

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Coryol 6,25 mg comprimate

Coryol 25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține carvedilol 6,25 mg, 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

	Comprimate 6,25 mg		Comprimate 25 mg
Lactoză	68,64 mg		80,75 mg
Zahăr	5 mg		60 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Coryol 6,25 mg comprimate: comprimate ovale, ușor biconvexe, albe, având pe una din fețe un șanț median și marcate cu "S2" pe fața opusă. Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

Coryol 25 mg comprimate: comprimate rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, albe, având pe una din fețe un șanț median. Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratatamentul hipertensiunii arteriale esențiale (ușoară și moderată). Coryol poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antihipertensive.
- Tratatamentul anginei pectorale cronice stabile pentru profilaxia crizelor.
- Tratatamentul cazurilor ușoare până la severe de insuficiență cardiacă stabilă (clasa II-IV NYHA) de origine ischemică sau cardiomiopatică suplimentar la terapia standard (diuretice, digoxină, inhibitori ai ECA).

4.2 Doze și mod de administrare

Hipertensiune arterială esențială

Adulți

Doza inițială este de 12,5 mg o dată pe zi în primele două zile. Ulterior, se recomandă tratamentul cu 25 mg o dată pe zi. Dacă efectul este insuficient, doza zilnică poate fi crescută la 50 mg în una sau două doze zilnice după cel puțin două săptămâni. Doza zilnică maximă în hipertensiune arterială este de 50 mg.

Pacienți vârstnici

Doza inițială este de 12,5 mg o dată pe zi. La unii pacienți, această doză este suficientă pentru un control adecvat al tensiunii arteriale. Dacă efectul este insuficient, doza poate fi crescută treptat la intervale de cel puțin două săptămâni până la maxim 50 mg pe zi, în una sau două doze zilnice.

Angina pectorală

Doza inițială este de 12,5 mg de 2 ori pe zi, în primele două zile. Ulterior, se recomandă o doză de 25 mg de două ori pe zi. Dacă efectul este insuficient, doza poate fi crescută treptat la intervale de cel puțin două săptămâni până la doza zilnică maximă de 100 mg, administrată în două doze.

Pacienți vârstnici

În general, doza nu trebuie să depășească 25 mg de două ori pe zi

Insuficiență cardiacă ușoară până la severă (clasa II-IV NYHA)

Doza trebuie ajustată individual și pacientul trebuie monitorizat îndeaproape în timpul fazei de titrare a dozei.

Se recomandă că doza de digitalice, diuretice și inhibitori ai ECA să fie stabilizată înainte de a iniția tratamentul cu Coryol.

Doza recomandată pentru inițierea terapiei este de 3,125 mg de două ori pe zi timp de 2 săptămâni. Dacă această doză este tolerată, doza poate fi crescută considerabil la intervale de cel puțin două săptămâni până la 6,25 mg de două ori pe zi, apoi până la 12,5 mg de două ori pe zi și ulterior până la 25 mg de două ori pe zi. Doza trebuie crescută până la nivelul maxim pe care pacientul îl poate tolera.

Doza maximă recomandată este de 25 mg de două ori pe zi pentru pacienții cu greutatea corporală de până la 85 kg și de 50 mg de două ori pe zi pentru pacienții cu greutatea mai mare de 85 kg.

Înainte de creșterea dozei, medicul curant trebuie să examineze pacientul pentru simptome de agravare a insuficienței cardiace, vasodilatație (scăderea tensiunii arteriale, amețeli) sau bradicardie.

Exacerbarea temporară a insuficienței cardiace sau a retenției de lichide trebuie tratată cu doze crescute de diuretice, deși ocazional poate fi necesară reducerea dozei de Coryol sau întreruperea temporară a tratamentului.

Dacă tratamentul cu Coryol este întrerupt pentru mai mult de 2 săptămâni, terapia trebuie reluată cu doza de 3,125 mg și, după cum s-a menționat anterior, doza trebuie crescută la intervale de 2 săptămâni.

Simptomele vasodilatației trebuie tratate inițial prin reducerea dozei de diuretice. Dacă simptomele persistă, doza de inhibitor ECA trebuie redusă, urmată de o reducere a dozei de Coryol. În aceste circumstanțe, doza de Coryol nu trebuie crescută până când simptomele exacerbării insuficienței cardiace sau ale vasodilatației s-au ameliorat.

Instrucțiuni speciale de dozare

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Coryol la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Prin urmare, Coryol nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Pacienți cu insuficiență cardiacă cronică și insuficiență renală

Doza necesară trebuie determinată individual pentru fiecare pacient. Pe baza parametrilor farmacocinetici ai carvedilolului la pacienții cu insuficiență cardiacă și insuficiență renală moderată până la severă, nu este necesară ajustarea dozei de Coryol (vezi și „Farmacocinetica în grupuri speciale de pacienți” și „Proprietăți/efecte farmacodinamice”).

Pacienți cu insuficiență hepatică

În caz de insuficiență hepatică manifestată clinic, Coryol este contraindicat (vezi și pct. 5.2, 4.3).

Mod de administrare

Comprimatele trebuie administrate cu suficient lichid.

Nu este necesară administrarea comprimatelor în timpul mesei. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie să administreze comprimatele cu alimente pentru a încetini absorbția și a reduce incidența efectelor ortostatice.

Terapia cu Coryol este de obicei o terapie pe termen lung. Ca și în cazul tuturor beta-blocantelor, tratamentul nu trebuie sistat brusc, ci trebuie finalizat practic în câteva zile (de exemplu, prin reducerea dozei în jumătate la intervale de trei zile, respectiv). Acest lucru este deosebit de important în cazul pacienților cu boală concomitentă a arterelor coronariene.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, alte beta-adrenoblocante, sau la oricare dintre excipienții produsului enumerați la pct. 6.1.

Insuficiența cardiacă cronică și decompensată (clasa II-IV NYHA) la pacienții care necesită medicație inotropă intravenoasă.

Boala pulmonară obstructivă cronică.

Astm bronșic (au fost raportate 2 decese prin status asthmaticus. Acestea au survenit după o singură doză) .

Rinită alergică.

Edem glotic.

Cord pulmonar.

Sindromul nodului sinusal (inclusiv bloc sino-atrial).

Hipotensiune arterială severă (tensiune arterială sistolică <85 mmHg).

Bloc atrioventricular (AV) de gradul II și III.

Bradycardie severă (mai puțin de 45-50 bpm în repaus).

Șoc cardiogen.

Infarct miocardic complicat.

Disfuncție hepatică manifestă clinic.

Acidoza metabolică.

Administrarea concomitentă cu inhibitori MAO (cu excepția inhibitorilor MAO-B).

Metabolizatori lenti ai debrisoquinei și mefenitoinei.

