

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Carvedilol Slavia 6,25 mg comprimate

Carvedilol Slavia 12,5 mg comprimate

Carvedilol Slavia 25 mg comprimate

### **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Carvedilol Slavia 6,25 mg comprimate

Un comprimat conține carvedilol 6,25 mg.

Carvedilol Slavia 12,5 mg comprimate

Un comprimat conține carvedilol 12,5 mg.

Carvedilol Slavia 25 mg comprimate

Un comprimat conține carvedilol 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat

Carvedilol Slavia 6,25 mg comprimate

Comprimate plate, de formă rotundă, de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 7 mm, având pe una din fețe o linie mediană.

Carvedilol Slavia 12,5 mg comprimate

Comprimate plate, de formă rotundă, de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 9 mm, având pe una din fețe o linie mediană.

Carvedilol Slavia 25 mg comprimate

Comprimate plate, de formă rotundă, de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 12 mm, având pe una din fețe o linie mediană.

### **4. DATE CLINICE**

## **4.1 Indicații terapeutice**

Hipertensiune arterială esențială.

Angină pectorală cronică stabilă.

Tratament adjuvant în insuficiența cardiacă stabilă moderată până la severă.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### **Hipertensiune arterială esențială:**

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

#### *Adulți:*

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

#### *Vârstnici:*

Doza inițială recomandată în tratamentul hipertensiunii arteriale este de 12,5 mg o dată pe zi, care poate fi suficientă pentru continuarea tratamentului. Totuși, dacă răspunsul terapeutic nu este adecvat la această doză, ulterior doza poate fi crescută treptat la intervale de două săptămâni sau mai rar.

### **Angină pectorală cronică stabilă**

#### *Adulți:*

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

#### *Vârstnici:*

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

### **Insuficiență cardiacă**

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

Doza inițială este de 3,125 mg de două ori pe zi, două săptămâni. Dacă doza inițială este bine tolerată, doza de carvedilol poate fi crescută la intervale de două săptămâni sau mai rar, la început până la 6,25 mg de două ori pe zi, apoi la 12,5 mg de două ori pe zi și ulterior 25 mg de două ori pe zi. Se recomandă creșterea dozei până la cea maximă tolerată de pacient.

Doza maximă recomandată este de 25 mg administrată de două ori pe zi, la pacienții cu greutatea corporală < de 85 kg și 50 mg de două ori pe zi la pacienții cu greutatea corporală > de 85 kg, dacă s-a dovedit că insuficiența cardiacă nu este severă. O doză crescută la 50 mg de două ori pe zi trebuie administrată cu atenție sub supravegherea medicală strictă a pacientului.

La începutul tratamentului sau în timpul creșterii dozei, poate să apară o agravare tranzitorie a simptomelor insuficienței cardiace, în special la pacienții cu insuficiență cardiacă severă și/sau tratați cu doze mari de diuretice. În mod obișnuit aceasta nu impune întreruperea tratamentului, dar doza nu mai trebuie crescută. După începerea tratamentului cu carvedilol sau după creșterea dozei, pacientul trebuie monitorizat de un medic/cardiolog. Înaintea fiecărei mărituri a dozei, trebuie efectuată o examinare pentru posibilele simptome de agravare a insuficienței cardiace sau pentru simptome de vasodilatație excesivă (de exemplu funcția renală, greutatea corporală, tensiunea arterială, frecvența cardiacă și ritmul cardiac).

Tratamentul insuficienței cardiace agravate sau retenția de lichide se efectuează prin creșterea dozei de diuretic, iar doza de carvedilol nu trebuie crescută până când pacientul nu este stabilizat. Dacă apare bradicardie sau în cazul prelungirii timpului de conducere AV, trebuie în primul rând monitorizată concentrația de digoxină. Ocazional poate fi necesară reducerea dozei de carvedilol sau întreruperea temporară a tratamentului. Chiar în aceste cazuri, creșterea treptată a dozelor de carvedilol poate fi continuată cu succes.

