradul II sau III (dacă nu este instalat un stimulator cardiac permanent).

Bradicardie severă (sub 50 bătăi pe minut).

Hipotensiune arterială severă (tensiune arterială sistolică < 85 mm Hg).

Șoc cardiogen.

Feocromocitom (dacă nu se asociază blocante alfa-adrenergice).

Boli arteriale periferice severe.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea carvedilolului în insuficiența cardiacă trebuie să se facă, în principal, ca adjuvant al tratamentului de bază cu diuretice, digitalice și/sau vasodilatatoare, tratamentul fiind inițiat numai după stabilizarea stării clinice a pacientului cu cel puțin 4 săptămâni înainte.

La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, la inițierea tratamentului cu carvedilol sau în timpul creșterii dozelor poate să apară agravarea insuficienței cardiace sau retenție de lichide. Dacă apar astfel de simptome, doza de diuretic trebuie crescută iar doza de carvedilol trebuie menținută până la stabilizarea stării clinice. În unele cazuri, poate fi necesară scăderea dozei de carvedilol sau întreruperea temporară a tratamentului. După stabilizarea stării clinice, doza de carvedilol poate fi crescută din nou.

La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică tratați cu digitalice, diuretice și/sau IECA, carvedilolul trebuie utilizat cu prudență deoarece atât digitalicele cât și carvedilolul încetinesc conducerea atrio-ventriculară (AV).

La pacienții cu hipotensiune arterială (TA sistolică <100 mmHg), cardiopatie ischemică, boli vasculare generalizate și/sau insuficiența renală preexistentă a fost observată alterarea reversibilă a funcției renale în timpul tratamentului cu carvedilol. La pacienții cu insuficiență cardiacă și acești factori de risc, funcția renală trebuie monitorizată atent în timpul creșterii dozei de carvedilol. Dacă funcția renală se deteriorează semnificativ, doza de carvedilol trebuie scăzută sau tratamentul trebuie întrerupt.

Se recomandă prudență în administrarea carvedilolului la pacienții cu diabet zaharat deoarece poate masca sau atenua semnele și simptomele precoce ale hipoglicemiei acute. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și diabet zaharat, utilizarea carvedilolului poate fi asociată cu un control dificil al glicemiei. De aceea, la pacienții cu diabet zaharat este necesară monitorizarea regulată a glicemiei la începutul tratamentului și în după fiecare ajustare a dozelor de carvedilol iar tratamentul antidiabetic trebuie ajustat în consecință.

Carvedilolul, ca și alte blocante beta-adrenergice, poate masca simptomele tireotoxicozei.

Administrarea carvedilolului la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică cu componentă bronhospastică, care nu utilizează medicație orală sau inhalatorie, se va face numai dacă beneficiul terapeutic depășește riscul potențial. La pacienții cu tendință la bronhospasm, poate să apară detresă respiratorie ca urmare a creșterii rezistenței căilor respiratorii. Se impune monitorizare strictă la inițierea tratamentului și în timpul creșterii dozelor iar dozele de carvedilol trebuie scăzute dacă se observă orice semn de bronhospasm în timpul tratamentului.

Tratamentul cu carvedilol nu trebuie întrerupt brusc, în special la pacienții cu cardiopatie ischemică. La acești pacienți, dozele de carvedilol trebuie scăzute treptat (în 1-2 săptămâni).

Se recomandă administrarea cu prudență a carvedilolului la pacienții cu antecedente de reacții de hipersensibilitate grave și la cei care urmează tratamente de desensibilizare, deoarece blocantele beta-adrenergice pot crește atât sensibilitatea la alergeni cât și gravitatea reacțiilor anafilactice. Pacienții cu antecedente de psoriazis asociate terapiei cu blocante beta-adrenergice trebuie să utilizeze carvedilol numai după evaluarea atentă a raportului risc potențial/beneficiu terapeutic.

Carvedilolul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu boli vasculare periferice, deoarece blocantele beta-adrenergice pot precipita sau agrava simptomele insuficienței arteriale. La pacienții cu tulburări circulatorii periferice (sindrom Raynaud) poate să apară o agravare a simptomelor.

Purtătorii de lentile de contact trebuie să aibă în vedere posibilitatea scăderii secreției lacrimale.

La pacienții cu feocromocitom, înainte de utilizarea unui blocant beta-adrenergic trebuie inițiat un tratament cu un blocant alfa-adrenergic. Deși carvedilolul are acțiune farmacologică alfa- și beta-adrenergică blocantă, nu există experiență privind utilizarea sa în această situație. De aceea, carvedilolul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu suspiciune de feocromocitom.

