

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Coryol 3,125 mg comprimate

Coryol 6, 25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Coryol 3,125 mg

Fiecare comprimat conține carvedilol 3,125 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 75, 375 mg și zahăr 5 mg.

Coryol 6, 25 mg

Fiecare comprimat conține carvedilol 6,25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 72,25 mg și zahăr 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Coryol 3,125 mg

Comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare albă.

Coryol 6,25 mg

Comprimate ovale, ușor biconvexe, de culoare albă, având pe una dintre fețe marcat „S2”, iar pe cealaltă față o linie mediană.

Comprimatele pot fi divizate în două părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.
- Tratamentul anginei pectorale cronice stabile.
- Tratamentul insuficienței cardiace cronice.

4.2 Doze și mod de administrare

Dozele trebuie stabilite pentru fiecare pacient în parte. Tratamentul trebuie inițiat cu doza minimă eficace, care trebuie crescută treptat, până la obținerea efectului terapeutic optim. După administrarea primei doze și la fiecare creștere a dozei, se recomandă determinarea valorilor tensiunii arteriale în

ortostatism, la o 1 oră după administrare, pentru a exclude apariția unei hipotensiuni arteriale ortostatice.

Tratamentul cu carvedilol trebuie întrerupt treptat prin scăderea treptată a dozei într-un interval de 1 până la 2 săptămâni.

Dacă tratamentul a fost întrerupt mai mult de 2 săptămâni, trebuie reluat cu doza minimă eficace.

Hipertensiune arterială esențială

Doza zilnică inițială recomandată este de 12,5 mg carvedilol, administrată dimineața, după micul dejun sau de 6,25 mg carvedilol, administrată de două ori pe zi (dimineața și seara).

După 7 până la 14 zile de tratament, posibil chiar după 2 zile, doza poate fi crescută până la 25 mg carvedilol, administrată dimineața sau o doză de 12,5 mg carvedilol, administrată de două ori pe zi.

După 14 zile de tratament, doza poate fi crescută în continuare, până la 25 mg carvedilol, administrată de două ori pe zi.

În tratamentul hipertensiunii arteriale doza maximă zilnică este de 25 mg carvedilol, administrată de două ori pe zi.

Doza inițială recomandată în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu insuficiență cardiacă este de 3,125 mg carvedilol, administrată de două ori pe zi

Angină pectorală cronică stabilă

Doza inițială recomandată este de 12,5 mg carvedilol, administrată de două ori pe zi. După 7 până la 14 zile de tratament posibil chiar după 2 zile, doza poate fi crescută până la 25 mg carvedilol, administrată de două ori pe zi. Doza maximă zilnică recomandată în tratamentul anginei pectorale cronice este de 25 mg carvedilol, administrată de două ori pe zi).

În tratamentul anginei pectorale la pacienții cu insuficiență cardiacă doza maximă zilnică recomandată este de 3,125 mg carvedilol, administrată de două ori pe zi.

Insuficiență cardiacă cronică

Carvedilolul este recomandat în tratamentul insuficienței cardiace cronice ușoare, până la moderată și severă, ca adjuvant al terapiei standard cu diuretice, inhibitori ai ECA sau glicozide tonocardice. Poate fi administrat și pacienților care nu tolerează inhibitori ai ECA. Carvedilolul poate fi administrat numai pacientului stabil clinic în urma tratamentului cu diuretice, inhibitori ai ECA sau glicozide tonocardice.

Doza trebuie stabilită pentru fiecare pacient în parte. În primele 2 până la 3 ore după administrarea dozei inițiale și la creșterea dozei, pacientul trebuie monitorizat, testându-se tolerabilitatea pacientului.

Dacă frecvența cardiacă scade sub 55 bătăi pe minut, doza de carvedilol trebuie scăzută. Dacă apar simptome de hipotensiune arterială, pentru început trebuie avută în vedere scăderea dozei de diuretice sau de inhibitori ai ECA; dacă aceste măsuri nu sunt eficace, se recomandă scăderea dozei de carvedilol.