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

#### *Insuficiență renală.*

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

#### *Disfuncții hepatice moderate.*

Poate fi necesară ajustarea dozelor.

#### *Copii și adolescenți*

Nu există experiență privind utilizarea la copii și adolescenți.

#### *Vârstnici.*

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

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

#### *Mod de administrare*

Comprimatele nu trebuie luate cu alimente. Totuși, se recomandă ca la pacienții cu insuficiență cardiacă să se administreze carvedilolul cu alimente pentru ca absorbția medicamentului să fie mai lentă și să se reducă riscul apariției hipotensiunii arteriale ortostatice.

### **4.3 Contraindicații**

- Insuficiență cardiacă clasa IV NYHA, care necesită tratament inotrop intravenos.
- Bronhopneumopatie cronică obstructivă cu obstrucție bronșică (*vezi pct. 4.4*).

- Disfuncții hepatice semnificative clinic.
- Astm bronșic.
- Bloc atrioventricular grad doi sau trei.
- Bradicardie severă (<50 bătăi pe minut).
- Șoc cardiogen.
- Sindromul sinusului bolnav (inclusiv bloc sino-atrial).
- Hipotensiune arterială severă (tensiune arterială sistolică <85 mm Hg).
- Acidoză metabolică.
- Angină Prinzmetal.
- Feocromocitom netratat.
- Boli arteriale periferice severe.
- Tratament intravenos concomitent cu verapamil sau diltiazem (vezi pct 4.5).
- Alăptare.
- Hipersensibilitate la carvedilol sau la oricare dintre excipienți.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

Carvedilol trebuie administrat în principal în asociere cu diuretice, inhibitori ECA, digitalice și/sau vasodilatatoare. Terapia trebuie inițiată numai dacă pacientul a fost stabil cel puțin 4 săptămâni utilizând terapia convențională. Pacienții decompensați trebuie să fie reechilibrați. Pacienții cu insuficiență cardiacă severă, depleție de sare și de volum, vârstnicii sau pacienții cu tensiune arterială scăzută inițial, trebuie monitorizați aproximativ 2 ore după prima doză sau după creșterea dozei având în vedere că poate să apară hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială determinată de vasodilatație excesivă este tratată inițial prin reducerea dozei de diuretic. Dacă este necesar, doza de carvedilol poate fi ulterior redusă sau întreruptă temporar. Doza de carvedilol nu trebuie crescută din nou înainte ca simptomele datorate agravării insuficienței cardiace sau vasodilatației să fie controlate terapeutic.

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

În cursul administrării concomitente de carvedilol și digitalice, trebuie avut în vedere că atât digitalicele cât și carvedilolul prelungesc timpul de conducere atrioventriculară (vezi pct 4.5).

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

Pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, care nu urmează tratament pe cale orală sau inhalatorie, trebuie să nu utilizeze carvedilol decât dacă beneficiul terapeutic depășește riscul potențial. Dacă carvedilolul este administrat unor astfel de pacienți, aceștia trebuie să fie monitorizați cu atenție când se efectuează inițierea terapiei și creșterea treptată a dozelor. Doza de carvedilol trebuie redusă dacă pacienții manifestă semne de obstrucție bronșică în cursul tratamentului.

Carvedilol poate masca simptomele și semnele hipoglicemiei acute. Poate să apară ocazional afectarea controlului glicemiei, în cazul utilizării de carvedilol la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă. De aceea, este necesară monitorizarea atentă a pacienților cu diabet zaharat la care se

administrează carvedilolul, prin determinarea periodică a glicemiei și dacă este necesar ajustarea medicației antidiabetice (vezi pct 4.5).

Carvedilolul poate masca semnele și simptomele tireotxicozei.

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

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

Administrarea concomitentă de cimetidină trebuie făcută cu atenție având în vedere că pot crește efectele carvedilolului (vezi pct. 4.5).

