

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Carvedilol Sandoz 6,25 mg comprimate
Carvedilol Sandoz 12,5 mg comprimate
Carvedilol Sandoz 25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Carvedilol Sandoz 6,25 mg comprimate
Fiecare comprimat conține carvedilol 6,25 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 61,80 mg.

Carvedilol Sandoz 12,5 mg comprimate
Fiecare comprimat conține carvedilol 12,5 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 55,50 mg.

Carvedilol Sandoz 25 mg comprimate
Fiecare 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 Sandoz 6,25 mg comprimate
Comprimate rotunde, de culoare galbenă, cu diametrul de 7 mm, prevăzute cu o linie de rupere pe ambele fețe și având marcat "C2" pe una din fețe.

Carvedilol Sandoz 12,5 mg comprimate
Comprimate rotunde, de culoare brun-roșcată, cu diametrul de 7 mm, prevăzute cu o linie de rupere pe ambele fețe și având marcat "C3" pe una din fețe.

Carvedilol Sandoz 25 mg comprimate
Comprimate rotunde, de culoare albă, cu diametrul de 9 mm, prevăzute cu o linie de rupere pe ambele fețe și având marcat "C4" pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială esențială.

Angină pectorală cronică stabilă.

Tratament adjuvant în insuficiența cardiacă stabilă cronică, moderată până la severă.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrare orală.

Hipertensiune arterială esențială:

Carvedilol Sandoz poate fi utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale, în monoterapie sau în asociere cu alte antihipertensive, în special cu diuretice tiazidice. Se recomandă o doză zilnică unică, cu toate acestea doza maximă recomandată pentru o administrare este 25 mg, iar doza maximă zilnică este 50 mg.

Adulți

Doza inițială recomandată este 12,5 mg o dată pe zi, în primele două zile. Apoi, tratamentul se continuă cu doze de 25 mg pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută în continuare treptat, la intervale de cel puțin două săptămâni.

Vârstnici

Doza inițială recomandată în tratamentul hipertensiunii arteriale, este 12,5 mg o dată pe zi, care, de asemenea, poate fi suficientă pentru continuarea tratamentului.

Cu toate acestea, dacă răspunsul terapeutic nu este adecvat la această doză, ulterior doza poate fi crescută treptat la intervale de cel puțin două săptămâni.

Angină pectorală cronică stabilă:

Se recomandă o schemă de tratament cu două administrări pe zi.

Adulți

Doza inițială recomandată este 12,5 mg de două ori pe zi, în primele două zile. Apoi, tratamentul se continuă cu doze de 25 mg de două ori pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută în continuare, treptat, la intervale de cel puțin două săptămâni, până la doza maximă recomandată de 100 mg pe zi, fracționată în două administrări (de două ori pe zi).

Vârstnici

Doza inițială recomandată este 12,5 mg de două ori pe zi, în primele două zile. Ulterior, tratamentul se continuă cu doza de 25 mg de două ori pe zi, care este doza zilnică maximă recomandată.

Insuficiență cardiacă:

Carvedilol Sandoz se administrează în tratamentul insuficienței cardiace moderate până la severe în asociere cu terapia convențională standard cu diuretice, inhibitori ai ECA, digitalice și/sau vasodilatatoare. Pacientul trebuie să fie stabil clinic (fără modificări în clasele NYHA, fără spitalizare din cauza insuficienței cardiace) și terapia standard trebuie să fi fost stabilă cel puțin 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului. Suplimentar, pacientul trebuie să aibă o fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă, frecvența cardiacă trebuie să fie > 50 bătăi pe minut și tensiunea arterială sistolică > 85 mm Hg (vezi pct. 4.3).

Doza inițială este de 3,125 mg de două ori pe zi, timp de două săptămâni. Dacă această doză este tolerată, doza de carvedilol poate fi crescută încet la intervale de cel puțin două săptămâni până la 6,25 mg de două ori pe zi, apoi la 12,5 mg de două ori pe zi și în final până la 25 mg de două ori pe zi. Doza trebuie crescută până la doza maximă tolerată de pacient.

Doza maximă recomandată este de 25 mg de două ori pe zi, la pacienții cu greutatea corporală mai mică de 85 kg și 50 mg de două ori pe zi la pacienții cu greutatea corporală mai mare de 85 kg, dacă s-a dovedit că insuficiența cardiacă nu este severă. Creșterea dozei până la 50 mg de două ori pe zi trebuie realizată cu atenție, sub supravegherea medicală strictă a pacientului.