La inițierea tratamentului cu carvedilol sau la creșterea dozei, poate apărea agravarea tranzitorie a simptomelor insuficienței cardiace. În acest caz, trebuie crescută doza de diuretice. Poate fi necesară scăderea temporară a dozei de carvedilol sau chiar întreruperea administrării carvedilolului. După ce pacientul este stabil clinic, tratamentul cu carvedilol sau creșterile dozei pot fi reluate.

Doza inițială este de 3,125 mg carvedilol, administrată de două ori pe zi. Dacă doza inițială este bine tolerată, se poate crește doza la intervale de două săptămâni, până la doza eficace. Următoarea doză este de 6,25 mg carvedilol, de două ori pe zi, apoi 12,5 mg carvedilol, de două ori pe zi și în final, 25 mg carvedilol, de două ori pe zi. Pacientului trebuie să i se administreze cea mai mare doză bine tolerată. Doza maximă recomandată este de 25 mg carvedilol, administrată de două ori pe zi. La pacienții cu greutatea corporală de peste 85 kg, doza poate fi crescută cu precauție până la 50 mg carvedilol, administrată de două ori pe zi.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării carvedilolului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Coryol nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu valoarea tensiunii arteriale sistolice peste 100 mm Hg nu este necesară ajustarea dozei (vezi și pct. 4.4).

Mod de administrare

Comprimetele trebuie administrate cu lichid. La pacienții cu insuficiență cardiacă comprimatele trebuie administrate 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 enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență cardiacă decompensată/instabilă.
- Bloc atrioventricular grad doi sau trei, în lipsa unui pacemaker.
- Bradicardie severă (<50 bătăi pe minut).
- Șoc cardiogen.
- Sindromul sinusului bolnav (inclusiv bloc sino-atrial).
- Hipotensiune arterială severă (tensiune arterială sistolică <85 mm Hg).
- Bronhopneumopatie cronică obstructivă cu obstrucție bronșică (vezi pct. 4.4).
- Antecedente de bronhospasm sau astm bronșic
- Disfuncție hepatică semnificativă clinic.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență cardiacă cronică

La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, la creșterea dozei de carvedilol poate să apară agravarea insuficienței cardiace sau a retenției de lichide. În acest caz, doza de diuretic trebuie crescută, în timp ce doza de carvedilol trebuie menținută la fel, până la stabilizarea stării clinice a pacientului. În unele cazuri, poate fi necesară scăderea dozei de carvedilol sau întreruperea temporară a tratamentului.

Astfel de episoade nu exclud creșterea ulterioară cu succes a dozei de carvedilol.

Carvedilol trebuie utilizat cu precauție în asociere cu glicozide tonocardice, deoarece atât digitalicele cât și carvedilolul prelungesc timpul de conducere atrioventriculară (vezi pct 4.5).

Funcția renală în insuficiența cardiacă cronică

A fost observată deteriorarea reversibilă a funcției renale în timpul tratamentului cu carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, cu tensiune arterială scăzută (sistolică <100 mm Hg), boală coronariană ischemică și ateroscleroză generalizată și/sau afectare renală subiacentă. La pacienții cu insuficiență cardiacă care prezintă acești factori de risc, trebuie monitorizată funcția renală în timpul creșterii dozei de carvedilol și dacă funcția renală se deteriorează semnificativ trebuie scăzută doza sau trebuie întreruptă administrarea.

Disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic acut

Înainte de inițierea tratamentului cu carvedilol, pacientul trebuie stabilizat clinic, cu un inhibitor ECA cu cel puțin 48 ore anterior, în doză stabilă pentru cel puțin 24 ore.

Boală pulmonară obstructivă cronică

La pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) cu componentă bronhospastică, care nu sunt tratați cu medicamente pe cale orală sau inhalatorie, trebuie să li se administreze cu prudență carvedilolul decât dacă beneficiul terapeutic depășește riscul potențial.

La pacienții cu tendință la bronhospasm poate apare insuficiență respiratorie, ca rezultat al unei posibile creșteri a rezistenței în căile respiratorii. În timpul inițierii tratamentului cu carvedilol și la creșterea dozelor, pacienții trebuie strict monitorizați, iar doza de carvedilol trebuie scăzută la apariția semnelor de obstrucție bronșică în timpul tratamentului.

Diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat, carvedilolul trebuie administrat cu precauție, deoarece semnele precoce ale hipoglicemiei acute pot fi mascate sau atenuate. La pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent, sunt de preferat alternative terapeutice la tratamentul cu beta-blocante. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și diabet zaharat, administrarea carvedilolului poate fi asociată cu afectarea controlului glicemic. Prin urmare, este necesară monitorizarea atentă a pacienților cu diabet zaharat la care se administrează carvedilol, prin determinarea periodică a glicemiei, în mod special pe parcursul creșterii dozelor și, dacă este necesar, ajustarea medicației antidiabetice (vezi pct 4.5).

Boală vasculară periferică

Carvedilolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală vasculară periferică, deoarece beta-blocantele adrenergice pot induce sau agrava simptomatologia unei insuficiențe arteriale. Cu toate acestea, deoarece carvedilolul prezintă și proprietăți alfa-blocante, acest efect este în mare măsură contrabalansat.

Sindromul Raynaud

Carvedilolul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tulburări ale circulației periferice (sindrom Raynaud), deoarece pot exista exacerbări ale simptomelor.

Tireotoxicoză

Carvedilolul poate masca simptomele tireotoxicozei.

Anestezie și intervenții chirurgicale majore

Se recomandă precauție la pacienții care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale, din cauza efectelor inotrop negative sinergice ale carvedilolului și medicamentelor anestezice (vezi pct. 4.5).

Bradycardie

Carvedilolul poate induce bradicardie. Dacă frecvența cardiacă a pacientului scade sub 55 bătăi pe minut, doza de carvedilol trebuie scăzută.

Hipersensibilitate

Se recomandă precauție în administrarea carvedilolului la pacienții cu reacții severe de hipersensibilitate în antecedente și la cei aflați în tratament de desensibilizare, deoarece beta-blocantele adrenergice pot să crească sensibilitatea la alergeni și severitatea reacțiilor anafilactice.

Psoriazis

La pacienții cu antecedente de psoriazis asociat tratamentului cu beta-blocante, carvedilolul nu trebuie administrat decât după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu.

Administrarea concomitentă cu blocante ale canalelor de calciu sau antiaritmice

Se recomandă monitorizarea atentă a ECG-ului și a tensiunii arteriale la pacienții cărora li se administrează concomitent blocante ale canalelor de calciu, cum sunt verapamil sau diltiazem sau alte medicamente antiaritmice, în special amiodaronă (vezi pct. 4.5).

Feocromocitom

La pacienții cu feocromocitom, anterior administrării oricărui beta-blocant adrenergic, trebuie inițiat tratament cu un alfa-blocant. Deși carvedilolul are atât acțiune alfa-blocantă cât și acțiune beta-

blocantă, nu există experiență privind administrarea carvedilolului în acesta afecțiune. De aceea, se recomandă prudență în administrarea carvedilolului la pacienții suspecți de feocromocitom.

Angină Prinzmetal

Medicamentele cu acțiune beta-blocantă non-selectivă pot determina dureri toracice la pacienții cu angină Prinzmetal. Nu sunt date clinice privind administrarea carvedilolului la acești pacienți, deși efectul alfa-blocant al carvedilolului poate preveni apariția acestor simptome. Cu toate acestea, se recomandă prudență este în administrarea carvedilolului la pacienții suspecți de angină Prinzmetal.

Acidoză metabolică

Carvedilolul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu acidoză metabolică.

Utilizarea lentilelor de contact

Purtătorii de lentile de contact trebuie atenționați cu privire la posibilitatea scăderii secreției lacrimale.

Sindrom de întrerupere

Tratamentul cu carvedilol nu trebuie întrerupt brusc, în special la pacienții cu boală cardiacă ischemică. Întreruperea tratamentului cu carvedilol trebuie efectuată treptat, într-un interval de 2 săptămâni.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp, sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Carvedilol este atât un substrat, precum și un inhibitor al glicoproteinei P. Prin urmare, biodisponibilitatea medicamentelor transportate de glicoproteina P poate fi crescută datorită administrării în asociere cu carvedilol. În plus, biodisponibilitatea carvedilolului poate fi modificată de inductori sau inhibitori ai glicoproteinei P.

