



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gladycor 6,25 mg comprimate

Gladycor 12,5 mg comprimate

Gladycor 25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Gladycor 6,25 mg comprimate

Fiecare comprimat conține carvedilol 6,25 mg

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 40,73 mg

Gladycor 12,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține carvedilol 12,5 mg

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 81,46 mg

Gladycor 25 mg comprimate

Fiecare comprimat conține carvedilol 25 mg

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 162,92 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Administrare orală.

Hipertensiune arterială:

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 de 50 mg carvedilol, administrată o dată pe zi sau în doze divizate.



Vârstnici:

Pentru vârstnici, doza de 12,5 mg asigură un control satisfăcător în unele cazuri. 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, administrată o dată pe zi sau în doze divizate.

Copii și adolescenți

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

Angină pectorală cronică stabilă

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. Conform datelor din literatura de specialitate, doza de carvedilol recomandată pentru tratarea anginei pectorale cronice stabile este de 50 mg de două ori pe zi.

Vârstnici:

Doza inițială recomandată este de 12,5 mg carvedilol 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.

Copii și adolescenți

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

Insuficiență cardiacă cronică

Inițierea terapiei cu carvedilol trebuie făcută sub atenta supraveghere a medicului, ca urmare a evaluării riguroase a condiției pacientului.

Doza trebuie crescută treptat în funcție de cerințele individuale.

Înainte oricărei modificări a dozei, pacientul trebuie evaluat clinic de un specialist cu experiență în managementul insuficienței cardiace pentru a stabili dacă statusul clinic al pacientului a rămas stabil. Doza de carvedilol nu trebuie crescută în cazul unui pacient a cărui insuficiență cardiacă s-a deteriorat de la ultima vizită sau care prezintă semne de decompensare sau insuficiență cardiacă cronică instabilă.

În cazul pacienților cu tratament asociat cu diuretice și/sau digoxină și/sau inhibitori ai enzimei de conversie, dozele pentru celelalte medicamente administrate trebuie stabilite înainte inițierii tratamentului cu carvedilol.

Adulți

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 3,125 mg 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 de două ori pe zi, apoi la 12,5 mg 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 insuficiență cardiacă severă și cu greutate sub 85 kg, doza maximă recomandată este de 25 mg de două ori pe zi și la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară sau

medie și cu greutate peste 85 kg doza maximă recomandată este de 50 mg carvedilol de două ori pe zi.



În timpul creșterii dozelor la pacienții cu o tensiune arterială sistolică <100 mmHg, se poate produce deteriorarea afectării funcției renale și/sau cardiace. De aceea, înaintea oricărei creșteri a dozei la acești pacienți, trebuie evaluată de către un medic, funcția renală și eventualele simptome de agravare a insuficienței cardiace sau vasodilatație.

Agravarea temporară a insuficienței cardiace, vasodilatația sau retenția de lichide trebuie tratată prin ajustarea dozei de diuretic sau a inhibitorilor enzimei de conversie, sau poate fi necesară scăderea dozei de carvedilol sau chiar întreruperea temporară a tratamentului. În aceste condiții, doza de carvedilol nu trebuie crescută, până când simptomele de agravare a insuficienței cardiace sau vasodilatație nu au fost stabilizate.

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.

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.

Copii și adolescenți

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

Insuficiență hepatică

Doza de Gladycor trebuie redusă la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică severă carvedilolul este contraindicat (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu 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.

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

Mod de administrare

Comprimatele trebuie administrate întregi, cu o cantitate suficientă de 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 clasa IV NYHA cu retenție marcată de lichide sau supraîncărcare lichidiană care necesită terapie intervențională intravenoasă inotropă.

Disfuncție hepatică semnificativă clinic.

Istoric de astm bronșic sau bronhospasm.

Bloc atrioventricular grad II sau III (dacă nu este instalat un stimulator cardiac permanent).

Bradycardie severă (< 50 bătăi pe minut).

Sindromul sinusului bolnav (inclusiv bloc sino-atrial dacă nu este instalat un stimulator cardiac permanent).



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

Insuficiență cardiacă cronică

Pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, trebuie monitorizați 2-3 ore după inițierea terapiei și de fiecare dată când se crește doza de Gladycor. Funcția renală trebuie, de asemenea, să fie controlată înainte de creșterea dozei de medicament.

În caz de insuficiență cardiacă acută sau decompensată, este recomandat să se evite administrarea intravenoasă de medicamente cu efect inotrop pozitiv.

Tulburări ale conducerii AV

Gladycor trebuie administrat cu prudență la pacienții cu conducerea AV încetinită, în mod special cu bloc AV de grad I.

Bradicardie

Carvedilolul poate să inducă bradicardie. Dacă pulsul pacientului scade la mai puțin de 55 de bătăi pe minut, doza trebuie redusă.