Blocantele beta-adrenergice neselective pot determina dureri toracice la pacienții cu angină Prinzmetal. Deși, carvedilolul prin efectul său blocant alfa-adrenergic poate preveni aceste simptome, nu există experiență clinică privind administrarea carvedilolului la acești pacienți. De aceea, carvedilolului se prescrie cu prudență la pacienții cu angină Prinzmetal.

Carvedilolul poate determina bradicardie. Dacă frecvența cardiacă scade sub 55 bătăi pe minut, doza de carvedilol trebuie redusă.

Este necesară prudență la pacienții care urmează a fi supuși unei intervenții chirurgicale, datorită efectelor sinergice, inotrop negative și hipotensoare ale carvedilolului și medicamentelor anestezice.

La pacienții tratați concomitent cu blocante ale canalelor de calciu cum sunt verapamilul sau diltiazemul sau cu alte medicamente antiaritmice, este necesară monitorizarea atentă a ECG și a tensiunii arteriale.

Carvedilolul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu hipertensiune arterială oscilantă sau secundară.

Sportivii trebuie atenționați că medicamentul poate pozitiva rezultatele testelor antidoping.

Datorită conținutului în lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ca și alte blocante beta-adrenergice, carvedilolul poate potența efectul altor antihipertensive administrate concomitent sau al medicamentelor care au hipotensiunea arterială ca reacție adversă, cum sunt anumite sedative (barbiturice, fenotiazine), antidepressive triciclice, vasodilatatoare și alcoolul etilic.

Administrarea concomitentă de carvedilol cu glicozizi digitalici poate încetini conducerea AV. După administrarea concomitentă de carvedilol cu digoxină s-a evidențiat, la pacienții hipertensivi, o creștere a concentrației plasmatică de digoxină la starea de echilibru, cu aproximativ 16%. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatică de digoxină la inițierea tratamentului, la ajustarea dozelor sau întreruperea tratamentului cu carvedilol.

După administrarea orală concomitentă de carvedilol cu antagoniști ai canalelor de calciu, în special cu verapamil și diltiazem sau antiaritmice de clasa I s-au observat cazuri izolate de tulburări de conducere, rar cu compromitere hemodinamică. De aceea, ca și în cazul altor medicamente cu activitate blocantă beta-adrenergică, este necesară monitorizarea atentă a tensiunii arteriale, vitezei de conducere intracardiace și a ECG; aceste medicamente nu trebuie administrate intravenos concomitent.

Când se dorește întreruperea tratamentului concomitent cu carvedilol și clonidină, se recomandă ca întreruperea carvedilolului să se efectueze cu câteva zile înainte de scăderea gartată a dozei de clonidină.

Administrarea carvedilolului concomitent cu dihidropiridine (amlodipină, felodipină) trebuie efectuată sub supraveghere strictă deoarece s-au raportat cazuri de insuficiență cardiacă și hipotensiune arterială severă în condițiile terapiei asociate.

Efectele insulinei și ale antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei pot fi potențate la administrarea concomitentă cu carvedilol. Semnele și simptomele hipoglicemiei pot fi mascate sau diminuate (în special tahicardia). La pacienții diabetici se recomandă monitorizarea regulată a glicemiei.

Administrarea carvedilolului concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene și corticosteroizi poate să scadă efectul antihipertensiv al carvedilolului datorită retenției de apă și sodiu.

Pacienții care utilizează medicamente inductoare (de exemplu, rifampicină și barbiturice) sau inhibitoare enzimatic (de exemplu, cimetidină, ketoconazol, fluoxetină, haloperidol, eritromicină) trebuie monitorizați atent în timpul administrării concomitente de carvedilol, deoarece concentrațiile plasmatică ale carvedilolului pot fi scăzute de către medicamentele inductoare enzimatic și respectiv crescute de către medicamentele inhibitoare enzimatic.

În timpul anesteziei este necesară atenție la efectele sinergice inotrop negative și hipotensoare ale carvedilolului în asociere cu medicamente anestezice.

În cazul tratamentului concomitent cu ciclosporină se recomandă monitorizarea atentă a concentrației plasmatice de ciclosporină după inițierea tratamentului cu carvedilol, datorită variațiilor posibile ale concentrației plasmatice ale ciclosporinei și, dacă este necesar, ajustarea dozelor.

4.6 Sarcina și alăptarea

Deși nu s-au demonstrat efecte teratogene în studiile la animale, nu se recomandă administrarea carvedilolului în timpul sarcinii, decât dacă beneficiul terapeutic matern depășește riscul potențial fetal.