Inhibitorii, precum și inductorii CYP2D6 și CYP2C9 pot modifica metabolismul sistemic și/sau presistemic al carvedilol stereoselectiv, conducând la creșterea sau scăderea concentrațiilor plasmatice de R și S-carvedilol. Câteva exemple observate la pacienți sau la subiecții sănătoși sunt enumerate mai jos, dar lista nu este completă.

Digoxină

În cazul administrării concomitente de digoxină și carvedilol, concentrațiile digoxinei cresc cu 15%. Atât digoxina cât și carvedilolul determină scăderea conducerii AV. La inițierea, ajustarea dozei sau întreruperea tratamentului cu carvedilol, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei (vezi pct. 4.4).

Insulină sau antidiabetice orale

Medicamentele beta blocante adrenergice pot crește efectele hipoglicemice ale insulinei și ale antidiabeticelor orale. Semnele hipoglicemiei pot fi mascate sau atenuate (în special tahicardia). De aceea, se recomandă monitorizarea glicemiei la pacienții cărora li se administrează insulină sau antidiabetice orale.

Inductori sau inhibitori ai metabolizării hepatice

Rifampicina: Într-un studiu efectuat la 12 subiecți sănătoși, expunerea la carvedilol a scăzut cu aproximativ 60% în cazul administrării concomitente de rifampicină și s-a observat o diminuare a efectului carvedilol asupra tensiunii arteriale sistolice.

Cimetidina a crescut ASC cu aproximativ 30%, dar nu a cauzat nici o 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, datorită efectului relativ mic al cimetidinei asupra concentrațiilor plasmatice ale carvedilolului, probabilitatea unei interacțiuni clinic relevante este minimă.

Medicamente care determină depleția catecolaminelor

Pacienții cărora li se administrează un beta blocant adrenergic și un medicament care determină depleția catecolaminelor (de exemplu, rezerpină și inhibitori ai monoaminoxidazelor) trebuie strict monitorizați, pentru apariția semnelor de hipotensiune arterială și/sau bradicardie severă.

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% dintre 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%. Datorită variabilității individuale mari a necesarului de doze, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de ciclosporină după inițierea tratamentului cu carvedilol și ajustarea dozei de ciclosporină, după cum este cazul.

Amiodaronă

La pacienții cu insuficiență cardiacă, amiodarona a scăzut clearance-ul S-carvedilolului, probabil prin inhibarea enzimei CYP2C9. Valorile medii ale concentrațiile plasmatice ale R-carvedilolului nu au fost modificate. Prin urmare, există un risc potențial de creștere a efectului beta-blocant, determinată de creșterea concentrațiilor plasmatice ale S-carvedilolului.

Fluoxetină

Într-un studiu randomizat încrucișat la 10 pacienți cu insuficiență cardiacă, administrarea concomitentă de fluoxetină, un inhibitor puternic al enzimei CYP2D6, a determinat o inhibare stereoselectivă a metabolizării carvedilolului, cu o creștere de 77% a valorilor medii ale ASC a enantiomerului R(+). Totuși, nu s-a observat nicio diferență între grupurile de tratament privind evenimentele adverse, tensiunea arterială sau frecvența cardiacă.

Interacțiuni farmacodinamice

Insulină sau hipoglicemiantă orale

Efectul de reducere a glicemiei exercitat de insulină și antidiabetice orale poate fi intensificat de agenți cu proprietăți beta-blocante. Beta-blocantele pot crește rezistența la insulină și pot masca sau atenua simptomele hipoglicemiei (în special tahicardia). De aceea, la pacienții în tratament cu insulină sau hipoglicemiantă orale, se recomandă monitorizarea glicemiei.

Medicamente care determină depleția catecolaminelor

Pacienții care sunt în tratament în asociere cu un medicament cu proprietăți beta-blocante și un medicament care poate produce depleție de catecolamine (de exemplu rezerpină și inhibitori ai monoaminooxidazei), trebuie monitorizați atent pentru a observa eventuale semne de hipotensiune arterială și/sau bradicardie severă.

Digoxină

Utilizarea concomitentă de beta-blocante și digoxină poate determina prelungirea suplimentară a timpului de conducere atrioventriculară (AV).

Verapamil, diltiazem, amiodaronă sau alte antiaritmice

Asocierea acestora cu carvedilolul poate crește riscul tulburărilor de conducere AV (vezi pct. 4.4).