La începutul tratamentului sau din cauza creșterii dozei, poate să apară o agravare tranzitorie a simptomelor insuficienței cardiace, în special la pacienții cu insuficiență cardiacă severă și/sau tratați cu doze mari de

diuretice. În mod obișnuit aceasta nu impune întreruperea tratamentului, dar doza nu mai trebuie crescută. Timp de două ore de la începerea tratamentului cu carvedilol sau după creșterea dozei, pacientul trebuie monitorizat de un medic/cardiolog. Înaintea fiecărei creșteri a dozei, trebuie efectuată o examinare pentru posibilele simptome de agravare ale insuficienței cardiace sau pentru simptome de vasodilatație excesivă (de exemplu funcția renală, greutatea corporală, tensiunea arterială, frecvența cardiacă și ritmul cardiac). Agravarea insuficienței cardiace sau retenția de lichide se tratează prin creșterea dozei de diuretic, iar doza de carvedilol nu trebuie crescută până când pacientul nu este stabilizat. Dacă apare bradicardie sau în cazul prelungirii timpului de conducere AV, trebuie în primul rând monitorizată concentrația de digoxină. Ocazional poate fi necesară reducerea dozei de carvedilol sau întreruperea temporară a tratamentului. Chiar în aceste cazuri, creșterea treptată a dozelor de carvedilol poate fi continuată cu succes.

Pe durata regimului de creștere a dozelor de carvedilol vor fi monitorizate funcția renală, numărul de trombocite și glicemia (în caz de DZNID (diabet zaharat non-insulinodependent) și/sau DZID (diabet zaharat insulinodependent)). Cu toate acestea, după creșterea dozelor, frecvența monitorizării poate fi redusă.

Dacă terapia cu carvedilol este întreruptă pentru o perioadă mai mare de două săptămâni, aceasta va trebui reinițiată cu doza de 3,125 mg de două ori pe zi și crescută gradat, în concordanță cu recomandările anterioare.

Insuficiență renală.

Doza trebuie determinată pentru fiecare pacient în parte, dar luând în considerare parametrii farmacocinetici, nu sunt dovezi că este necesară ajustarea dozelor de carvedilol la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică moderată.

Poate fi necesară ajustarea dozelor.

Copii și adolescenți (< 18 ani)

Utilizarea Carvedilol Sandoz la copii cu vârstă sub 18 ani nu este recomandată, din cauza faptului că nu există date suficiente cu privire la eficacitatea și siguranța administrării de carvedilol la această grupă de pacienți.

Vârstnici.

Pacienții vârstnici pot fi mai sensibili la efectele carvedilolului și trebuie monitorizați cu atenție.

Similar altor beta-blocante și, în special la pacienții cu afecțiuni coronariene, întreruperea administrării de carvedilol trebuie efectuată treptat (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Comprimatele trebuie luate cu o cantitate suficientă de lichid. Este recomandat ca la pacienții cu insuficiență cardiacă să se administreze carvedilol împreună cu alimente, pentru ca absorbția medicamentului să fie mai lentă și să se reducă riscul apariției hipotensiunii arteriale ortostatice.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la carvedilol sau la oricare dintre excipienții Carvedilol Sandoz enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență cardiacă clasa IV NYHA cu retenție marcată de fluide sau supraîncărcare lichidiană care necesită terapie intravenoasă inotropă.
- Bronhopneumopatie cronică obstructivă cu obstrucție bronșică (vezi pct. 4.4).
- Disfuncție hepatică semnificativă clinic.
- Astm bronșic.
- Bloc atrioventricular grad II sau III (dacă nu este instalat un stimulator cardiac permanent).
- Bradicardie severă (<50 bătăi pe minut).
- Sindromul sinusului bolnav (inclusiv bloc sino-atrial).
- Șoc cardiogen.
- Hipotensiune arterială severă (tensiune arterială sistolică <85 mmHg).
- Angină Prinzmetal.

- Feocromocitom netratat.
- Acidoză metabolică.
- Boli arteriale periferice severe.
- Tratament intravenos concomitent cu verapamil sau diltiazem (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționările de luat în considerare în special pentru pacienții cu insuficiență cardiacă.