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

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

Deoarece carvedilolul este un beta-blocant vasodilatator, este mai puțin de așteptat agravarea afecțiunilor vasculare periferice decât în cazul beta-blocanților convenționali. Totuși, există o experiență clinică redusă la acest grup de pacienți. Aceasta ipoteză este, de asemenea, valabilă și pentru pacienții cu sindrom Raynaud, dar la aceștia simptomele pot fi exacerbate.

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

Având în vedere experiența limitată, carvedilolul nu trebuie administrat pacienților cu tensiune arterială instabilă sau secundară, hipotensiune arterială ortostatică, afecțiuni cardiace inflamatorii acute, obstrucție a valvulelor sau a tractului de eiecție cu relevanță hemodinamică, stadiu final al bolii arteriale periferice, tratament concomitent cu antagoniști ai receptorilor- $\alpha_1$  sau agoniști ai receptorilor- $\alpha_2$ .

Datorită acțiunii sale dromotrop-negative, carvedilolul trebuie administrat cu atenție pacienților cu bloc cardiac de grad I.

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

Similar altor beta-blocante, administrarea de carvedilol nu trebuie întreruptă brusc. Aceasta este valabilă, în special, la pacienții cu boală coronariană ischemică. Terapia cu carvedilol trebuie întreruptă treptat pe parcursul a două săptămâni, de exemplu prin reducerea dozei zilnice la jumătate,

la fiecare trei zile. Dacă este necesar, în același timp trebuie inițiată terapia de înlocuire pentru a preveni agravarea anginei pectorale.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

*Antiaritmice:* au fost remarcate cazuri izolate de tulburări de conducere, rar cu afectare hemodinamică, la pacienții care au utilizat carvedilol concomitent cu (formă orală) diltiazem, verapamil și/sau amiodaronă. Similar altor beta-blocante, este necesară monitorizarea atentă a EKG și a tensiunii arteriale în cazul administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu de tipul verapamilului și diltiazemului, având în vedere că riscul de apariție a tulburărilor de conducere AV sau al insuficienței cardiace este crescut (efect sinergic). Trebuie efectuată monitorizarea atentă în cazul administrării concomitente de carvedilol și alte antiaritmice din clasa I sau amiodaronă (pe cale orală). S-au raportat bradicardie, stop cardiac și fibrilație ventriculară la scurt timp după inițierea tratamentului cu beta-blocante la pacienții la care s-a administrat amiodaronă. Există riscul de insuficiență cardiacă în cazul administrării concomitente pe cale intravenoasă de antiaritmice din clasa Ia sau Ic.

Tratamentul concomitent cu rezerpină, guanetidină, metildopa, guanfacină și inhibitori ai monaminooxidazei (exceptând inhibitorii de MAO-B) poate determina accentuarea reducerii frecvenței cardiace. Se recomandă monitorizarea semnelor vitale.

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

*Nitrați.* Crește efectul hipotensor.

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

*Alte medicamente antihipertensive.* În cazul administrării concomitente, carvedilol poate potența efectele altor antihipertensive (de exemplu antagoniști ai  $\alpha_1$ -receptorilor) și ale medicamentelor cu efect antihipertensiv secundar cum sunt barbituricele, fenotiazinele, antidepresivele triciclice, vasodilatatoarele și alcoolul etilic.

*Ciclosporină.* Concentrația plasmatică de ciclosporină este crescută când se asociază carvedilol. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de ciclosporină.

*Antidiabetice incluzând insulina.* Poate fi intensificat efectul de reducere a glicemiei exercitat de insulină și antidiabeticele orale. Simptomele hipoglicemiei pot fi mascate. La pacienții diabetici este necesară monitorizarea glicemiei cu regularitate.

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

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

*AINS, estrogeni și corticosteroizi.* Efectul antihipertensiv exercitat de carvedilol este redus prin retenția de apă și sodiu.

*Medicamente care induc sau inhibă enzimele citocromului P 450.* Pacienții tratați cu medicamente care induc (de exemplu rifampicina și barbituricele) sau inhibă (de exemplu cimetidină, ketoconazol, fluoxetină, haloperidol, verapamil, eritromicină) enzimele citocromului P 450 trebuie monitorizați cu atenție în cursul tratamentului concomitent cu carvedilol având în vedere că, concentrația serică de carvedilol poate fi redusă de inductorii enzimatici și crescută de inhibitorii enzimatici.