Clonidină

Administrarea concomitentă de clonidină și beta blocante adrenergice poate potența efectul hipotensor și de scădere a frecvenței cardiace.

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

Blocante ale canalelor de calciu (vezi pct. 4.4).

Au fost observate cazuri izolate de tulburări de conducere (rar cu manifestări hemodinamice) la administrarea carvedilolului în asociere cu diltiazem. Similar altor beta blocante adrenergice, în cazul administrării orale a carvedilolului în asociere cu blocante ale canalelor de calciu, cum sunt verapamil sau diltiazem, se recomandă monitorizarea ECG și a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4). Aceste medicamente nu trebuie administrate intravenos.

Alte medicamente antihipertensive

Similar altor beta blocante adrenergice, carvedilolul poate potența efectul altor antihipertensive administrate concomitent (de exemplu, antagoniști ai alfa₁-receptorilor) și care determină ca reacție adversă hipotensiune arterială.

Anestezice

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

AINS

Utilizarea concomitentă a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și a blocanților beta-adrenergice, poate determina o creștere a valorilor tensiunii arteriale și o scădere a controlului tensiunii arteriale.

Medicamente bronhodilatatoare beta-agoniste

Medicamentele beta-blocante cardio-neselective scad efectul bronhodilatatoarelor beta-agoniste. Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există suficiente date clinice asupra utilizării carvedilolului la gravide.

Studiile la animale nu prezintă suficiente date clinice privind efectele asupra sarcinii, dezvoltării embriofetale, travaliului și evoluției postnatale (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial la om.

Carvedilolul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt/nou născut.

Beta blocantele adrenergice reduc perfuzia placentară, care poate determina deces fetal intrauterin și naștere prematură. În plus, pot să apară la făt și nou născut reacții adverse (în special hipoglicemie și bradicardie). Există un risc crescut de complicații cardiace și pulmonare la nou născut și în perioada postnatală.

În studiile la animale nu s-au demonstrat efecte teratogene pentru carvedilol (vezi pct. 5.3)

Alăptarea

Conform studiilor la animale, carvedilol și metaboliții acestuia se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă carvedilol se excretă în laptele uman. De aceea, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu carvedilol.

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

Nu au fost efectuate studii privind efectele carvedilolului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Datorită reacțiilor adverse diferite de la un pacient la altul (cum sunt amețeli, astenie), capacitatea de a conduce, de a folosi utilaje, sau de a munci fără sprijin ferm, poate fi afectată. Acest lucru este important în special la inițierea tratamentului, la creșterea dozei, la modificarea tratamentului sau în cazul asocierii cu alcoolul etilic.

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 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 următoarele:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$)

Infecții și infestări

- Frecvente: bronșită, pneumonie, infecție a tractului respirator superior, infecție a tractului urinar.

Tulburări hematologice și limfatice

- Frecvente: anemie
- Rare: trombocitopenie
- Foarte rare: leucopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

- Foarte rare: hipersensibilitate (reacție alergică).

Tulburări metabolice și de nutriție

- Frecvente: creșterea greutatei corporale, hipercolesterolemie, afectarea controlului glicemic (hiperglicemie, hipoglicemie) la pacienții cu diabet zaharat preexistent.

Tulburări psihice

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

Tulburări ale sistemului nervos

- Foarte frecvente: amețeli, cefalee
- Mai puțin frecvente: presincopă, sincopă, parestezie.

Tulburări oculare

- Frecvente: tulburări de vedere, scăderea secreției lacrimale (xeroftalmie), iritație oculară.

Tulburări cardiace

- Foarte frecvente: insuficiență cardiacă
- Frecvente: bradicardie, edem (incluzând edem generalizat, periferic și edeme genitale, edeme ale membrelor inferioare), hipervolemie, retenție hidrică
- 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 claudicației intermitente și fenomene Reynaud).

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, durere abdominală
- Mai puțin frecvente: constipație
- Rare: xerostomie.