Funcția renală:

S-a remarcat deteriorarea reversibilă a funcției renale în timpul terapiei cu carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă, cu tensiune arterială mică (sistolica < 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.

Utilizarea concomitentă de glicozide tonicardiac

Carvedilolul trebuie administrat cu precauție în asociere cu glicozide tonicardiac datorită efectelor sinergice ale medicamentelor cu posibilitatea să încetinească conducerea AV (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de blocante ale canalelor de calciu sau alte medicamente antiaritmice

Monitorizarea atentă a ECG-ului și a tensiunii arteriale este necesară la pacienții tratați concomitent cu blocante ale canalelor de calciu cum sunt verapamilul sau diltiazemul sau cu alte medicamente antiaritmice (vezi pct. 4.5).

Bronhopneumopatie obstructivă cronică

Carvedilolul poate fi utilizat la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) cu componentă bronhospastică, care nu primesc medicație orală sau inhalatorie numai dacă beneficiul potențial este mai mare decât riscul posibil. Pacientul trebuie urmărit îndeaproape pe parcursul inițierii tratamentului și a perioadei de titrare, iar dozele de carvedilol se reduc dacă se observă orice semn de bronhospasm în timpul tratamentului.

Boli arteriale periferice

Carvedilolul trebuie utilizat cu prudență și după evaluarea raportului beneficiu terapeutic/risc potențial la pacienții cu boli arteriale periferice pentru că beta-blocantele pot precipita sau agrava simptomele insuficienței arteriale.

Angină Prinzmetal

Medicamentele cu activitate beta-blocantă non-selectivă pot determina dureri toracice la pacienții cu angină Prinzmetal. Deși carvedilolul, prin activitatea sa alfa-blocantă, poate

preveni aceste simptome, nu există experiență clinică privind administrarea carvedilolului la acești pacienți. De aceea se recomandă prudență la pacienții cu suspiciune de angină Prinzmetal.



Sindromul Raynaud

Carvedilolul trebuie să fie administrat cu prudență la pacienții cu tulburări ale circulației sanguine periferice sindrom Raynaud, deoarece pot exista exacerbări ale simptomelor.

Diabet zaharat

Carvedilolul trebuie folosit cu precauție la pacienții cu diabet zaharat; medicamentul poate masca sau atenua simptomele precoce ale hipoglicemiei acute. De aceea, este necesară monitorizarea periodică la pacienții cu diabet zaharat a glicemiei când se începe tratamentul cu carvedilol sau după fiecare ajustare a dozelor (vezi pct 4.5).

Feocromocitom

La pacienții cu feocromocitom, înainte de utilizarea unui blocant beta-adrenergic trebuie inițiat un tratament cu un blocant alfa-adrenergic. Deși carvedilolul are atât acțiune alfa-blocantă cât și acțiune beta-blocantă nu există experiență în administrarea carvedilolului în feocromocitom. Se impune prudență în administrarea carvedilolului dacă se suspectează diagnosticul de feocromocitom.

Tireotoxicoză

Carvedilol poate masca simptomele de tireotoxicoză.

Miastenia gravis

Carvedilol poate accentua simptomele *miasteniei gravis*.

Psoriazis

Carvedilol trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu psoriazis (vezi pct 4.8).

Anestezie și intervenții chirurgicale majore

În timpul anesteziei este necesară atenție la efectele sinergice inotrop negative și hipotensoare ale carvedilolului în asociere cu medicamentele anestezice. Dacă tratamentul cu carvedilol este continuat perioperator, trebuie acordată atenție la medicamentele anestezice care deprimă funcția miocardică, precum eter, ciclopropan și tricloretilenă.

Sindrom de întrerupere

Similar altor medicamente cu activitate beta-blocantă, carvedilol nu trebuie întrerupt brusc. Au fost raportate la pacienții cu angină pectorală cazuri de exacerbări severe ale anginei și apariția infarctului miocardic și aritmii ventriculare, precum agravarea simptomelor la pacienții cu tireotoxicoză ca urmare a întreruperii bruște a tratamentului cu beta-blocant. Carvedilolul trebuie redus treptat, pe o perioadă de 1 către 2 săptămâni, când este posibil. Dacă angina pectorală se agravează, este recomandat ca carvedilolul să fie administrat din nou, cel puțin pe o perioadă temporară. Doza trebuie crescută treptat în funcție de cerințele individuale.

Hipersensibilitate

Precauție trebuie exercitată când se administrează carvedilol la pacienții cu istoric de reacții grave de hipersensibilitate sau afecțiuni alergice deoarece beta-blocantele pot să crească sensibilitatea la alergeni și seriozitatea reacțiilor anafilactice. Răspunsul la injectare de adrenalină poate să fie redus.

Lentile de contact

Purtătorii de lentile de contact trebuie atenționați că în timpul utilizării de carvedilol poate apărea reducerea fluxului lacrimal.