*Simpatomimetice cu efecte alfa-mimetice și beta-mimetice.* Există risc de hipertensiune arterială și bradicardie excesivă.

*Ergotamină.* Accentuarea vasoconstricției.

*Blocante neuromusculare.* Accentuarea blocului neuromuscular.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Utilizarea carvedilolului în cursul sarcini și al alăptării nu este recomandată.

Nu s-au demonstrat pentru carvedilol efecte teratogene în studiile la animale, dar sunt insuficiente date clinice privind siguranța la femeile gravide (vezi pct. 5.3).

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

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

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

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

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse apar în special la începutul tratamentului.

*Reacții adverse la pacienți cu insuficiență cardiacă, raportate din studii clinice.*

Reacțiile adverse care au apărut la pacienții cu insuficiență cardiacă, în cadrul studiilor clinice și nu au fost remarcate cu aceeași frecvență la subiecții la care s-a administrat placebo sunt listate în tabelul următor.

Pentru a clasifica apariția reacțiilor adverse s-a folosit următoarea terminologie.	Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )	Frecvente ( $\geq 1/100$ ; $< 1/10$ )	Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10000$ ; $< 1/1000$ )
Tulburări hematologice și limfatic		Trombocitopenie ușoară		
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie* Edeme periferice, Hipervolemie, Retenție de lichide.			
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli		Sincopă
Tulburări oculare	Tulburări de vedere.			
Tulburări cardiace	Edeme ale membrelor inferioare, Bradicardie.			Bloc atrioventricular complet, agravarea insuficienței cardiace
Tulburări renale și ale căilor urinare				Deteriorarea funcției renale
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială ortostatică			
Tulburări gastrointestinale	Greață, diaree, vărsături		Constipație	
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Edem genital			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edeme			

\*Hiperglicemie (la pacienții cu diabet zaharat), (vezi pct. 4.4).

Insuficiența renală acută și tulburările funcției renale la pacienții cu ateroscleroză generalizată și/sau funcție renală redusă au fost reacții adverse rare. Frecvența reacțiilor adverse nu este dependentă de doză, cu excepția amețelilor, tulburărilor de vedere, bradicardiei și agravarea insuficienței cardiace.

Contractilitatea cordului poate să se reducă în cursul creșterii treptate a dozelor, dar această situație este rară.

*Reacții adverse la pacienți cu hipertensiune arterială și angină pectorală, care au fost raportate din studii clinice.*

Profilul reacțiilor adverse la pacienții cu hipertensiune arterială și angină pectorală este similar celui observat la pacienții cu insuficiență cardiacă. Totuși, la pacienții cu hipertensiune arterială și angină pectorală frecvența reacțiilor adverse este mai redusă.

Pentru a clasifica apariția reacțiilor adverse s-a folosit următoarea terminologie.	Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )	Frecvente ( $\geq 1/100$ ; $< 1/10$ )	Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10000$ ; $< 1/1000$ )	Foarte rare ( $\geq 1/10000$ ) cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatic				Trombocitopenie ușoară, leucopenie	
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipercolesterolemie		Edeme periferice	
Tulburări psihice				Tulburări ale somnului, Depresie	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli*, cefalee*			Parestezii, sincopă*	
Tulburări oculare	Reducerea secreției lacrimare				Tulburări de vedere, iritații oculare
Tulburări cardiace	Bradicardie*				
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială ortostatică*			Insuficiență circulatorie periferică	

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Congestie nazală	
Tulburări gastrointestinale		Greață, dureri abdominale, diaree		Constipație, vărsături	Xerostomie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv disorder	Algii la nivelul membrelor				
Tulburări renale și ale căilor urinare				Deteriorarea funcției renale	Dificultăți la urinare
Tulburări ale aparatului genital și sânului					Impotență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate*				
Investigații diagnostice				Creșterea valorilor transaminazelor serice	

\*Aceste reacții apar în special la începutul tratamentului.