Până în prezent, nu există experiență clinică privind administrarea carvedilolului la gravide. Blocantele beta-adrenergice scad perfuzia placentară, având ca rezultat moartea intrauterină a fătului sau naștere prematură sau imatură. În plus, la făt și nou născut pot să apară reacții adverse (în special bradicardie, hipotensiune arterială, depresie respiratorie, hipoglicemie și hipotermie). Riscul complicațiilor cardiace și pulmonare crește în timpul nașterii și postpartum.

Carvedilolul și/sau metaboliții săi se excretă în laptele matern, de aceea nu se recomandă administrarea la mamele care alăptează sau dacă tratamentul cu carvedilol se impune, alăptarea trebuie întreruptă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Datorită reactivității individuale la tratament, pot să apară reacții adverse nervos centrale care pot să afecteze atenția în special la începutul tratamentului, dar și la ajustarea dozelor. De aceea, pacienții sunt avertizați să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă prezintă aceste reacții adverse.

4.8 Reacții adverse

Profilul reacțiilor adverse asociate utilizării carvedilolului în tratamentul hipertensiunii arteriale și al anginei pectorale este asemănător cu cel observat în insuficiența cardiacă cronică, deși la acești pacienți incidența reacțiilor adverse este mai mică.

Reacțiile adverse apar în principal la începutul tratamentului.

S-au raportat următoarele reacții adverse:

Tulburări ale sistemului nervos

- frecvent: amețeli, cefalee, fatigabilitate (în special la începutul tratamentului sau la creșterea dozei);
- mai puțin frecvent: stare depresivă, tulburări de somn, paretezii.

Tulburări cardiace

- frecvent: bradicardie, hipotensiune arterială ortostatică (în special la începutul tratamentului), edeme (incluzând edeme generalizate, ortostatice, genitale, la nivelul membrelor inferioare, hipervolemie și supraîncărcare lichidiană);
- mai puțin frecvent: hipotensiune arterială, sincopă, tulburări de ritm cardiac; tulburări ale circulației periferice (extremități reci), exacerbarea simptomelor la pacienții cu claudicație intermitentă sau fenomene Raynaud; angină pectorală; bloc A-V, agravarea insuficienței cardiace (în special la creșterea dozei).

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

- frecvent: astm bronșic și apnee la pacienții cu predispoziție (mai puțin frecvent);
- mai puțin frecvent: senzație de nas înfundat, simptome asemănătoare gripei.

Tulburări gastro-intestinale

- frecvent: tulburări gastro-intestinale (cu simptome cum sunt greață, dureri abdominale, diaree);
- mai puțin frecvent: vărsături, constipație.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- mai puțin frecvent: reacții alergice cutanate (erupții cutanate, urticarie, prurit), reacții asemănătoare lichenului plan; pot să apară leziuni cutanate psoriazice sau se pot agrava cele deja existente.

Alte reacții adverse

- frecvent: dureri la nivelul extremităților, scăderea secreției lacrimale;
- mai puțin frecvent: impotență sexuală, tulburări de vedere;
- rar: uscăciunea gurii, tulburări de micțiune, iritații oculare;
- izolat: reacții alergice.

Investigații diagnostice

- izolat: modificarea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, trombocitopenie și leucopenie.

Tulburări metabolice și de nutriție

- datorită proprietăților blocante beta-adrenergice este posibil ca un diabet zaharat latent să devină manifest, iar diabetul zaharat manifest și reglarea glicemiei să se agraveze;
- frecvent: pacienții cu insuficiență cardiacă pot prezenta creștere în greutate și hipercolesterolemie;
- semnele de hipoglicemie pot fi mascate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Hipotensiune arterială severă, bradicardie, insuficiență cardiacă, șoc cardiogen și stop cardiac. De asemenea, pot să apară dificultăți în respirație, bronhospasm, vărsături, tulburări ale stării de conștiență și convulsii generalizate.

Tratament

Trebuie luate măsuri de îndepărtare a medicamentului neabsorbit prin: spălături gastrice sau inducerea de vărsături, în cazul administrării recente a medicamentului.

Se instituie tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale: pentru susținerea funcției cardiace și a circulației se pot administra: orciprenalină i.v. (intravenos) 0,5 - 1 mg sau glucagon, inițial 1 - 10 mg i.v., apoi 2 - 5 mg glucagon pe oră în perfuzie lentă; în caz de bradicardie refractară la tratament este necesar stimulator cardiac; în caz de bronhospasm se administrează simpatomimetice beta-adrenergice. În caz de vasodilatație periferică se utilizează norfenefrină sau noradrenalină. În caz de convulsii se administrează i.v. lent diazepam sau clonazepam.