La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, carvedilolul trebuie administrat în principal în asocieră cu diuretice, inhibitori ECA, digitalice și/sau vasodilatatoare. Terapia trebuie inițiată numai sub supravegherea unui medic specialist. Terapia trebuie inițiată numai dacă pacientul a fost stabil cel puțin 4 săptămâni utilizând terapia convențională. Pacienții cu insuficiență cardiacă severă, depleție de sare și de volum, vârstnicii sau pacienții cu tensiune arterială mică inițial trebuie monitorizați aproximativ 2 ore după prima doză sau după creșterea dozei deoarece poate să apară hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială determinată de vasodilatație excesivă este tratată inițial prin reducerea dozei de diuretic. Dacă simptomele persistă, doza de inhibitor al ECA poate fi redusă. La începutul tratamentului sau în timpul creșterii dozei de Carvedilol Sandoz poate să apară o agravare a insuficienței cardiace sau a retenției de lichide. În aceste cazuri, doza de diuretic trebuie crescută. Cu toate acestea, uneori s-ar putea să fie necesară reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Carvedilol Sandoz. Doza de carvedilol nu trebuie crescută înainte ca simptomele determinate de agravarea insuficienței cardiace sau hipotensiunea arterială determinată de vasodilatație să fie controlate terapeutic.

S-a remarcat deteriorarea reversibilă a funcției renale în timpul terapiei cu carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă, cu tensiune arterială mică (sistolice <100 mm Hg), boală coronariană ischemică și ateroscleroză generalizată și/sau afectare renală subiacentă. La pacienții cu insuficiență cardiacă cu acești factori de risc trebuie monitorizată funcția renală în timpul creșterii dozei de carvedilol. Dacă funcția renală se deteriorează semnificativ trebuie redusă doza de carvedilol sau întreruptă administrarea acestuia.

La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică tratați cu digitalice, carvedilolul trebuie administrat cu precauție, deoarece atât digitalicele cât și carvedilolul prelungesc timpul de conducere atrioventriculară (vezi pct 4.5).

Alte atenționări cu privire la carvedilol și beta-blocante în general.

Beta-blocantele non-selective pot determina dureri toracice la pacienții cu angină Prinzmetal. Deși carvedilolul, prin activitatea sa alfa-blocantă poate preveni aceste simptome, nu există experiență clinică cu privire la administrarea carvedilolului la acești pacienți. Cu toate acestea, se recomandă prudență la administrarea carvedilol la pacienții cu suspiciune de angină Prinzmetal.

Pacienților cu bronhopneumopatie cronică obstructivă cu componentă bronhospastică, care nu sunt tratați cu medicament pe cale orală sau inhalatorie, trebuie să li se administreze carvedilolul decât dacă beneficiul terapeutic depășește riscul potențial. Pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție când se efectuează inițierea terapiei și creșterea treptată a dozelor, iar doza de carvedilol trebuie redusă în caz de bronhospasm.

Carvedilolul Sandoz poate masca simptomele și semnele hipoglicemiei acute. Poate să apară ocazional afectarea controlului glicemiei, în cazul utilizării de carvedilol la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă. Prin urmare, este necesară monitorizarea atentă a pacienților cu diabet zaharat la care se administrează carvedilolul, prin determinarea periodică a glicemiei, în mod special pe parcursul creșterii dozelor și, dacă este necesar, ajustarea medicației antidiabetice (vezi pct 4.5). De asemenea, glicemia trebuie monitorizată atent după o perioadă mai lungă de repaus alimentar.

Carvedilolul Sandoz poate masca semnele și simptomele tireotxicozei.

Carvedilolul Sandoz poate determina bradicardie. Dacă există o scădere a frecvenței pulsului până la mai puțin de 55 bătăi pe minut și apar simptomele asociate bradicardiei, doza de carvedilol trebuie redusă.

Când se utilizează carvedilolul concomitent cu blocante ale canalelor de calciu cum sunt verapamilul și diltiazemul, sau alte antiaritmice, în special amiodarona, tensiunea arterială și ECG pacientului trebuie monitorizate. Trebuie evitată administrarea concomitentă pe cale intravenoasă (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de cimetidină trebuie făcută numai cu atenție, deoarece efectele carvedilolului pot fi crescute (vezi pct. 4.5).

Pacienții care poartă lentile de contact trebuie avertizați cu privire la posibilitatea reducerii secreției lacrimale.

La pacienții cu reacții grave de hipersensibilitate în antecedente și la cei aflați în tratament de desensibilizare, administrarea de carvedilol trebuie efectuată cu atenție, deoarece beta-blocantele pot crește atât sensibilitatea la alergeni cât și gravitatea reacțiilor anafilactice. Trebuie acordată atenție când se administrează beta-blocante la pacienții cu psoriazis, deoarece pot fi agravate reacțiile tegumentare.

Carvedilol Sandoz trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu patologie vasculară periferică, deoarece beta-blocantele pot agrava simptomele acestei boli. De asemenea, același lucru este aplicabil și pentru pacienții cu sindrom Raynaud, deoarece poate determina exacerbarea sau agravarea simptomelor

Pacienții cunoscuți ca metabolizatori lenți ai debrisoquinei, trebuie monitorizați atent pe perioada inițierii terapiei (vezi pct. 5.2).