Alăptarea.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Din cauza experienței terapeutice insuficiente, Coryol nu trebuie utilizat la:

- copii și adolescenți
- hipertensiune instabilă sau secundară
- angină pectorală instabilă
- tablou de blocare completă a coapsei
- tulburări arteriale periferice în stadiul terminal (de exemplu, sindromul Raynaud), deoarece beta-blocantele pot provoca sau agrava simptomele de insuficiență arterială la acești pacienți.
- infarct miocardic recent suportat
- tendință de scădere a tensiunii arteriale la schimbarea poziției (ortostază)
- în caz de tratament concomitent cu anumite medicamente antihipertensive (antagoniști ai receptorilor α_1).

Insuficiență cardiacă

La pacienții cu insuficiența cardiacă congestivă, în timpul ajustării dozei de carvedilol pot apărea agravarea insuficienței cardiace sau retenție de lichide. Dacă apar astfel de simptome, doza de diuretice trebuie crescută, iar doza de carvedilol nu trebuie crescută până la atingerea unei stabilități clinice. Ocazional, poate fi necesară reducerea dozei de carvedilol sau, în cazuri rare, întreruperea

temporară a acestuia. Astfel de episoade nu periclitează titrarea ulterioară cu succes a carvedilolului.

La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, care sunt tratați cu digitalice (de exemplu, digoxină), diuretice și/sau inhibitori ai ECA, Coryol trebuie utilizat cu precauție, deoarece digitalicele și Coryol pot încetini conducerea AV, și nivelul plasmatic de Coryol și digitalice poate crește (vezi pct. 4.5).

Funcția renală în insuficiența cardiacă

S-a remarcat deteriorarea reversibilă a funcției renale în timpul terapiei cu carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică decompensată, cu tensiune arterială mică (tensiune sistolică < 100 mm Hg), boală coronariană ischemică și altă boală vasculară și/sau afectare renală subiacentă. După întreruperea tratamentului, funcția renală ar putea reveni la starea inițială. La pacienții cu insuficiență cardiacă cu acești factori de risc, funcția renală trebuie monitorizată în timpul fazei de titrare a dozei și, dacă apare deteriorarea, doza trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt.

Boala pulmonară obstructivă cronică

Pacienților cu boală pulmonară obstructivă cronică nu li se vor administra, în general, beta-blocante, deoarece rezistența crescută a căilor respiratorii poate duce la dificultăți de respirație. Coryol poate fi, totuși, utilizat cu precauție la pacienții care nu răspund la terapia cu alte medicamente antihipertensive sau care nu pot tolera terapia. Când se administrează Coryol, cea mai mică doză eficientă trebuie utilizată cu precauție, astfel încât inhibarea beta-agoniștilor endogeni sau exogeni să fie redusă. Ca urmare a creșterii rezistenței căilor respiratorii pot apărea dificultăți de respirație.

Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică au fost înscrși în studiile clinice atunci când nu au necesitat medicamente orale sau inhalatorii pentru a trata boala pulmonară obstructivă cronică. Recomandările de dozare trebuie respectate cu strictețe și doza trebuie redusă imediat ce se suspectează un bronhospasm în timpul fazei de titrare (vezi pct. 4.5).

Leziuni hepatice

În timpul tratamentului cu Coryol, au fost raportate ocazional leziuni ușoare ale celulelor hepatice, care au fost confirmate prin re-expunere. În studiile clinice controlate la pacienții cu hipertensiune arterială, incidența anomaliilor funcției hepatice care au fost raportate ca reacții adverse a fost de 1,1% (13 din 1142 pacienți) la pacienții tratați cu carvedilol și respectiv 0,9% (4 din 462 pacienți) la pacienții care au primit placebo. Un pacient tratat cu carvedilol într-un studiu clinic controlat cu placebo a abandonat studiul din cauza disfuncției hepatice.

În studiile clinice controlate la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, incidența anomaliilor funcției hepatice care au fost raportate ca reacții adverse a fost de 5,0% (38 din 765 pacienți) la pacienții tratați cu carvedilol și de 4,6 și% (20 din 437 pacienți) la pacienții care au primit placebo. Trei pacienți tratați cu carvedilol (0,4%) în studii clinice controlate cu placebo și doi pacienți tratați cu placebo (0,5%) au abandonat studiul din cauza disfuncției hepatice.

S-a constatat că afectarea ficatului este reversibilă și s-a produs după terapia pe termen scurt și/sau lung, cu simptome clinice minore. Nu au fost raportate decese din cauza insuficienței hepatice.

Trebuie efectuate teste de laborator la primele simptome/semne de disfuncție hepatică (de exemplu, prurit, urină închisă la culoare, lipsă persistentă a poftei de mâncare, icter, sensibilitate în cadranul superior drept sau simptome inexplicabile de tip gripal). Dacă testele de laborator ale pacientului confirmă afectarea ficatului sau icterul, carvedilolul trebuie întrerupt și nu trebuie administrat din nou.

Diabet zaharat

Carvedilolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu diabet zaharat, deoarece acesta poate fi asociat cu înrăutățirea controlului glicemiei sau simptomele precoce ale hipoglicemiei acute pot fi mascate sau atenuate. Alternativele la agenții beta-blocanți sunt, în general, preferate la pacienții

dependenți de insulină. Prin urmare, la diabetici este necesară monitorizarea regulată a glicemiei atunci când carvedilolul este inițiat sau titrat ulterior și tratamentul hipoglicemiant ajustat în consecință (vezi pct. 4.5).

La pacienții cu insuficiență cardiacă cu diabet zaharat, terapia cu Coryol poate duce la agravarea hiperglicemiei, ceea ce implică o intensificare a terapiei hipoglicemiante. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei atunci când se administrează Coryol, în timpul ajustării dozei sau la întreruperea tratamentului cu Coryol.

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat non-insulinodependent, carvedilolul nu a avut nicio influență asupra glicemiei à jeun și postprandiale sau asupra hemoglobinei glicozilate A1. De asemenea, nu a fost necesară modificarea dozei de medicamente antidiabetice.

La pacienții cu diabet zaharat non-insulinodependent, carvedilolul nu a avut niciun efect semnificativ statistic asupra testului de toleranță la glucoză. La pacienții hipertensivi non-diabetici cu capacitate redusă de reacție la insulină (Sindromul X), carvedilolul a condus la o ușoară îmbunătățire a capacității de reacție la insulină. Aceleași rezultate au fost obținute la subiecții hipertensivi cu diabet zaharat non-insulinodependent.

Hipertiroidism

Se poate presupune că Coryol poate masca simptomele hipertiroidiei, cum ar fi tahicardia, prin inducerea beta-blocadei. Suspendarea bruscă a beta-blocadei poate conduce la exacerbară simptomelor hipertiroidiei.

Bradycardie

În studiile clinice, bradycardia a apărut la 2% dintre pacienții hipertensivi și la 9% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă. Dacă ritmul cardiac scade sub 55 bpm, doza trebuie redusă. Hipotensiunea arterială a apărut la 9,7% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă sub tratament cu Coryol, sincopa la 3,4% versus 3,6%, respectiv, 2,5% dintre pacienții tratați cu placebo. Riscul apariției acestor efecte a fost maxim în primele 30 de zile de tratament; această perioadă corespunde fazei de titrare (vezi și pct. 4.2).