Tulburări hepatobiliare

- Foarte rare: creșterea valorilor serice ale alaninaminotransferazei (ALT), aspartataminotransferazei (AST) și gamaglutamiltransferazei (GGT).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Mai puțin frecvente: reacții cutanate (de exemplu exantem alergic, dermatită, urticarie, prurit, leziuni cutanate asemănătoare cu cele psoriazice și ale lichenului plan), alopecie.
- Foarte rare: reacții alergice cutanate severe (de exemplu, eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

- Frecvente: dureri la nivelul extremităților.

Tulburări renale și ale căilor urinare

- Frecvente: insuficiență renală și tulburări ale funcției renale la pacienții cu afecțiuni vasculare difuze și/sau insuficiență renală subiacentă, 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 (fatigabilitate).
- Frecvente: dureri.

(c) Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, în timpul creșterii treptate a dozei de carvedilol poate apărea agravarea insuficienței cardiace și retenție hidrică (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 determina incontinență urinară la femei, care se rezolvă la întreruperea tratamentului.

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

În cazul unui supradozaj, pot apărea 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

În plus față de tratamentul de susținere general, parametri vitali trebuie monitorizați și corecți, dacă este cazul, în condiții de terapie intensivă.

În cazul bradicardiei excesive, poate fi utilizată atropina, iar pentru a sprijini funcția ventriculară se recomandă administrarea de glucagon intravenos sau simpatomimete (dobutamină, isoprenalină). În cazul în care este necesar un efect inotrop pozitiv, trebuie luată în considerare utilizarea de inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE). Dacă profilul intoxicație este dominat de vasodilatație periferică, trebuie administrată norfenefrină sau noradrenalină, cu monitorizarea continuă a circulației. În cazul unei bradicardii rezistente la tratamentul medicamentos, trebuie inițiată terapia cu un stimulator cardiac.

Pentru bronhospasm trebuie administrate beta simpatomimetice (sub formă de aerosol sau intravenos), sau poate fi administrată aminofilină pe cale intravenoasă, prin injecție lentă injectabil sau perfuzie. În cazul apariției convulsiilor, se recomandă injecția intravenoasă lentă de diazepam sau clonazepam.

În cazul unui supradozaj sever, cu simptome de șoc, tratamentul de susținere trebuie continuat pentru o perioadă de timp suficient de lungă, 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. Prezintă și proprietăți antioxidante și antiproliferative.

Substanța activă, carvedilolul, este o mixtură racemică; enantiomerii au efecte și metabolizări diferite. Enantiomerul S(-) are acțiune de blocare a activității alfa₁- și beta-adrenoreceptorilor, iar enantiomerul R(+) prezintă numai o acțiune de blocare a activității alfa₁-adrenoreceptorilor. Prin blocare neselectivă a beta-receptorilor, carvedilolul scade TA, ritmul cardiac și volumul bătaie. Carvedilolul reduce presiunea în artera pulmonară și presiunea în atriul drept. Prin blocarea alfa₁ – adrenoreceptorilor, determină vasodilatație periferică și reduce rezistența vasculară sistemică.

Datorită acestor efecte, reduce efortul mușchilor cardiac și previne dezvoltarea anginei pectorale. La pacienții cu insuficiență cardiacă, carvedilolul crește fracția de ejeție ventriculară stângă și ameliorează simptomatologia. Efecte similare au fost observate și la pacienții cu disfuncție de

ventricul stâng. Carvedilolul nu prezintă efecte simpatomimetice intrinseci și, similar cu propranololul, exercită proprietăți de stabilizare ale membranei.

Activitatea reninei plasmatică este redusă, iar retenția de fluide este rară. Efectele asupra TA și ritmului cardiac sunt cel mai bine exprimate la 1 – 2 ore de la administrare.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, carvedilolul scade rezistența vasculară renală. Nu apar modificări importante în filtrarea glomerulară, fluxul plasmatic renal și în excreția de electroliți. Fluxul sanguin periferic rămân normal; de aceea, în timpul tratamentului cu carvedilol este rar remarcată răcirea extremităților, care este observată frecvent în cazul utilizării beta-blocantelor. În general, carvedilolul nu are efect asupra concentrațiilor plasmatică ale lipoproteinelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare carvedilolul este absorbit rapid și aproape total. Se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică. Volumul de distribuție este de aproximativ 2 l/kg. Concentrațiile plasmatică sunt proporționale cu doza administrată.