Având în vedere experiența limitată, carvedilolul nu trebuie administrat pacienților cu hipertensiune arterială instabilă sau secundară, hipotensiune arterială ortostatică, afecțiuni cardiace inflamatorii acute, obstrucție a valvelor sau a tractului de ejecție cu relevanță hemodinamică, stadiu final al bolii arteriale periferice, tratament concomitent cu antagoniști ai receptorilor- α 1 sau agoniști ai receptorilor- α 2.

La pacienții cu feocromocitom trebuie să se inițieze un tratament cu alfa-blocante înainte de utilizarea oricărui beta-blocant. Deși carvedilolul determină blocarea receptorilor alfa și beta, nu există suficientă experiență clinică cu privire la această afecțiune și astfel se recomandă precauție la acești pacienți.

Din cauza acțiunii sale dromotrop-negative, carvedilolul trebuie administrat cu atenție pacienților cu bloc atrioventricular de grad I.

Beta-blocantele reduc riscul aritmiilor în caz de anestezie, cu toate că și riscul de hipotensiune arterială poate fi crescut. De aceea, trebuie acordată atenție în cazul utilizării anumitor anestezice. Cu toate acestea, studiile mai noi sugerează un beneficiu al beta-blocantelor în prevenirea morbidității perioperatorii și reducerea incidenței complicațiilor cardiovasculare.

Similar altor beta-blocante, administrarea de carvedilol nu trebuie întreruptă brusc. Aceasta este valabilă, în special, la pacienții cu boală coronariană ischemică. Terapia cu carvedilol trebuie întreruptă treptat pe parcursul a două săptămâni, de exemplu prin reducerea dozei zilnice la jumătate, la fiecare trei zile. Dacă este necesar, în același timp trebuie inițiată terapia de înlocuire, pentru a preveni agravarea anginei pectorale.

Carvedilol Sandoz conține lactoză monohidrat. 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

Antiaritmice.

Au fost raportate cazuri izolate de tulburări de conducere (rar cu afectare hemodinamică) la pacienții care au utilizat carvedilol concomitent cu forme orale de diltiazem, verapamil și/sau amiodaronă. Similar altor beta-blocante, este necesară monitorizarea atentă a ECG și a tensiunii arteriale în cazul administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu de tipul verapamilului și diltiazemului, din cauza riscului de apariție a tulburărilor de conducere AV sau al insuficienței cardiace (efect sinergic). Trebuie efectuată monitorizarea atentă în cazul administrării concomitente de carvedilol și amiodaronă (pe cale orală) sau alte antiaritmice din clasa I. Au fost raportate cazuri de bradicardie, stop cardiac și fibrilație ventriculară la scurt timp după inițierea tratamentului cu beta-blocante la pacienții la care s-a administrat amiodaronă. Există riscul de

insuficiență cardiacă în cazul administrării concomitente pe cale intravenoasă de antiaritmice din clasa Ia sau Ic.

Tratamentul concomitent cu rezerpină, guanetidină, metildopa, guanfacină și inhibitori ai monaminoxidazei (exceptând inhibitorii de MAO-B) poate determina reduceri adiționale ale frecvenței cardiace și hipotensiune arterială. Se recomandă monitorizarea semnelor vitale.

Dihidropiridine.

Administrarea concomitentă de dihidropiridine și carvedilol trebuie efectuată sub supraveghere atentă având în vedere că s-a raportat insuficiență cardiacă și hipotensiune arterială severă.

Nitrați.

Cresc efectul hipotensor.

Glicozide cardiotonice.

S-a constatat o creștere a concentrației digoxinei la starea de echilibru cu aproximativ 16% și a digitoxinei cu aproximativ 13% la pacienții hipertensivi, în cazul utilizării concomitente de carvedilol și digoxină. Când se inițiază, se întrerupe sau se ajustează tratamentul cu carvedilol se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de digoxină.

Alte medicamente antihipertensive.

În cazul administrării concomitente, carvedilol poate potența efectele altor medicamente antihipertensive (de exemplu antagoniști ai α_1 -receptorilor) și ale medicamentelor cu efecte adverse antihipertensive cum sunt barbituricele, fenotiazinele, antidepressivele triciclice, agenții vasodilatatori și alcoolul etilic.

Ciclosporină.