Pacienții vârstnici pot prezenta o scădere accentuată a tensiunii arteriale după prima doză de Coryol.

Hipersensibilitate

Se recomandă precauție când se administrează carvedilol la pacienții cu antecedente de reacții severe de hipersensibilitate și la pacienții care administrează terapie de desensibilizare, deoarece beta-adrenoblocantele pot să crească atât sensibilitatea la alergeni, cât și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate (de ex., tulburări discurculatorii, bronhospasm, dispnee, șoc).

Reacții adverse cutanate severe (SCAR)

Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse cutanate severe, cum ar fi necroliza epidermică toxică (TEN) și sindromul Stevens-Johnson (SJS) în timpul tratamentului cu carvedilol (vezi pct. 4.8). Carvedilolul trebuie întrerupt definitiv la pacienții care au prezentat reacții adverse cutanate severe, eventual, atribuite carvedilolului.

Psoriazis

Pacienții cu antecedente de psoriazis asociat cu terapia cu beta-blocante trebuie să administreze carvedilol după evaluarea raportului risc-beneficiu.

Interacțiuni cu alte medicamente

Există o serie de interacțiuni farmacocinetice și farmacodinamice importante cu alte medicamente (de exemplu, digoxină, ciclosporină, rifampicină, medicamente anestezice, medicamente antiaritmice. A se vedea pct. 4.5). Coryol poate fi administrat pacienților cu insuficiență ventriculară stângă concomitentă, ale căror insuficiență cardiacă este deja tratată cu digitale, diuretice și/sau un inhibitor ECA. Cu toate acestea, deoarece acești pacienți necesită un anumit grad

de stimulare simpatomimetică pentru menținerea circulației sanguine, se recomandă adoptarea recomandărilor de dozare pentru pacienții cu insuficiență cardiacă.

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 de administrare a carvedilolului în această patologie. Se recomandă prudență la administrarea carvedilolului pacienților la care se suspectează diagnosticul de feocromocitom.

Angină variantă Prinzmetal

Medicamentele cu activitate beta-blocantă non-selectivă pot determina dureri toracice la pacienții cu angină variantă Prinzmetal. Deși carvedilolul, prin activitatea sa alfa-blocantă, poate preveni aceste simptome, nu există experiență clinică privind administrarea carvedilolului la acești pacienți. Cu toate acestea, se recomandă administrarea cu prudență a carvedilolului la pacienții cu suspiciune de angină variantă Prinzmetal.

Lentile de contact

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

Sindrom de întrerupere

Tratamentul cu carvedilol nu trebuie întrerupt brusc, în special la pacienții cu boală cardiacă ischemică. Tratamentul cu carvedilol trebuie suspendat treptat (pe o perioadă de 2 săptămâni).

Următoarele recomandări trebuie furnizate pacienților:

- nu trebuie să întrerupeți sau să opriți definitiv tratamentul cu Coryol fără a consulta medicul;
- pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie să consulte medicul imediat ce observă semne sau simptome de agravare a insuficienței cardiace (creștere în greutate sau dificultăți de respirație);
- este posibil să prezentați o scădere a tensiunii arteriale atunci când stați în picioare, această scădere a tensiunii arteriale vă poate face rareori să amețiți și să leșinați; acești pacienți ar trebui să se așeze sau să ocupe o poziție orizontală dacă prezintă aceste simptome;
- pacienții care prezintă amețeli sau oboseală nu trebuie să conducă sau să îndeplinească sarcini periculoase. Acest lucru se aplică în principiu și tuturor pacienților la inițierea tratamentului și în timpul creșterii dozei;
- trebuie să vă adresați medicului imediat ce simțiți că amețiți sau leșinați în timpul fazei de titrare;
- pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie să administreze Coryol în timpul mesei;
- pacienții cu diabet zaharat trebuie să raporteze medicului orice modificare a nivelului glicemiei;
- pacienții care poartă lentile de contact pot prezenta scăderea fluxului lacrimal.

Coryol conține lactoză și zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză sau galactoză, deficit de lactază (Lapp), sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele carvedilolului asupra farmacocineticii altor medicamente

Carvedilolul este un substrat, precum și un inhibitor al P-glicoproteinei. Prin urmare, biodisponibilitatea medicamentelor transportate de glicoproteina P poate fi crescută în cazul

administrării concomitente cu carvedilol. În plus, biodisponibilitatea carvedilolului poate fi modificată de către inductorii sau inhibitorii glicoproteinei P.

Digoxină: O expunere crescută la digoxină de până la 20% a fost demonstrată în unele studii la subiecți sănătoși și pacienți cu insuficiență cardiacă. Un efect semnificativ mai mare a fost observat la pacienții de sex masculin, comparativ cu pacienții de sex feminin. Prin urmare, se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de digoxină în cazul inițierii, ajustării sau întreruperii tratamentului cu carvedilol (vezi pct. 4.4). Carvedilolul nu a avut niciun efect asupra digoxinei administrate intravenos.

Ciclosporină: Două studii la pacienții cu transplant renal sau hepatic care au administrat ciclosporină pe cale orală au demonstrat o creștere a concentrației plasmatice de ciclosporină în urma inițierii tratamentului cu carvedilol. Se pare că carvedilolul crește expunerea la ciclosporină orală cu aproximativ 10-20%. În încercarea de a menține nivelurile terapeutice de ciclosporină, a fost necesară o reducere medie de 10-20% a dozei de ciclosporină. Mecanismul interacțiunii nu este cunoscut, dar poate fi implicată inhibarea glicoproteinei P intestinale de către carvedilol.

Datorită unei variabilități inter-individuale vaste a concentrațiilor de ciclosporină, se recomandă ca concentrațiile de ciclosporină să fie atent monitorizate după inițierea tratamentului cu carvedilol și ca doza de ciclosporină să fie ajustată, după caz. În cazul administrării ciclosporinei i.v., nu este de așteptat nicio interacțiune cu carvedilol.

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii carvedilolului

Inhibitorii, precum și inductorii CYP2D6 și CYP2C9 pot modifica stereoselectiv metabolismul sistemic și/sau presistemic al carvedilolului, ducând la creșterea sau scăderea concentrațiilor plasmatice de R- și S-carvedilol (vezi pct. 5.2). Unele exemple observate la pacienți sau la subiecți sănătoși sunt enumerate mai jos, dar lista nu este exhaustivă.

Rifampicină: Într-un studiu efectuat pe 12 subiecți sănătoși, expunerea la carvedilol a scăzut cu aproximativ 60% în timpul administrării concomitente cu rifampicină și s-a observat o scădere a efectului carvedilolului asupra tensiunii arteriale sistolice. Mecanismul interacțiunii nu este cunoscut, dar se poate datora inducerii glicoproteinei P intestinale de către rifampicină. Este adecvată o monitorizare atentă a activității beta-blocade la pacienții cărora li se administrează concomitent carvedilol și rifampicină.