Sportivi:

Gladycor pozitivează testele antidoping.



Lactoză

Gladycor conține 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

Au fost raportate atât interacțiuni farmacodinamice cât și farmacocinetice cu beta-blocantele.

Interacțiuni farmacocinetice

Digoxină: concentrațiile plasmatice ale digoxinei pot fi crescute cu aproximativ 15% când digoxina și carvedilolul sunt administrate împreună. Atât digoxina cât și carvedilolul încetinesc conducerea atrio-ventriculară. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a digoxinei în cazul inițierii, ajustării sau întreruperii tratamentului cu carvedilol (vezi pct 4.4). Beta-blocantele pot se potențeze bradicardia determinată de digoxină.

Ciclosporină: carvedilolul poate să crească concentrațiile plasmatice de ciclosporină. De aceea doza de ciclosporină trebuie redusă. Se recomandă să se monitorizeze concentrațiile de ciclosporină după inițierea terapiei cu carvedilol.

Medicamente care induc sau inhibă enzimele citocromului P450

Metabolismul carvedilolului poate fi intensificat în cazul asocierii cu rifampicină și barbiturice, ca urmare acțiunea carvedilolului este redusă. Pe cealaltă parte cimetidina, eritromicina, fluvoxamina și hidralazina reduc metabolismul carvedilolului și astfel se observă o potențare a efectului carvedilolului.

Hidroxid de aluminiu, colestiramină: absorbția de carvedilol este redusă dacă se folosesc concomitent.

Interacțiuni farmacodinamice

Antidiabetice incluzând insulina: Administrarea concomitentă de Gladycor și medicamente hipoglicemice poate potența efectul hipoglicemic și masca sau atenua simptomele hipoglicemiei precum tahicardia. (vezi pct 4.4).

Agenți de depleție ai catecolaminelor: IMAO, rezerpină, pot provoca bradicardie severă și potența efectul hipotensor al carvedilolului.

Verapamil, diltiazem sau alte antiaritmice (vezi pct. 4.4):

S-au observat cazuri de bradicardie severă sau blocaj cardiac în cazul administrării în asociere a carvedilolului cu inhibitori ai canalelor de calciu de tipul verapamil sau diltiazem, sau antiaritmice de clasa I. Injectarea de verapamil poate produce hipotensiune marcantă și asistole. Amiodarona potențează riscul de aritmii ventriculare.

Clonidină: tensiunea arterială trebuie monitorizată dacă carvedilolul este utilizat în asociere cu clonidină. În cazul finalizării unui tratament cu carvedilol și clonidină, se va întrerupe mai întâi administrarea carvedilolului, cu câteva zile înainte să se înceapă scăderea treptată a dozelor de clonidină.

Ergotamină, ergometrină: utilizarea în asociere a carvedilolului cu ergotamină sau cu ergometrină potențează efectul vasoconstrictiv periferic.

Antimalaricele: antimalaricele cresc riscul de bradicardie.

Simpatomimetice: carvedilolul poate potența sau reduce efectul presor al adrenalinei (epinefrinei). Tratatamentul îndelungat cu beta-blocante poate diminua efectul adrenalinei administrată în terapia de desensibilizare (vezi pct. 4.4).



Clorpromazină: utilizarea concomitentă de medicamente beta-blocante și clorpromazină poate potența concentrațiile plasmatice ale ambelor medicamente.

Antihipertensive: carvedilolul poate avea un efect sinergic antihipertensiv dacă este administrat concomitent cu alte medicamente antihipertensive sau cu medicamente cu efecte adverse antihipertensive cum ar fi hipnotice, anxiolitice sau alcool etilic.

Anestezice: în timpul anesteziei este necesară precauție la efectele sinergice inotrop negative și hipotensoare ale carvedilolului în asociere cu anumite medicamente anestezice (vezi pct. 4.4).

Antiinflamatoare nesteroidiene și corticosteroizi: antiinflamatoare nesteroidiene și corticosteroizi pot antagoniza efectul hipotensiv al carvedilolului.

Inhibitori ai enzimei de conversie, diuretice, inhibitori ai canalelor de calciu, alprostadil: monitorizarea periodică a tensiunii arteriale trebuie efectuată datorită posibilului efect crescut hipotensiv.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea de carvedilol femeilor gravide. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor asupra sarcinii, dezvoltarea embrionului/fetusului sau dezvoltarea postnatală (vezi pct. 5.3). Potențialul risc pentru oameni nu este cunoscut.

Carvedilolul nu trebuie administrat gravidelor decât dacă beneficiul pentru mamă depășește riscurile pentru făt. 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, hipoglicemie). Riscul complicațiilor cardiace și pulmonare crește în timpul nașterii și postpartum. Studiile efectuate la animal nu au evidențiat vreun efect teratogenic pentru carvedilol (vezi pct 5.3).