Au fost observate creșteri ușoare ale concentrațiilor de ciclosporină după inițierea tratamentului cu carvedilol la 21 de pacienți la care a fost efectuat un transplant renal și care au prezentat rejecție vasculară cronică. La aproximativ 30% din pacienți, a fost necesară reducerea dozei de ciclosporină pentru a menține concentrația terapeutică de ciclosporină, în timp ce la ceilalți pacienți nu a fost necesară o ajustare a dozei. Doza de ciclosporină a fost redusă în medie cu aproximativ 20%.

Din cauza variabilității mari între indivizi a necesarului de doze, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatiche de ciclosporină după inițierea tratamentului cu carvedilol și ajustarea dozei de ciclosporină, după cum este cazul.

Antidiabetice inclusiv insulina.

Poate fi intensificat efectul de reducere a glicemiei exercitat de insulină și medicamentele antidiabetice orale. Simptomele hipoglicemiei pot fi mascate. La pacienții diabetici este necesară monitorizarea glicemiei cu regularitate.

Clonidină.

Când se efectuează întreruperea administrării de carvedilol asociat cu clonidină, carvedilolul trebuie întrerupt câteva zile înainte de reducerea treptată a dozei de clonidină.

Anestezice inhalatorii.

În cazul anesteziei, trebuie acordată atenție posibilelor interacțiuni sinergice, cu efect inotrop negativ și hipotensor în cazul asocierii de carvedilol și anumite anestezice.

AINS, estrogeni și corticosteroizi.

Efectul antihipertensiv exercitat de carvedilol este redus din cauza retenției de apă și sodiu.

Medicamente care induc sau inhibă enzimele citocromului P 450.

Pacienții tratați cu medicamente care induc (de exemplu rifampicina și barbituricele) sau inhibă (de exemplu cimetidină, ketoconazol, fluoxetină, haloperidol, verapamil, eritromicină) enzimele citocromului P 450 trebuie monitorizați cu atenție în cursul tratamentului concomitent cu carvedilol deoarece concentrațiile plasmatiche de carvedilol pot fi reduse de inductorii enzimatici și crescute de inhibitorii enzimatici.

Rifampicina reduce concentrațiile plasmatice de carvedilol cu aproximativ 70%. Cimetidina a crescut ASC cu aproximativ 30%, dar nu a cauzat nicio schimbare în C_{max} . Precauția poate fi necesară la pacienții tratați cu inductori ai oxidazelor cu funcție mixtă de exemplu, rifampicină, deoarece nivelurile serice de carvedilol pot fi reduse, sau inhibitori ai oxidazelor cu funcție mixtă de exemplu, cimetidina, deoarece nivelurile serice pot fi crescute. Cu toate acestea, pe baza efectului relativ mic al cimetidinei asupra concentrațiilor de carvedilol, probabilitatea unei interacțiuni clinic relevante este minimă.

Simptomimetice cu efecte alfa-mimetice și beta-mimetice.

Există risc de hipertensiune arterială și bradicardie excesivă.

Ergotamină.

Accentuarea vasoconstricției.

Blocante neuromusculare.

Accentuarea blocului neuromuscular.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea de carvedilol de către femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct.5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut.

Beta blocantele reduc perfuzia placentară, care poate determina deces fetal intrauterin și naștere imatură și prematură. În plus, pot să apară la făt și nou născut reacții adverse (în special hipoglicemie, hipotensiune arterială, bradicardie, depresie respiratorie și hipotermie). Există un risc crescut de complicații cardiace și pulmonare la nou născut și în perioada postnatală. Carvedilolul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este strict necesar (dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt/nou născut). Tratatamentul trebuie oprit cu 2-3 zile înainte de data când este așteptată nașterea. Dacă întreruperea nu este posibilă nou născutul trebuie monitorizat în primele 2-3 zile de viață.

Alăptarea

Carvedilolul este lipofil și în concordanță cu studiile la mamifere, carvedilolul și metaboliții săi se excretă prin laptele matern și, de aceea, mamele care primesc carvedilolul nu trebuie să alăpteze.

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

Carvedilol Sandoz are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La unele persoane vigilența poate fi redusă, în special în perioada inițierii tratamentului sau a ajustării dozelor.

4.8 Reacții adverse

(a) Rezumatul profilului de siguranță

Frecvența reacțiilor adverse nu este dependentă de doză, cu excepția amețelilor, tulburărilor de vedere și bradicardiei.

(b) Lista tabelară al reacțiilor adverse

Riscul de cele mai multe reacții adverse asociate cu carvedilolul este similar pentru toate indicațiile.

Excepții sunt descrise în subsecțiunea (c).