Amiodaronă: Un studiu *in vitro* cu microzomi hepatici umani a arătat că amiodarona și desetilamiodarona au inhibat oxidarea R și S-carvedilolului. Concentrația minimă de R și S-carvedilol a fost semnificativ crescută de 2,2 ori la pacienții cu insuficiență cardiacă, cărora li s-au administrat concomitent carvedilol și amiodaronă, comparativ cu pacienții care au primit monoterapie cu carvedilol.

Efectul asupra S-carvedilolului a fost atribuit desetilamiodaronei, un metabolit al amiodaronei, care este un puternic inhibitor al CYP2C9. Se recomandă o monitorizare a activității β -blocadei la pacienții tratați cu carvedilol în combinație cu amiodarona.

Fluoxetină și paroxetină: Într-un studiu randomizat, încrucișat, la 10 pacienți cu insuficiență cardiacă, administrarea concomitentă a fluoxetinei, un inhibitor puternic al CYP2D6, a dus la inhibarea stereoselectivă a metabolismului carvedilolului, cu o creștere de 77% în ASC medie a R(+) enantiomerului, și o creștere nestatistică cu 35% a ASC a enantiomerului S(-), în comparație cu grupul placebo.

Cu toate acestea, nu a fost observată nicio diferență în reacțiile adverse, tensiunea arterială sau frecvența cardiacă între cele două grupuri de tratament.

Efectul dozei unice de paroxetină, un puternic inhibitor al CYP2D6, asupra farmacocineticii carvedilolului a fost studiat la 12 subiecți sănătoși după administrare orală unică. În pofida creșterii

semnificative a expunerii la R și S-carvedilol, nu au fost observate efecte clinice la acești subiecți sănătoși.

Interacțiuni farmacodinamice

Insulină și antidiabetice orale: Medicamentele cu proprietăți beta-blocante pot potența efectul hipoglicemic al insulinei și antidiabeticelor orale. Semnele de hipoglicemie pot fi mascate sau atenuate (în special, tahicardia). Prin urmare, se recomandă monitorizarea regulată a glicemiei la pacienții care administrează concomitent insulină sau hipoglicemiante orale.

Agenți de depleție a catecolaminelor: Pacienții care utilizează atât un medicament cu proprietăți beta-blocante, cât și un medicament care poate epuiza rezervele de catecolamine (de exemplu, rezerpina și inhibitori ai monoaminooxidazei) trebuie monitorizați cu atenție pentru semne de hipotensiune arterială și/sau bradicardie severă.

Digoxină: Utilizarea combinată a medicamentelor cu acțiune beta-adrenoblocantă și digoxină poate rezulta în prelungirea adițională a timpului de conducere atrio-ventriculară (AV).

Blocante non-dihidropiridinice ale canalelor de calciu sau alte antiaritmice: Utilizarea concomitentă cu carvedilol poate potența riscul de tulburări de conducere atrio-ventriculară (vezi pct. 4.4).

Au fost observate cazuri izolate de tulburări de conducere (rareori cu compromis hemodinamic) atunci când carvedilolul este administrat concomitent cu diltiazem. Ca și în cazul altor agenți cu proprietăți beta-blocante, dacă carvedilolul trebuie administrat pe cale orală cu blocante ale canalelor de calciu non-dihidropiridinice de tip verapamil sau diltiazem, amiodaronă sau alte antiaritmice, se recomandă monitorizarea ECG și a tensiunii arteriale.

Nifedipină: Administrarea concomitentă de nifedipină cu Coryol poate conduce la o scădere mai marcată a tensiunii arteriale.

Clonidină: Administrarea concomitentă de clonidină cu medicamente cu proprietăți beta-blocante poate potența efectele de reducere a tensiunii arteriale și a ritmului cardiac. Când tratamentul concomitent cu medicamente cu proprietăți beta-blocante și clonidină trebuie finisat, medicamentul beta-blocant trebuie întrerupt primul (treptat). Apoi terapia cu clonidina poate fi întreruptă peste câteva zile prin scăderea treptată a dozei.

Administrarea concomitentă a Coryol cu glicozide cardiace poate prelungi timpul de conducere atrioventriculară:

Inhibitorii metabolismului oxidativ (de exemplu, cimetidina) cresc nivelurile plasmatice de Coryol (ASC a carvedilolului cu 30%).

Medicamente antihipertensive: Ca în cazul altor medicamente cu activitate beta-blocantă, carvedilolul poate potența efectul altor medicamente cu acțiune antihipertensivă administrate concomitent (de exemplu, antagoniști ai receptorilor α_1) sau care provoacă hipotensiune arterială, ca parte a profilului său de efecte adverse.

Medicamente anestezice: Se recomandă monitorizarea atentă a semnelor vitale în timpul anesteziei generale datorită efectelor inotrop negativ și hipotensiv sinergice ale carvedilolului și medicamentelor anestezice (vezi pct. 4.4).

AINS: Utilizarea concomitentă a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) cu medicamente cu acțiune beta-adrenoblocantă poate determina o creștere a tensiunii arteriale și afectarea controlului tensiunii arteriale.

Beta-agoniști cu acțiune bronhodilatatoare: Beta-blocantele non-cardioselective antagonizează efectele beta-agoniștilor cu acțiune bronhodilatatoare. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților.

Anestezie și intervenții chirurgicale majore: Dacă tratamentul cu Coryol trebuie continuat perioperator, este necesară o precauție deosebită atunci când se utilizează anestezice care reduc funcția miocardică - de ex. eter, ciclopropan și tricloretilenă. A se vedea pct. 4.9 pentru informații despre tratamentul bradicardiei și hipotensiunii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există experiență clinică suficientă privind administrarea carvedilolului la femeile gravide.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor asupra sarcinii, dezvoltării embrionale/fetale sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Potențialul risc pentru oameni nu este cunoscut.

Carvedilolul trebuie administrat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar și dacă beneficiul scontat pentru mamă justifică riscurile potențiale pentru făt.

Blocantele beta-adrenergice scad perfuzia placentară, având ca rezultat moartea intrauterină a fătului sau naștere prematură. În plus, la făt și nou născut pot să apară reacții adverse (în special, hipoglicemie și bradicardie). Există un risc crescut de complicații cardiace și pulmonare în timpul nașterii și în perioada postnatală.

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat vreo dovadă de teratogenitate pentru carvedilol (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Carvedilol este contraindicat în perioada de alăptare și alăptarea trebuie suspendată în timpul tratamentului cu carvedilol. Studiile efectuate la animale au demonstrat că carvedilolul sau/și metabolii acestuia se excretă în laptele matern de șobolani. Nu a fost stabilit dacă carvedilolul se excretă în laptele uman. Majoritatea β -blocantelor, în special compușii lipofili, vor trece în laptele matern uman, deși într-o măsură variabilă. prin urmare, alăptarea nu este recomandată după administrarea de carvedilol.