Reacțiile adverse foarte rare includ angină pectorală, bloc AV și exacerbarea simptomelor la pacienții cu claudicație intermitentă sau sindrom Raynaud.

*Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale.* S-a observat dispnee de tip astmatiform la pacienții cu teren predispozant.

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat.* Au fost raportate rar reacții tegumentare variate (de exemplu exantem alergic, urticarie, prurit și reacții asemănătoare lichenului plan). Pot să apară leziuni tegumentare psoriazice sau se pot agrava cele deja existente.

Beta blocantele neselective pot, în mod special, să ducă la transformarea unui diabet zaharat latent în diabet zaharat manifest, la agravarea diabetului zaharat manifest și la alterarea controlului glicemic. De asemenea, în cursul tratamentului cu carvedilol este posibil să apară, deși nu frecvent, tulburări ușoare ale echilibrului metabolismului glucidic.

## 4.9 Supradozaj

*Simptome.* Supradozajul poate determina hipotensiune arterială gravă, bradicardie, insuficiență cardiacă, șoc cardiogen și stop cardiac. Pot apărea, de asemenea, tulburări respiratorii, bronhospasm, vărsături, reducerea stării de conștiență și convulsii.

*Tratament.* În plus față de procedurile standard de tratament, semnele vitale trebuie monitorizate, și dacă este necesar, corectate funcțiile vitale într-o unitate de terapie intensivă. Se instituie următoarele măsuri de susținere: Atropină: 0,5 – 2 mg intravenos (pentru tratamentul bradicardiei severe).

Glucagon: inițial 1-10 mg intravenos, urmat dacă este necesar, de o perfuzie lentă timp de 2 – 5 ore (pentru a menține funcția cardiacă).

Simpatomimetice în concordanță cu eficacitatea acestora și greutatea corporală a pacientului: dobutamină, isoprenalină sau adrenalină.

Dacă simptomul predominant al supradozajului este vasodilatația periferică, trebuie să se administreze pacientului noradrenalină sau etilefrină. Trebuie monitorizată permanent funcția circulatorie a pacientului.

Dacă pacientul prezintă bradicardie care nu răspunde la tratament farmacologic, trebuie implantat pacemaker. Pentru tratamentul bronhospasmului, pacientului trebuie să i se administreze simpatomimetice (sub formă de aerosol sau intravenos, dacă se remarcă că aerosolul nu produce un efect adecvat) sau terapie cu teofilină administrată intravenos. Dacă pacientul are convulsii, poate fi administrat diazepam sub formă de injecție intravenoasă lentă.

Carvedilolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică. De aceea, nu poate fi eliminat prin dializă.

*Important!* În cazurile severe de supradozaj când pacientul este în șoc, tratamentul de susținere a funcțiilor vitale trebuie continuat o perioadă suficientă, având în vedere că eliminarea și redistribuirea carvedilolului este posibil să fie mai lentă decât în situații normale. Durata tratamentului depinde de gravitatea supradozajului; tratamentul de susținere trebuie continuat până la stabilizarea stării pacientului.

## 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 alfa<sub>1</sub> și determină blocarea sistemului renină angiotensină prin blocarea neselectivă a beta receptorilor. Activitatea reninei plasmatică este redusă și retenția de lichide este rară.

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

Carvedilolul este un compus racemic din doi stereoizomeri. S-a constatat că ambii enantiomeri au acțiune blocantă alfa-adrenergică pe modelele animale. Blocarea neselectivă a adrenoceptorilor beta<sub>1</sub> și beta<sub>2</sub> este atribuită în majoritate enantiomerului S(-).

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

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

În cazul tratamentelor prelungite la pacienții cu angină pectorală, s-a constatat că, carvedilolul are efect antiischemic și de ameliorare a durerii. Studiile hemodinamice au demonstrat că, carvedilolul reduce pre- și post-sarcina ventriculară. La pacienții cu disfuncție ventriculară stângă sau insuficiență cardiacă congestivă, carvedilolul a avut efect favorabil asupra hemodinamicii și fracției de ejeție și dimensiunilor ventriculului stâng.