Alăptarea

Conform studiilor efectuate la animale, carvedilolul și metaboliții acestuia se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă carvedilol se excretă în laptele uman. Nu se recomandă alăptarea în timpul administrării carvedilolului.

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

Similar altor medicamente care influențează presiunea arterială, pacienții care primesc Gladycor trebuie să fie avertizați să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje dacă au amețeli sau simptome asemănătoare. Acestea se aplică în special în perioada inițierii tratamentului sau a ajustării dozelor.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse pot să apară în special la inițierea tratamentului. Frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu hipertensiune și angină este mai mică decât la cei cu insuficiență cardiacă.

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 ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).



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.
- Mai puțin frecvente: tulburări ale somnului, confuzie.

Tulburări ale sistemului nervos

- Foarte frecvente: amețeli, cefalee.
- Mai puțin frecvente: presincoapă, sincoapă, 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 înferioare), 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 lichenului plan), alopecie; pot apărea leziuni cutanate psoriazice sau se pot agrava cele deja existente.

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 boală vasculară generalizată 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: durere.

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:

Supradozajul poate determina hipotensiune severă, bradicardie, insuficiență cardiacă, șoc cardiogen și stop cardiac. De asemenea pot să apară tulburări respiratorii, bronhospasm, vărsături, pierderea stării de conștiență și convulsii generalizate.

Tratament:

Lavajul gastric sau inducerea vomiei poate fi utilă în primele ore după ingestie. În plus față de procedurile standard, semnele vitale trebuie monitorizate și dacă este necesar corectate într-o unitate de terapie intensivă.

Pacientul trebuie așezat în clinostatism. Se administrează atropină, 0,5 mg până la 2 mg i.v. și/sau glucagon 1 până la 10 mg i.v. (urmat de o perfuzare lentă de 2 până la 5 mg/oră dacă este necesar) dacă este prezentă bradicardie. Poate fi necesar folosirea unui stimulator cardiac. Pentru hipotensiune arterială excesivă, trebuie să se administreze fluide pe cale intravenoasă. Adicional se poate administra norepinefrină, 5 până la 10 micrograme intravenos, care se repetă în funcție de tensiunea arterială obținută sau 5 micrograme per minut cu administrare intravenoasă în concordanță cu tensiunea arterială. În caz de bronhospasm se administrează salbutamol sau alt beta 2 agonist. În caz de crize convulsive se recomandă administrarea i.v. lentă de diazepam sau clonazepam.

În caz de supradozaj sever cu simptomatologie de șoc, tratamentul descris trebuie să fie administrat pe o durată suficientă de timp, de exemplu până la stabilizarea pacientului deoarece sunt de așteptat prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al carvedilolului, precum și redistribuția acestuia în teritoriile mai profunde.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente alfa și beta-blocante, codul ATC: C07AG02.

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

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

Carvedilol 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 metabolizilor 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-blocanților 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-blocanților. 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, carvedilol a avut efect favorabil asupra hemodinamicii și fracției de ejeecție și dimensiunilor ventriculului stâng.

Carvedilol 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

Carvedilol 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-hidroksifenolic 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

hidroxicarbazolici 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 a arătat nici o 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 nici o 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 farmacocinetică 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, carvedilol nu a avut nici o influență semnificativă statistic asupra testului de toleranță la glucoză. La pacienții hipertensivi fără diabet zaharat, cu sensibilitatea la insulină modificată (Sindrom X), carvedilol 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 insuficiența cardiacă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii realizate pe șobolani și șoareci cu carvedilol în doză de 75 mg/kg și 200 mg/kg (de 38-100 de ori mai mari decât doza maximă zilnică recomandată la om) nu au demonstrat potențial carcinogen al carvedilolului.

În studii clinice controlate realizate *in vitro* sau *in vivo* la mamifere sau alte animale carvedilolul nu a demonstrat potențial mutagen.

După administrarea unor doze mari de carvedilol la femelele gestante de șobolan (200 mg/kg, ceea ce reprezintă de 100 de ori doza maximă recomandată la om), au fost observate reacții adverse privind sarcina și fertilitatea. S-a observat creșterea întârziată a feților precum și întârzierea nașterii la doze de 60 mg/kg (de 30 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om). S-a observat și embriotoxicitate (creșterea mortalității după implantarea embrionului), dar fără a exista malformații la șobolani și iepuri la doze de 200 mg/kg, respectiv 75 mg/kg (de 38 – 100 de ori mai mari decât doza zilnică maximă recomandată la om).



6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb pregelatinizat
Copovidonă
Celuloză microcristalină
Dibehenat de glicerol
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 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 3 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

Antibiotice S.A.
Str. Valea Lupului nr.1, 707410, Iași
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6181/2014/01

6182/2014/01
6183/2014/01



9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2014