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

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

Datorită reacțiilor variabile individuale (de exemplu, amețeli, oboseală), capacitatea de a conduce vehicule, de a folosi utilaje sau de a îndeplini sarcini care necesită o atenție constantă poate fi afectată. Acest lucru se aplică, în special, la inițierea tratamentului, după creșterea dozei, schimbarea tratamentului sau în caz de consum concomitent de alcool.

4.8 Reacții adverse

Au fost raportate următoarele reacții adverse la administrarea carvedilolului:

Efectele adverse sunt clasificate în următoarele grupe, conform frecvenței de apariție:

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 (frecvența nu poate fi estimată reieșind din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descreșterii severității.

Infecții și infestări

- Frecvente: bronșită, pneumonie, infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar.

Tulburări hematologice și limfatice

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

Tulburări ale sistemului imunitar

- Foate rare: hipersensibilitate (reacții alergice).

Tulburări metabolice și de nutriție

- Frecvente: creștere în greutate, hipercolesterolemie, afectarea controlului glicemic (hiperglicemie, hipoglicemie) la pacienții cu diabet zaharat preexistent.

Tulburări psihice

- Frecvente: depresie, stare depresivă
- Mai puțin frecvente : tulburări de somn, coșmaruri nocturne, halucinații, confuzie
- Foarte rare: psihoză.

Tulburări ale sistemului nervos

- Foarte frecvente: amețeală, cefalee
- Frecvente: presincope, sincopă
- Mai puțin frecvente: parestezie.

Tulburări vizuale

- Frecvente: tulburări vizuale, hiposecreție lacrimală (xeroftalmie), iritații oculare.

Tulburări cardiace

- Foarte frecvente: insuficiență cardiacă
- Frecvente: bradicardie, edem, hipervolemie, supraîncărcare lichidiană
- Mai puțin frecvente: bloc atrio-ventricular, angină pectorală.

Tulburări vasculare

- Foarte frecvente: hipotensiune arterială
- Frecvente: hipotensiune ortostatică, tulburări ale circulației periferice (extremități reci, boală vasculară periferică, exacerbară simptomelor de claudicație intermitentă și fenomen Reynaud), hipertensiune arterială.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

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

Tulburări gastrointestinale

- Frecvente: greață, diaree, vărsături, dispepsie, dureri abdominale.

- Mai puțin frecvente: constipație
- Rare: xerostomie.

Tulburări hepato-biliare

- Foarte rare: creșterea valorilor alaninaminotransferazei (ALT), aspartataminotransferazei (AST) și gama-glutamiltanspeptidazei (GGT).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Mai puțin frecvente: reacții cutanate (erupție alergică, dermatită, urticarie, prurit, reacții psoriazice și reacții asemănătoare lichenului plan), alopecie.

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 difuză și/sau insuficiență renală subiacentă
- Rare: tulburări micționale
- Foarte rare: incontinență urinară la femei.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

- Mai puțin frecvente: tulburări erectile.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

- Foarte frecvente: astenie (fatigabilitate)
- Frecvente: edem, durere.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Amețeala, sincopa, cefaleea și astenia sunt, de obicei, ușoare și apar preponderent la inițierea tratamentului.

La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă în timpul creșterii dozei de carvedilol poate să apară o agravare a insuficienței cardiace sau retenție de lichide (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic acut, insuficiența cardiacă a fost o reacție adversă raportată foarte frecvent, atât la pacienții tratați cu placebo (14,5%), cât și la cei tratați cu carvedilol (15,4%).

S-a observat deteriorarea reversibilă a funcției renale la administrarea carvedilolului pacienților cu insuficiență cardiacă cronică și tensiune arterială mică, boală cardiacă ischemică și boală vasculară difuză și/sau insuficiență renală subiacentă (vezi pct. 4.4).

Suplimentar, au fost observate

- agravarea simptomelor la pacienții cu claudicație intermitentă sau sindrom Raynaud,
- în cazuri izolate, exacerbară unei insuficiențe cardiace existente,
- rareori leziuni hepatice ușoare (vezi pct. 4.4),
- reacții de tip lichen plan,
- apărția sau exacerbară psoriazisului.

Ca urmare a unei posibile creșteri a rezistenței căilor respiratorii, pacienții cu tendință la reacții bronhospastice pot prezenta dificultăți de respirație sau crize astmatice (vezi pct. 4.4).

Experiența după punerea pe piață

Următoarele evenimente adverse au fost identificate în timpul utilizării după punerea pe piață a carvedilolului. Deoarece aceste evenimente sunt raportate de la o populație de dimensiuni incerte, nu este întotdeauna posibil să se estimeze în mod fiabil frecvența lor și/sau să se stabilească o relație cauzală cu expunerea la medicament.

Tulburări metabolice și de nutriție

Ca clasă, blocantele receptorilor beta-adrenergici pot determina transformarea unui diabet latent într-unul manifest, agravarea manifestărilor diabetului, inhibarea mecanismelor de contrareglare a glicemiei.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Reacții adverse cutanate severe (necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson (vezi pct. 4.4)).

Tulburări renale și ale căilor urinare

Carvedilolul poate determina apariția incontinenței urinare la femei, care dispare după întreruperea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după punerea pe piață a medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea echilibrului risc/beneficiu al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau prin e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

În caz de supradozaj pot apărea în principal hipotensiune arterială, bradicardie, insuficiență cardiacă, șoc cardiogen și stop cardiac. De asemenea, pot să apară probleme respiratorii, bronhospasm, vărsături, tulburări ale stării de conștiență și convulsii generalizate.

Tratament

În plus față de măsurile generale, parametrii vitali trebuie monitorizați și corecți în condiții de terapie intensivă; în anumite circumstanțe, poate fi necesară ventilația mecanică.

Absorbția carvedilolului în tractul gastrointestinal poate fi redusă prin lavaj gastric, administrarea de cărbune activ și a unui laxativ.

Pacientul trebuie așezat în decubit dorsal.

Sunt disponibile următoarele antidoturi:

Pentru bradicardie

Atropina 0,5 până la 2 mg i.v., terapia cu stimulator cardiac trebuie utilizată în bradicardia refractară la tratament.

În caz de hipotensiune arterială sau șoc

Substituenți plasmatici și, dacă este necesar, simpatomimetice.

Efectul beta-blocant al Coryol poate fi redus prin administrarea i.v. de simpatomimetice dozate în funcție de greutatea corporală, de ex. izoprenalina, dobutamina, orciprenalina sau adrenalina pot fi reduse într-o manieră dependentă de doză și, dacă este necesar, pot fi antagonizate. Dacă este necesar un efect inotrop pozitiv, administrarea unui inhibitor de fosfodiesterază, de ex., milrinona,

poate fi luată în considerare. Dacă este necesar, se poate administra glucagon (1 până la 10 mg i.v.), dacă este necesar, urmat de o perfuzie continuă de 2 până la 5 mg/oră.