Carvedilolul nu a avut efect negativ asupra profilului lipidelor serice sau electroliților. Procentul de HDL (lipoproteine cu densitate mare) și LDL (lipoproteine cu densitate mică) a rămas normal.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

*Descriere generală:* Biodisponibilitatea absolută după administrarea de carvedilol pe cale orală este de aproximativ 25%. Concentrația plasmatică maximă este atinsă la aproximativ o oră după administrare. Există o corelare lineară între doză și concentrația plasmatică. La pacienții cu hidroxilare lentă a debrisoquinei, concentrația plasmatică de carvedilol crește de până la 2 –3 ori comparativ cu cei care metabolizează rapid debrisoquina. Alimentele nu afectează biodisponibilitatea deși se prelungeste timpul până la realizarea concentrației plasmatiche maxime. Carvedilolul este un compus intens lipofil. Aproximativ 98% până la 99% din carvedilol se leagă de proteinele plasmatiche. Volumul său de distribuție este de aproximativ 2 l/kg. După administrare pe cale orală, efectul de primul pasaj hepatic este de aproximativ 60 –70%.

Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al carvedilolului variază de la 6 la 10 ore. Clearance-ul plasmatic este aproximativ 590 ml/min. Eliminarea se face, în principal, pe cale biliară. În principal carvedilolul se excretă pe cale fecală. O cantitate foarte mică se elimină pe cale renală sub formă de metaboliți.

Carvedilolul este intens metabolizat în diverși metaboliți, care se elimină în principal prin bilă. Carvedilolul este metabolizat la nivel hepatic în principal prin oxidarea inelului aromatic și glucuroconjugare. Demetilarea și hidroxilarea la nivelul inelului fenolic determină formarea a trei metaboliți activi cu efect vasodilatator. Acești trei metaboliți au un efect vasodilatator slab în comparație cu carvedilolul. Pe baza studiilor preclinice, metabolitul 4'-hidroxifenol are activitate beta-blocantă de 13 ori mai puternică decât carvedilolul. Totuși, concentrațiile metaboliților la om sunt de aproximativ 10 ori mai reduse decât acelea ale carvedilolului. Doi din metaboliții hidroxicarbazol ai carvedilolului sunt antioxidanți foarte puternici, cu o potență mai mare de 30 –80 de ori decât a carvedilolului.

*Proprietăți la pacienți.* Farmacocinetica carvedilolului este influențată de vârstă; concentrația plasmatică de carvedilol este cu aproximativ 50% mai mare la vârstnici comparativ cu cea de la subiecții tineri. Într-un studiu la pacienți cu ciroză hepatică, biodisponibilitatea carvedilolului a fost de patru ori mai mare, concentrația plasmatică maximă de cinci ori mai mare și volumul de distribuție de trei ori mai mare decât la subiecții sănătoși. La unii pacienți hipertensivi cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 20-30 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei <20 ml/min), s-a constatat o creștere a concentrației plasmatice de carvedilol de aproximativ 40 –55% comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Totuși a existat o mare variabilitate între rezultate.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Carvedilolul nu a fost teratogen la șobolan și iepure. Efecte embrio/fetotoxice au apărut la iepuri la concentrații ale dozelor care nu au produs toxicitate.

Testele standard *in vitro* și *in vivo* nu au evidențiat pentru carvedilol nici un potențial mutagen sau cancerigen relevant.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Ulei hidrogenat din semințe de bumbac  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Carvedilol Slavia 6,25 mg  
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 15 comprimate  
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 15 comprimate

Carvedilol Slavia 12,5 mg  
Carvedilol Slavia 25 mg  
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate  
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

S.C. Slavia Pharm S.R.L.  
B-dul Theodor Pallady nr. 44C  
Sector 3, București, România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11963/2019/01-02  
11964/2019/01-02  
11965/2019/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2019