După administrarea orală a carvedilolului biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 30%, datorită unei metabolizări extensive prin prim pasajul hepatic (în special prin intermediul enzimelor hepatice CYP2D6 și CYP2C9). Apar 3 metaboliți cu activitate beta-blocantă; unul dintre aceștia, derivatul 4'-hidroxifenolic, are o acțiune blocantă beta-adrenergică de 13 ori mai puternică comparativ cu carvedilolul. Comparativ cu carvedilolul, metaboliții activi determină un efect slab vasodilatator. Metabolizarea este stereoselectivă, astfel încât concentrațiile plasmatică ale izomerului R(+) carvedilol sunt de 2 până la 3 ori mai mari decât ale izomerului S(-) carvedilol. Concentrațiile plasmatică ale metaboliților activi sunt de aproximativ 10 ori mai mici comparativ cu ale carvedilolului. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este diferit: de 5 până la 9 ore pentru R(+) carvedilol și de 7 până la 11 ore pentru S(-) carvedilol.

Concentrațiile plasmatică ale carvedilolului sunt, în medie, cu 50% mai crescute la vârstnici.

La pacienții cu ciroză hepatică, biodisponibilitatea carvedilolului a fost de 4 ori mai mare, iar concentrațiile plasmatică maxime de 5 ori mai mari comparativ cu subiecții sănătoși. La pacienții cu afectare a funcției hepatice, biodisponibilitatea carvedilolului poate fi mai crescută cu aproximativ 80%, datorită scăderii efectului de prim pasaj hepatic. Deoarece carvedilolul este excretat în principal prin materii fecale, este puțin probabilă o acumulare semnificativă la pacienții cu insuficiență renală. Alimentele nu afectează biodisponibilitatea, însă scad viteza absorbției.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate acută au indicat o toxicitate redusă a carvedilolului: valorile DL₅₀ au fost de peste 2-8 g/kg la șoarece și de peste 1 g/kg la câine. La șobolan, după administrarea de doze repetate de carvedilol, de 200 mg/kg și zi sau mai mari, au fost observate sedare, scăderea creșterii în greutate, secreție lacrimală și ptoză. Examenele histopatologice au evidențiat că organul țintă din punct de vedere toxicologic este ficatul. La șobolan, doza care nu produce efecte toxice asupra dezvoltării a fost de 60 mg/kg și zi (de 10 ori mai mare decât doza maximă terapeutică la om). La câine, administrarea orală de doze repetate de carvedilol (250 mg/kg și zi, timp de 13 săptămâni), a determinat scăderea performanțelor aparatului locomotor, vărsături, salivă și ptoză, scăderea ușoară a greutății corporale, creșterea valorilor serice ale potasemiei și creșterea greutății ficatului (nu s-au observat modificări morfologice).

Administrarea de lungă durată a carvedilolului la masculi și femele de șobolan a determinat scăderea numărului de împerecheri reușite, prelungirea timpului de împerechere, reducerea numărului de corpi galbeni și a implantărilor embrionare, precum și creșterea riscului pierderii sarcinii post-implantare.

La femelele gestante de șobolan, carvedilolul a determinat scăderea greutății puilor și creșterea numărului de fetești cu întârziere a dezvoltării scheletului. La iepure, carvedilolul nu exercită efecte embriotoxice sau teratogene, dar crește numărul pierderilor de sarcină post-implantare. Studiile efectuate la șobolan au demonstrat că medicamentul și/sau metaboliții acestuia traversează bariera placentară și sunt excretați în lapte; scad greutatea la naștere, produc o dezvoltare postnatală întârziată și cresc mortalitatea.

Câteva teste *in vitro* și *in vivo* au demonstrat absența efectului mutagen al carvedilolului. Studii pe termen lung (2 ani) la șoarece și șobolane au demonstrat lipsa efectului carcinogen la doze de 12 - 16 ori mai mari decât dozele terapeutice maxime la om.

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Zahăr
Povidonă K-25
Crospovidonă
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Coryol 3,125 mg
Acest medicament nu necesită precauțiuni speciale pentru păstrare.

Coryol 6, 25 mg
A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 4 blistere din OPA-PVC/Al a câte 7 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d. d.
Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto
Slovenia

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8342/2015/01
8343/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2015