Dacă vasodilatația periferică predomină în tabloul clinic al supradozajului, este necesară administrarea de norfenefrină sau norepinefrină, cu monitorizarea continuă a sistemului circulator.

În caz de bronhospasm se administrează beta-simpatomimetice (sub formă de aerosoli, în caz de efect insuficient, și i.v.) sau aminofilină sub formă de injecție i.v. lentă sau perfuzie.

În caz de crize convulsive se recomandă administrarea i.v. lentă de diazepam sau clonazepam.

Carvedilolul nu este eliminat în timpul dializei, deoarece substanța activă nu este, probabil, dializată, din cauza legării sale înalte cu proteinele plasmatice.

Notă importantă

În caz de supradozaj sever 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 anticipate 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 alfa și beta-blocante, codul ATC: C07AG02.

Carvedilolul este un beta-blocant vasodilatator neselectiv. Prezintă, de asemenea, proprietăți antioxidante și antiproliferative.

Substanța activă, carvedilolul, este o mixtură racemică; enantiomerii au efecte și metabolizări diferite.

Enantiomerul S(-) are acțiuni de blocare a activității alfa₁- și beta-adrenoreceptorilor, în timp ce enantiomerul R(+) prezintă numai o acțiune de blocare a activității alfa₁-adrenoreceptorilor.

Prin blocarea neselectivă a beta-receptorilor, carvedilolul scade tensiunea arterială, ritmul cardiac și debitul cardiac. 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 mușchiului 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 ventriculară stângă. Carvedilolul nu prezintă efecte simpatomimetice intrinseci și, similar propranololului, manifestă proprietăți membrano-stabilizatoare.

Activitatea reninei plasmatice este redusă, iar retenția de fluide este rară. Unele dintre limitările β-blocanților tradiționali nu par a fi împărtășite de unele dintre β-blocanțele vasodilatatoare, cum ar fi carvedilolul. Efectele asupra tensiunii arteriale 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 rămâne normal; de aceea, în timpul tratamentului cu carvedilol este rar remarcată răcirea extremităților, care este observată frecvent în cazul utilizării beta-blocanților.

De regulă, carvedilolul nu are efect asupra concentrațiilor plasmatice ale lipoproteinelor.

Eficacitate clinică

Hipertensiune arterială

Carvedilolul scade tensiunea arterială la pacienții hipertensivi printr-o combinație de blocare a beta-adrenoreceptorilor și vasodilatație mediată de alfa₁-adrenoreceptori. Scăderea tensiunii arteriale nu

este însoțită de o creștere concomitentă a rezistenței periferice totale, așa cum se poate observa la beta-blocantele pure. Ritmul cardiac este redus ușor. Perfuzia renală și funcția renală sunt păstrate la pacienții hipertensivi. S-a demonstrat că carvedilolul menține volumul bătaie, dar reduce rezistența periferică totală. Alimentarea cu sânge a organelor și sistemelor vasculare individuale, cum ar fi rinichii, mușchii scheletici, antebrățele, picioarele, tegumentele, creierul sau carotidele nu este influențată de carvedilol. Extremitățile reci și oboseala prematură în timpul efortului fizic sunt rare. Efectul antihipertensiv pe termen lung al carvedilolului a fost demonstrat în mai multe studii dublu-orb controlate.

Boală cardiacă coronariană

La pacienții cu boală arterială coronariană s-a demonstrat că carvedilolul are proprietăți anti-ischemice (creșterea duratei totale a efortului, duratei expunerii la apariția unei deprecieri a segmentului ST de 1 mm și timpul până la manifestarea anginei pectorale) și proprietăți antianginoase, care sunt menținute și în timpul tratamentului de lungă durată. În studiile privind efectele hemodinamice acute s-a demonstrat că carvedilolul reduce semnificativ necesitatea de oxigen a miocardului și activitatea simpatică. În plus, presarcina ventriculară (tensiunea în artera pulmonară și tensiunea capilară pulmonară) și postsarcina (rezistența periferică totală) sunt reduse.

Farmacodinamică și studii clinice privind indicația „Tratamentul insuficienței cardiace ușoare până la severă”

Studii asupra insuficienței cardiace ușoare până la moderate

Cauza efectelor benefice ale Coryol în insuficiența cardiacă nu a fost stabilită. Două studii controlate cu placebo au comparat efectele hemodinamice acute ale Coryol asupra măsurătorilor inițiale la 59 și 49 de pacienți cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA tratați cu diuretice, inhibitori ai ECA și digitalice. Au fost observate scăderi semnificative ale tensiunii arteriale, tensiunii în arterele pulmonare și ale tensiunii în capilarele pulmonare și ale ritmului cardiac. Efectele inițiale asupra debitului cardiac, indicelui volumului bătaie și rezistenței vaselor sanguine periferice au fost mici și variabile. Aceste studii au reevaluat efectele hemodinamice după 12 până la 14 săptămâni. Coryol a scăzut semnificativ tensiunea arterială, tensiunea în artera pulmonară, presiunea în atriul drept, rezistența vasculară periferică și ritmul cardiac, în timp ce indicele volumului bătaie a crescut. La 839 de pacienți cu insuficiență cardiacă clasa II-III NYHA, tratați timp de 26 până la 52 de săptămâni în cele patru studii în SUA, controlate cu placebo, fracția de ejeecție a ventriculului stâng, determinată prin ventriculografie radionucleară, a crescut în medie cu 8 unități de fracțiune de ejeecție pentru pacienții tratați cu Coryol și cu 2 unități de fracție de ejeecție la pacienții controlați cu placebo. Acest efect al tratamentului a fost semnificativ în fiecare studiu.

Un program de studiu dublu-orb, controlat cu placebo, stratificat, efectuat în SUA a inclus 1094 de pacienți cu insuficiență cardiacă clasa II-III NYHA și o fracție de ejeecție $\leq 0,35$ (696 randomizați la grupul carvedilol). Majoritatea pacienților au fost tratați cu digitalice, diuretice și inhibitori ai ECA înainte de începerea studiului. Pacienții au fost repartizați la planurile individuale de tratament pe baza stării lor fizice.

Un studiu dublu-orb controlat cu placebo în Australia și Noua Zeelandă a inclus 415 pacienți cu insuficiență cardiacă mai puțin severă (jumătate randomizați la grupul carvedilol). Toate protocoalele au exclus pacienții care se așteaptă să fie supuși unui transplant cardiac în timpul tratamentului dublu-orb de urmărire de 6 până la 12 luni. Toți pacienții randomizați au tolerat bine tratamentul de 2 săptămâni cu carvedilol 6,25 mg, de două ori pe zi.