Notă: În caz de supradozaj sever cu simptomatologie de șoc, tratamentul trebuie să fie de durată deoarece sunt de așteptat prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al carvedilolului, precum și redistribuția acestuia. Durata tratamentului depinde de gradul supradozajului; de aceea, este necesar să se continue terapia adjuvantă până la stabilizarea stării clinice a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: sistem cardiovascular, medicamente alfa și betablocante, codul ATC: C07AG02

Carvedilolul este un blocant beta-adrenergic neselectiv, alfa-blocant selectiv, cu proprietăți antioxidante. S-a demonstrat că vasodilatația este mediată în principal prin blocarea selectivă a receptorilor alfa1-adrenergici.

Carvedilolul scade rezistența vasculară periferică prin vasodilatație și inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron prin blocare beta-adrenergică neselectivă. Activitatea reninei plasmatice este scăzută și retenția de lichide este rară.

Carvedilolul nu are activitate simpatomimetică intrinsecă și, ca și propranololul, are proprietăți de stabilizare a membranelor.

Carvedilolul este un amestec racemic constituit din 2 stereo-izomeri responsabili de acțiunea acestuia.

În studiile la animale, ambii enantiomeri au prezentat proprietăți de blocare a receptorilor alfa-adrenergici. Proprietățile de blocare a receptorilor beta-adrenergici sunt neselective pentru receptorii beta₁ și beta₂-adrenergici și sunt asociate cu enantiomerul levogir al carvedilolului.

Proprietățile antioxidante ale carvedilolului și metaboliților săi au fost demonstrate în studiile efectuate *in vitro* și *in vivo* la animale precum și în studiile *in vitro* la numeroase tipuri de celule umane.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare orală, carvedilolul se absoarbe rapid din tractul gastro-intestinal. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este, în general, de 7-10 ore..

Carvedilolul este intens lipofilic. Se leagă de proteinele plasmatice, în proporție de aproximativ 98-99%, în special de albumine. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 2 l/kg și este crescut la pacienții cu ciroză hepatică.

Carvedilolul este metabolizat extensiv în ficat în diferiți metaboliți care sunt eliminați, în principal, prin bilă.

Carvedilolul este metabolizat în ficat, în principal prin glucurononconjugare. În urma demetilării și hidroxilării nucleului fenolic, rezultă trei metaboliți activi, cu activitate blocantă beta-adrenergică. În comparație cu carvedilolul, cei trei metaboliți activi prezintă o activitate vasodilatatoare mai slabă. Pe baza studiilor preclinice, 4'-hidroxifenolmetabolitul, unul din cei 3 metaboliți, are activitate blocantă beta-adrenergică de aproximativ 13 ori mai mare decât carvedilolul. Cei doi metaboliți hidroxicarbazolici ai carvedilolului sunt antioxidanți extrem de eficace, cu o potență antioxidantă de 30-80 ori mai mare decât a carvedilolului.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al enantiomerului dextro- (R(+)-carvedilol) este de 5-9 ore, iar al enantiomerului levo- (R(-)-carvedilol) este de 7-11 ore.

Se elimină în principal prin bilă și materiile fecale. O mică parte se excretă prin rinichi, sub formă de diverși metaboliți.

Caracteristicile farmacocinetice ale carvedilolului sunt influențate de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de carcinogenitate efectuate cu carvedilol la șobolan și șoarece, la care s-au administrat doze de până la 75 mg carvedilol/kg, respectiv 200 mg carvedilol/kg (de 38-100 ori mai mari decât doza zilnică recomandată la om) nu au evidențiat potențial carcinogen.

Studiile de mutagenitate efectuate *in vitro* sau *in vivo* la mamifere sau la alte specii de animale nu au demonstrat potențial mutagen pentru carvedilol.

După administrarea unor doze mari de carvedilol la femelele de șobolan gestante (peste 200 mg carvedilol/kg, de 100 ori mai mari decât doza zilnică recomandată la om) s-au evidențiat efecte negative asupra sarcinii și fertilității. După administrarea unor doze de 60 mg carvedilol/kg (de 30 ori mai mari decât doza maximă zilnică recomandată la om) s-a evidențiat întârzierea creșterii/dezvoltării fizice a puilor. La șobolan și iepure, dozele de 200 mg carvedilol/kg, respectiv 75 mg carvedilol/kg (de

38-100 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om) au prezentat acțiune toxică asupra embrionilor (totuși fără a determina malformații fetale).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat,
Celuloză microcristalină,
Croscarmeloză sodică,
Povidonă K 30,
Stearat de magneziu,
Dioxid de siliciu coloidal anhidru.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. AC Helcor Pharma S.R.L.
Str. Victor Babeș, Nr.50, Baia Mare,
Jud. Maramureș, România

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12048/2019/01-02
12049/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri-Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019