Categoriile de frecvență sunt după cum urmează:

Foarte frecvente $\geq 1/10$

Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare $\geq 1/10,000$ și $< 1/1000$

Foarte rare $< 1/10000$

Infecții și infestări

Frecvente: Bronșită, pneumonie, infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: anemia
Rare: trombocitopenie
Foarte rare: leucopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: hipersensibilitate (reacție alergică)

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: creștere în greutate, hipercolesterolemie, disfuncție a controlului glicemic (hiperglicemie, hipoglicemie) la pacienți cu diabet zaharat preexistent

Tulburări psihice

Frecvente: depresie, stare depresivă
Mai puțin frecvente: tulburări ale somnului, confuzie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: amețeli, cefalee
Mai puțin frecvente: pre-sincopă, sincopă, parestezie

Tulburări oculare

Frecvente: tulburări de vedere, reducerea secreției lacrimare (ochi uscat), iritație oculară.

Tulburări cardiace

Foarte frecvente: insuficiență cardiacă.
Frecvente: bradicardie, edeme, hipervolemie, supraîncărcare lichidiană
Mai puțin frecvente: bloc atrioventricular, angină pectorală

Tulburări vasculare

Foarte frecvente: hipotensiune arterială
Frecvente: hipotensiune arterială ortostatică, tulburări ale circulației periferice (extremități reci, boală vasculară periferică, exacerbarea simptomelor la pacienții cu claudicație intermitentă sau fenomene Raynaud),

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: dispnee, edem pulmonar, astm bronșic la pacienții predispuși
Rare: congestie nazală

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, diaree, vărsături, dispepsie, dureri abdominale
Rare: xerostomie.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: creșterea valorilor ALT, AST și gamma-GT.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: reacții cutanate (de exemplu exantem alergic, dermatită, urticarie, prurit, leziuni ale pielii asemănătoare lichenului plan și psoriazisului și transpirații abundente), alopecie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: dureri la nivelul extremităților

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: insuficiență renală acută și tulburări funcționale renale la pacienți cu boli vasculare difuze și/sau insuficiență renală, tulburări de micțiune
Foarte rare: incontinență urinară la femei

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente: disfuncție erectilă

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: astenie (inclusiv fatigabilitate).

Frecvente: dureri

(c) Descrierea reacțiilor adverse selectate

Amețelile, sincopa, cefaleea și astenia sunt de obicei ușoare și apar cel mai frecvent la începutul tratamentului.

La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, în timpul creșterii treptate a dozei de carvedilol poate apărea agravarea insuficienței cardiace și retenția de lichide (vezi pct. 4.4).

Insuficiența cardiacă este o reacție adversă frecvent raportată atât la grupurile de pacienți la care s-a administrat placebo, cât și la grupurile de pacienți la care s-a administrat carvedilol (14,5% și, respectiv, 15,4% la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic acut).

Deteriorarea reversibilă a funcției renale a fost observată în timpul tratamentului cu carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, cu tensiune arterială mică, boală cardiacă ischemică și boli vasculare difuze și/sau insuficiență renală subiacentă (vezi pct. 4.4).

Ca o clasă, beta-blocantele receptorilor adrenergici pot declanșa un diabet zaharat latent, pot agrava un diabet zaharat manifest și pot inhiba mecanismele de reglare ale glucozei din sânge.

Carvedilolul poate provoca incontinența urinară la femei, care se rezolvă prin întreruperea medicației.

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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Web site <http://www.anm.ro/>.

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

În caz de supradozaj pot apărea următoarele simptome și semne: 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

Suplimentar față de tratamentul de susținere general, parametrii vitali trebuie să fie monitorizați și corecți, iar dacă este necesar, în condiții de terapie intensivă.

Poate fi utilizată atropina în caz de bradicardie excesivă, în timp ce pentru a sprijini funcția ventriculară sunt recomandate pentru administrare glucagon intravenos sau simpatomimetice (dobutamina, izoprenalina). În cazul în care este necesar un efect inotrop pozitiv, trebuie luați în considerare inhibitorii fosfodiesterazei (PDE). Dacă profilul intoxicație este dominat de vasodilatația periferică, atunci trebuie administrate

norepinefrina sau noradrenalina cu o monitorizare continuă a circulației. În caz de bradicardie rezistentă la tratamentul medicamentos, trebuie inițiată terapia cu un stimulator cardiac.

În caz de bronhospasm, trebuie administrate beta-simpatomimetice (sub formă de aerosol sau intravenos) sau poate fi administrată aminofilina pe cale intravenoasă prin injecție lentă sau perfuzie. În caz de convulsii, este recomandată injecția intravenoasă lentă de diazepam sau clonazepam.