În fiecare studiu, obiectivul principal a fost fie progresia insuficienței cardiace, fie a capacității de efort sau calității vieții (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Multe obiective secundare au fost definite în aceste studii, cum ar fi clasificarea NYHA, starea generală de bine, definită de medic și pacient și spitalizările de cauză cardiovasculară. Mortalitatea nu a fost un

obiectiv final predefinit în niciun studiu, dar a fost analizat în toate studiile. Alte evaluări neplanificate în prealabil au inclus numărul total de decese și numărul total de spitalizări de cauză cardiovasculară. În situațiile în care obiectivul primar al unui studiu nu a arătat niciun beneficiu semnificativ al tratamentului, atribuirea semnificației celorlalte rezultate este complexă și aceste valori trebuie interpretate cu prudență.

Rezultatele studiilor din SUA și din Australia și Noua Zeelandă au demonstrat după cum urmează:

Reducerea progresiei insuficienței cardiace

Un studiu multicentric în SUA (366 de pacienți) a avut ca obiectiv principal mortalitatea cardiovasculară totală, spitalizările de cauză cardiovasculară și creșterea medicației pentru insuficiența cardiacă. Progresia insuficienței cardiace a fost redusă cu 47% ($p = 0,008$) într-o perioadă medie de urmărire de 7 luni.

Studiul din Australia-Noua Zeelandă a redus mortalitatea și spitalizările totale cu 25% în decurs de 18 până la 24 de luni. În cele mai mari trei studii din SUA, mortalitatea și numărul total de spitalizări au fost reduse cu 19%, 39% și 49%, semnificativ statistic în ultimele două studii. Rezultatele studiului din Australia-Noua Zeelandă au fost marginale din punct de vedere statistic.

Măsurile funcționale

Clasificarea NYHA nu a fost un obiectiv principal în niciunul dintre studiile multicentrice, dar a fost un obiectiv final secundar în toate studiile. În toate studiile, ar putea fi identificată cel puțin o tendință către îmbunătățirea clasificării NYHA. Testarea efortului a fost obiectivul principal în trei studii: niciunul dintre ei nu a găsit un efect semnificativ.

Măsurile subiective

Calitatea vieții, determinată prin intermediul unui chestionar standardizat (obiectivul principal al unui studiu), nu a fost influențată de carvedilol. Cu toate acestea, s-ar putea demonstra că starea generală de bine s-a îmbunătățit semnificativ, determinată atât de pacient, cât și de medic.

Studii în insuficiența cardiacă severă

Într-un studiu la scară largă, multicentric, controlat cu placebo, dublu-orb de evaluare a mortalității (COPERNICUS), 2.289 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică stabilă severă de cauză ischemică sau neischemică, care au primit terapie standard, au fost randomizați fie pentru tratamentul cu carvedilol (1.133 pacienți) sau către placebo (1156 pacienți).

Pacienții au avut disfuncție sistolică ventriculară stângă și o fracție medie de ejeție de 19,8% în grupul placebo și 19,9% în grupul carvedilol.

Mortalitatea, indiferent de cauză, a fost redusă cu 35% per pacient an, de la 19,7% în grupul placebo la 12,8% în grupul cu carvedilol (model de riscuri proporționale conform Cox, $p = 0,00013$). Incidența morții subite cardiace a fost redusă cu 41% în grupul tratat cu carvedilol (5,3% față de 8,9%).

Rezultatele studiului COPERNICUS:

Obiectivele secundare combinate „mortalitate sau spitalizări din cauza insuficienței cardiace”, „mortalitate sau spitalizări din cauza bolilor cardiovasculare” și „mortalitate și spitalizări fără a ține cont de cauză” au fost semnificativ mai mici în grupul care a administrat carvedilol, comparativ cu grupul tratat cu placebo (reducere cu 31%, 27% și 24% per pacient an, toate $p < 0,00004$).

Incidența efectelor adverse grave în timpul studiului a fost mai mică în grupul cu carvedilol (39,0% față de 45,4%). În primele 90 de zile, incidența agravării insuficienței cardiace a fost similară în grupul carvedilol și în grupul placebo (15,4%, respectiv 14,8%). Incidența insuficienței cardiace agravate grav în timpul studiului a fost mai mică în grupul carvedilol (14,6% față de 21,6%).

Insuficiență renală

O meta-analiză a studiilor clinice controlate cu placebo care au inclus un număr mare de pacienți (> 4000) cu afecțiuni renale cronice ușoare până la moderate a fost în favoarea tratamentului cu carvedilol la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă cu sau fără insuficiență cardiacă simptomatică în ceea ce privește reducerea mortalității totale și a incidenței evenimentelor legate de insuficiența cardiacă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a doze unice de 25 mg carvedilol la subiecți sănătoși, carvedilolul este absorbit rapid, cu o concentrație plasmatică maximă C_{max} de 21 mg/L, atinsă după aproximativ 1,5 ore (t_{max}). Valorile C_{max} sunt liniar dependente de doză. După administrarea orală, carvedilolul este supus unui metabolism extins la primul pasaj hepatic, care are ca rezultat o biodisponibilitate absolută de aproximativ 25% la subiecții sănătoși de sex masculin.

Carvedilolul este un racemat și enantiomerul S-(-)- pare a fi metabolizat mai rapid decât enantiomerul R-(+)-, prezentând o biodisponibilitate orală absolută de 15%, comparativ cu 31% pentru enantiomerul R-(+)-. Concentrația plasmatică maximă a R-carvedilolului este de aproximativ 2 ori mai mare decât cea a S-carvedilolului.

Studiile *in vitro* au arătat că carvedilolul este un substrat al transportorului de eflux glicoproteină P. Rolul glicoproteinei P în dispunerea carvedilolului a fost confirmat, de asemenea, *in vivo* la subiecți sănătoși.

Viteza de absorbție a medicamentului este încetinită de alimente, însă biodisponibilitatea nu este afectată.

Distribuție

Carvedilolul este foarte lipofil și este legat de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 95%. Volumul de distribuție variază între 1,5 și 2L/kg și a crescut la pacienții cu ciroză hepatică.

Metabolizare

Coryol este metabolizat la toate speciile de animale studiate și, de asemenea, la oameni aproape în întregime în ficat prin oxidare și conjugare cu formarea unei varietăți de metaboliți.

Prin demetilare și hidroxilare la inelul fenolic se formează 3 metaboliți activi cu proprietăți beta-blocante. Metabolitul 4-hidroxi-fenol al unui animal este de aproximativ 13 ori mai puternic decât Coryol în ceea ce privește proprietățile sale beta-blocante. În comparație cu Coryol, cei 3 metaboliți principali prezintă o activitate vasodilatatoare slabă. Nivelurile C_{max} plasmatică ale metabolitului activ după 1 oră au prezentat următoarele valori, respectiv: M2 3,9 ng/ml, M4 4,1 ng/ml, M5 3,3 ng/ml (aproximativ 20% din C_{max} al carvedilolului, 49 ng/ml).

În plus, metaboliții 2-hidroxi-carbazol sunt antioxidanți foarte puternici, care au o activitate de 30-80 de ori mai puternică decât Coryol. Studiile farmacocinetice la om au demonstrat că metabolismul oxidativ al carvedilolului este stereoselectiv. Rezultatele unui studiu *in vitro* au sugerat că diferite izoenzyme ale citocromului P450 pot fi implicate în procesele de oxidare și hidroxilare, inclusiv CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, precum și CYP1A2.

Studiile efectuate la voluntari sănătoși și la pacienți au arătat că enantiomerul R este metabolizat predominant de CYP2D6.

Enantiomerul S este metabolizat în principal de CYP2D6 și CYP2C9.

Polimorfism genetic

Rezultatele studiilor clinice farmacocinetice la subiecți umani au arătat că CYP2D6 joacă un rol major în metabolismul R și al S-carvedilolului. În consecință, concentrațiile plasmatică de R și S-carvedilol sunt crescute la metabolizatorii lenti CYP2D6. Importanța genotipului CYP2D6 în farmacocinetica R și S-carvedilolului a fost confirmată în studiile de farmacocinetică populațională,

în timp ce alte studii nu au confirmat această observație. S-a ajuns la concluzia că polimorfismul genetic al CYP2D6 poate avea o semnificație clinică limitată.

Eliminare

După administrare orală, timpul de înjumătățire plasmatică al Coryol este de aproximativ 6 până la 10 ore. După o singură administrare orală de 50 mg carvedilol, aproximativ 60% sunt secretate în bilă și eliminate cu fecale sub formă de metaboliți în termen de 11 zile. După o singură doză orală, doar aproximativ 16% sunt excretate în urină sub formă de carvedilol sau metaboliții săi. Excreția urinară a medicamentului nealterat reprezintă mai puțin de 2%. După perfuzia intravenoasă de 12,5 mg la voluntari sănătoși, clearance-ul plasmatic al carvedilolului ajunge la aproximativ 600 ml/min, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2,5 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al carvedilolului 50 mg observat la aceiași indivizi a fost de 6,5 ore. După administrarea orală, clearance-ul corporal total al S-carvedilolului este de aproximativ două ori mai mare decât cel al R-carvedilolului

Farmacocinetica în grupe speciale de populație

Insuficiență renală

Terapia pe termen lung cu Carvedilol nu afectează autoreglarea fluxului sanguin renal sau filtrația glomerulară.

La pacienții hipertensivi cu insuficiență renală nu au fost observate modificări semnificative a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și a concentrației plasmatice maxime. Cu toate acestea, ASC este crescută cu 40 până la 50% la pacienții cu insuficiență renală. Excreția renală a compusului parental scade la pacienții cu insuficiență renală; cu toate acestea, modificarea parametrilor farmacocinetici este mică.

Carvedilol s-a dovedit a fi eficient la pacienții cu hipertensiune renală în mai multe studii clinice deschise. Același lucru este valabil și pentru pacienții cu insuficiență renală cronică, pacienții supuși dializei și pacienții cu transplant de rinichi. După o administrare de 10 mg carvedilol per os, concentrația plasmatică maximă ar putea fi determinată ca în zilele fără dializă după 1 până la 5 ore în ambele zile de dializă. După 24 de ore, nicio altă substanță nu a mai putut fi detectată în plasmă.

Carvedilolul conduce la o scădere treptată a tensiunii arteriale atât în zilele de dializă, cât și în zilele fără dializă. Efectul de scădere a tensiunii arteriale este comparabil cu cel observat la pacienții cu funcție renală normală. Carvedilolul nu este eliminat în timpul dializei, deoarece - posibil datorită legării sale în proporție mare de proteinele plasmatice - nu traversează membrana de dializă.

Rezultatele obținute în studii comparative cu pacienți supuși hemodializei demonstrează că carvedilolul este superior diltiazemului în ceea ce privește eficacitatea în ischemia silențioasă.

Insuficiență hepatică

Un studiu farmacocinetic la pacienți cu ciroză hepatică a arătat că expunerea (ASC) la carvedilol la pacienții cu insuficiență hepatică este de 6,8 ori mai mare, comparativ cu expunerea la voluntari sănătoși.

Prin urmare, carvedilolul este contraindicat la pacienții cu disfuncție hepatică manifestată clinic (vezi și pct. 4.3 și 4.2).

Vârstnici

Farmacocinetica Coryol este influențată de vârsta pacienților. Concentrațiile plasmatice ale Coryol sunt cu aproximativ 50% mai mari la vârstnici, decât la pacienții tineri. C_{max} și ASC pot fi crescute la pacienții vârstnici, caz în care doza trebuie ajustată.

Vârsta nu are efect semnificativ statistic asupra farmacocineticii carvedilolului la pacienții hipertensivi.

Un studiu care a inclus pacienți vârstnici hipertensivi nu a constatat nicio diferență în profilul evenimentelor adverse față de cel al pacienților mai tineri. Un alt studiu la care au participat

pacienți vârstnici cu boală coronariană nu a arătat nicio diferență în evenimentele adverse raportate, în comparație cu pacienții mai tineri. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții geriatrici.

Copii și adolescenți

Investigațiile în pediatrie au arătat că clearance-ul ajustat în funcție de greutate este semnificativ mai mare la copii și adolescenți, în comparație cu adulții.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de carcinogenitate la șobolani și șoareci în care s-au utilizat doze de până la 75 mg/kg/zi și 200 mg/kg/zi (de 38 până la 100 de ori doza maximă recomandată la om [MRHD]), carvedilolul nu s-a dovedit a fi cancerigen.

Carvedilolul s-a dovedit a fi nemutagen în testele *in vitro* și *in vivo* la mamifere și non-mamifere. Administrarea carvedilolului la șobolani femele gestante în doze toxice pentru femele (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 de ori mai mare decât MRHD) a condus la tulburări de fertilitate (comportament de împerechere afectat, mai puține corpuri lutea, implantări și tulburări de dezvoltare embrionară). Dozele > 60 mg/kg (> 30 de ori mai mari decât MRHD) au dus la o încetinire a creșterii/dezvoltării animalelor tinere. Efecte embriotoxice (creșterea ratei mortalității după implantare), dar nu și malformații au fost observate la iepuri și șobolani la doze de 75 mg/kg și 200 mg/kg (de 38 până la 100 de ori mai mare decât MRHD).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr

Lactoză monohidrat

Povidonă K25 (E1201)

Siliciu coloidal anhidru (E551)

Crospovidonă (E1202)

Stearat de magneziu (E572)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Coryol 6,25 mg comprimate:

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Coryol 25 mg comprimate:

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 28 comprimate a câte 6,25 mg (4 blistere a câte 7 comprimate) în cutie.

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 28 comprimate a câte 25 mg (2 blistere a câte 14 comprimate) în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

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

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

27322
27347

9. DATA AUTORIZĂRII

29.11.2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md>