Carvedilolul se leagă în proporție foarte mare de proteinele plasmatiche. Prin urmare, nu poate fi eliminat prin dializă.

În cazurile severe de supradozaj cu simptome de șoc, tratamentul de susținere trebuie continuat pentru o perioadă suficient de lungă, mai exact până când starea pacientului este stabilă, deoarece sunt de așteptat o prelungire a timpului de înjumătățire prin eliminare și o redistribuire a carvedilolului din compartimentele mai profunde.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente α , β -blocante, codul ATC: C07AG02

Carvedilolul este un beta-blocant vasodilatator neselectiv, care reduce rezistența vasculară periferică prin blocarea selectivă a receptorilor alfa1 și determină blocarea sistemului renin-angiotensină prin blocarea neselectivă a beta receptorilor. Activitatea reninei plasmatiche este redusă și retenția de lichide este rară.

Carvedilolul nu are o activitate simpatomimetică intrinsecă (ASI). Similar propranololului, el are proprietăți de stabilizare a membranei.

Carvedilolul este un compus racemic din doi stereoizomeri. S-a constatat că ambii enantiomeri au acțiune blocantă alfa-adrenergică pe modelele animale. Blocarea neselectivă a adrenoceptorilor beta1 și beta2 este atribuită în majoritate enantiomerului S(-).

Proprietățile antioxidante ale carvedilolului și ale metaboliților săi au fost demonstrate *in vitro* și *in vivo* prin studii la animale și *in vitro* pe un număr de tipuri de celule umane.

La pacienții hipertensivi, o reducere a tensiunii arteriale nu este asociată cu o creștere concomitentă a rezistenței periferice, așa cum se remarcă în cazul beta-blocantelor pure. Frecvența cardiacă este ușor scăzută. Volumul bătăie rămâne neschimbat. Fluxul sanguin renal și funcția renală rămân normale, ca și fluxul sanguin periferic, de aceea, este rar remarcată răcirea extremităților observată des în cazul utilizării beta-blocantelor. La pacienții hipertensivi carvedilolul crește concentrația plasmatică de norepinefrină.

În cazul tratamentului de lungă durată al pacienților cu angină pectorală, s-a constatat că, administrarea de carvedilol are efect antiischemic și de ameliorare a durerii. Studiile hemodinamice au demonstrat că, administrarea de carvedilol reduce pre- și post-sarcina ventriculară. La pacienții cu disfuncție ventriculară stângă sau insuficiență cardiacă congestivă, carvedilolul a avut efect favorabil asupra hemodinamicii și fracției de ejecție și dimensiunilor ventriculului stâng.

Carvedilolul nu are efect negativ asupra profilului lipidic sau electroliților. Procentul de HDL (lipoproteine cu densitate mare) și LDL (lipoproteine cu densitate mică) rămâne normal.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Carvedilolul este absorbit rapid după administrare pe cale orală. La persoanele sănătoase, concentrația plasmatică maximă este atinsă în aproximativ o oră de la administrare. Biodisponibilitatea absolută a carvedilolului la oameni este de aproximativ 25%.

Există o relație liniară între doză și concentrația plasmatică a carvedilolului. Aportul de alimente nu influențează biodisponibilitatea și concentrația plasmatică maximă; cu toate acestea, timpul necesar pentru atingerea concentrației plasmatice maxime este prelungit.

Distribuție

Carvedilol este intens lipofilic. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 98-99%. Volumul de distribuție (Vd) este de aproximativ 2 l/kg și este crescut la pacienții cu ciroză hepatică.

Metabolizare

La toate speciile studiate, cât și la oameni, carvedilolul este metabolizat extensiv într-o varietate de metaboliți care sunt în principal eliminați prin bilă. După administrarea orală efectul primului pasaj este de până la 60-75%. Circuitul enterohepatic al substanței-mamă a fost demonstrat la animale.

Carvedilolul este metabolizat extensiv la nivel hepatic, glucuronoconjugarea fiind una dintre reacțiile principale. În urma demetilării și hidroxilării nucleului fenolic, rezultă trei metaboliți activi, cu activitate blocantă beta-adrenergică.

Conform studiilor preclinice, metabolitul 4-hidroxifenolic are o activitate blocantă beta-adrenergică de aproximativ 13 ori mai mare decât cea a carvedilolului. În comparație cu carvedilolul, cei trei metaboliți activi exercită o activitate vasodilatatoare slabă. La om, concentrația lor este de 10 ori mai scăzută decât cea a substanței inițiale. Doi dintre metaboliții hidroxycarbazolici ai carvedilolului sunt considerați antioxidanți extrem de eficace, cu o potență antioxidantă de 30-80 ori mai mare decât a carvedilolului.

Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al carvedilolului este de aproximativ 6 ore. Clearance-ul plasmatic este de aproximativ 500 - 700 ml/min. Se elimină în principal prin bilă. Calea primară de excreție a carvedilolului este prin materiile fecale. O mică parte este eliminată pe cale renală sub formă de diverși metaboliți.

Farmacocinetica la grupuri speciale de populație

Pacienți cu insuficiență renală

La unii pacienți hipertensivi cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) a fost raportată o creștere cu aproximativ 40-50% a concentrațiilor plasmatice de carvedilol, în comparație cu pacienții hipertensivi la care funcția renală este normală. Concentrația plasmatică maximă la pacienții cu insuficiență renală este crescută cu o medie de 10-20%. Cu toate acestea, a existat o mare variabilitate în rezultatele obținute. Deoarece carvedilolul este eliminat în cea mai mare parte prin materiile fecale, este puțin probabilă o acumulare semnificativă la pacienții cu insuficiență renală.

La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă nu este necesară ajustarea dozei de carvedilol (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, biodisponibilitatea carvedilolului este crescută până la 80% datorită scăderii efectului de prim pasaj hepatic. Prin urmare, carvedilol este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică clinic manifestă (vezi pct. 4.3 Contraindicații).

Utilizarea la vârstnici

Vârsta a avut un efect semnificativ statistic asupra parametrilor farmacocinetici ai carvedilolului la pacienții hipertensivi. Un studiu efectuat la pacienții vârstnici hipertensivi nu au arătat nicio diferență între profilul reacțiilor adverse la acest grup comparativ cu pacienții mai tineri. Un alt studiu care a implicat pacienți vârstnici cu boală coronariană nu a arătat nicio diferență între reacțiile adverse raportate față de cele care au fost raportate de pacienții mai tineri.

Utilizarea la copii și adolescenți

Informațiile disponibile cu privire la farmacocinetica la pacienții cu vârsta sub 18 ani este limitată.

Pacienți cu diabet zaharat

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat tip 2 nu a fost observat niciun efect al administrării de carvedilol asupra glicemiei (à jeun sau postprandial) și asupra hemoglobinei glicozilate A1, nu a fost necesară modificarea dozelor de medicamente antidiabetice.

La pacienții cu diabet zaharat tip 2, carvedilolul nu a avut nicio influență semnificativă statistic asupra testului de toleranță la glucoză. La pacienții hipertensivi fără diabet zaharat, cu sensibilitatea la insulină modificată (Sindrom X), carvedilolul a crescut sensibilitatea la insulină. Aceleași rezultate au fost observate la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2.

Insuficiență cardiacă

Într-un studiu la 24 de pacienți cu insuficiență cardiacă, clearance-ul R-și S-carvedilol a fost semnificativ mai mic decât cel estimat anterior la voluntarii sănătoși. Aceste rezultate au sugerat că farmacocinetica R-și S-carvedilol este influențată semnificativ de insuficiență cardiacă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carvedilolul nu a fost demonstrat potențial de genotoxicitate sau carcinogenitate.

La șobolani, dozele mari de carvedilol au influențat fertilitatea și au afectat gestația (resorbții crescute). De asemenea, la șobolani s-a observat reducerea greutateii fetale și întârziere în osificarea scheletului. La șobolani și iepuri a apărut embriotoxicitate (creșterea numărului de pierderi ale sarcinii postimplantare).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carvedilol Sandoz 6,25 mg comprimate

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Povidonă K 30

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Oxid galben de fer (E172)

Carvedilol Sandoz 12,5 mg comprimate

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Povidonă K 30

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Carvedilol Sandoz 25 mg comprimate

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Povidonă K 30

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani – pentru medicamentul ambalat în flacon din PEÎD

3 ani – pentru medicamentul ambalat în blister din Al/PVC

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original – pentru medicamentul ambalat în flacon din PEÎD

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original – pentru medicamentul ambalat în blister din Al/PVC

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din Al/PVC a câte 10 comprimate

Cutie cu 5 blistere din Al/PVC a câte 10 comprimate

Cutie cu 10 blistere din Al/PVC a câte 10 comprimate

Cutie cu un flacon din PEÎD cu dop din PEÎD cu 30 comprimate

Cutie cu un flacon din PEÎD cu dop din PEÎD cu 50 comprimate

Cutie cu un flacon din PEÎD cu dop din PEÎD cu 100 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Hexal AG,
Industriestrasse 25,
83607 Holzkirchen,
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5663/2013/01-06

5664/2013/01-06

5665/2013/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024