

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Talliton 6,25 mg comprimate

Talliton 12,5 mg comprimate

Talliton 25 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Talliton 6,25 mg comprimate

Fiecare comprimat conține carvedilol 6,25 mg

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 50 mg și zahăr 12,50 mg.

Talliton 12,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține carvedilol 12,5 mg

Excipienți cu efect cunoscut: Sunset Yellow FCF (E110) 0,006 mg, lactoză monohidrat 50 mg și zahăr 12,50 mg.

Talliton 25 mg comprimate

Fiecare comprimat conține carvedilol 25 mg

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 50 mg și zahăr 12,50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Talliton 6,25 mg

Comprimate de culoare galben deschis, de formă ovală, având o linie mediană pe una dintre fețe și inscripționate cu E și 341 pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Talliton 12,5 mg

Comprimate de culoare portocalie deschis, rotunde, plate, având o linie mediană pe una dintre fețe și inscripționate cu E și 342 pe cealaltă față. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale

Talliton 25 mg

Comprimate de culoare albă, rotunde, plate, având o linie mediană pe una dintre fețe și inscripționate cu E și 343 pe cealaltă față. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

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

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

#### **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 treptat, 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*

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

#### **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. Ulterior, tratamentul se continuă cu doza de 25 mg de două ori pe zi, care este doza zilnică maximă recomandată.

##### *Copii și adolescenți*

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

#### **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 înaintea 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/ afectarea 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 vasodilatației.

Agravarea temporară a insuficienței cardiace, vasodilatației 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 vasodilatației nu au fost stabilizate.

Dacă tratamentul cu carvedilol este întrerupt pentru o perioadă mai lungă de 2 săptămâni, el trebuie reinițiat 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*

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

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

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

#### Mod de administrare

##### Administrare orală

Comprimatele trebuie administrate cu suficient 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 substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență cardiacă decompensată/instabilă.
- Bronhopneumopatie cronică obstructivă cu obstrucție bronșică (vezi pct. 4.4).

- Disfuncție hepatică semnificativă clinic.
- Antecedente de bronhospasm sau astm bronșic.
- Bloc atrioventricular grad doi sau trei (în lipsa unui pacemaker permanent).
- Bradicardie severă (<50 bătăi pe minut).
- Șoc cardiogen.
- Sindromul sinusului bolnav (inclusiv bloc sino-atrial).
- Hipotensiune arterială severă (presiune arterială sistolică <85 mm Hg).
- Angină Prinzmetal.
- Feocromocitom netratat.
- Acidoză metabolică.
- Boli arteriale periferice severe.
- Tratament intravenos concomitent cu verapamil sau diltiazem (vezi pct. 4.5.)

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

##### *Insuficiență cardiacă cronică*

La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, în timpul creșterii dozelor de carvedilol poate să apară agravarea insuficienței cardiace sau retenția de lichide. De aceea acești pacienți trebuie să fie monitorizați 2-3 ore după inițierea terapiei și de fiecare dată când se crește doza de carvedilol. Dacă apar astfel de simptome, doza de diuretic trebuie crescută în timp ce doza de carvedilol trebuie menținută la fel până la stabilizarea stării clinice. Funcția renală trebuie, de asemenea, să fie controlată înainte de creșterea dozei de medicament.

În unele cazuri, poate fi necesară scăderea dozei de carvedilol sau întreruperea temporară a tratamentului. Astfel de episoade nu exclud creșterea ulterioară cu succes a dozei de carvedilol. Carvedilolul trebuie utilizat cu prudență în asociere cu glicozidele digitale, deoarece ambele medicamente prelungesc timpul de conducere atrioventriculară.

##### *Disfuncție ventriculară stângă în urma unui infarct miocardic acut*

Înainte de inițierea tratamentului cu carvedilol, pacientul trebuie să fie stabil din punct de vedere clinic, și să fi primit un inhibitor al ECA cu cel puțin 48 de ore înainte și doza inhibitorului ECA să fi fost stabilă pentru cel puțin ultimele 24 de ore.

##### *Boală pulmonară obstructivă cronică*

Carvedilolul trebuie utilizat cu prudență în cazul pacienților cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) cu componentă bronhospastică, care nu sunt tratați cu medicație pe cale orală sau inhalatorie, și numai dacă beneficiul terapeutic depășește riscul potențial.

La pacienții cu tendință la bronhospasm, poate să apară detresă respiratorie ca rezultat al creșterii rezistenței la nivelul căilor respiratorii superioare. Pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție la inițierea terapiei și creșterea treptată a dozelor, iar doza de carvedilol trebuie redusă în cazul apariției simptomelor de bronhospasm pe parcursul tratamentului.

##### *Tulburări ale conducerii (AV)*

Carvedilolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu conducerea AV încetinită, în mod special cu bloc AV de gradul 1.

##### *Bradicardie*

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

##### *Reacții bronhospasmatice*

La pacienții cu tendință de bronhospasm pot să apară tulburări respiratorii ca urmare a creșterii rezistenței în căile respiratorii.

##### *Utilizarea concomitentă de glicozide cardiotonice*

Carvedilolul trebuie folosit cu precauție în asociere cu glicozizi digitalici datorită efectelor sinergice ale medicamentelor cu posibilitatea să încetinească conducerea AV (vezi pct. 4.5).

#### *Utilizarea concomitentă de blocante ale canalelor de calciu*

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

#### *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 cu privire la administrarea sa la acești pacienți. Totuși, trebuie să se acorde atenție în administrarea de carvedilol pacienților suspecți de a avea angină Prinzmetal.

#### *Boală vasculară periferică*

Carvedilolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală vasculară periferică deoarece beta-blocantele pot induce sau agrava simptomatologia unei insuficiențe arteriale.

#### *Sindromul Raynaud*

Carvedilolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu tulburări ale circulației sanguine periferice (de ex. sindrom Raynaud) deoarece pot exista exacerbări ale simptomelor.

#### *Diabet zaharat*

Carvedilolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu *diabet zaharat* deoarece medicamentul poate masca sau atenua simptomele precoce ale hipoglicemiei acute. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și diabet zaharat, utilizarea carvedilolului poate fi asociată cu agravarea controlului glicemiei. De aceea, este necesară monitorizarea periodică la pacienții cu diabet zaharat a glicemiei când se inițiază 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 utilizarea carvedilolului în feocromocitom. Se impune prudență în cazul administrării carvedilolului în cazul suspiciunii feocromocitomu.

#### *Tireotxicoză*

Carvedilolul poate masca simptomele de tireotxicoză.

#### *Miastenia gravis*

Carvedilolul poate accentua simptomele *miasteniei gravis*.

#### *Psoriazis*

Pacienții cu antecedente de psoriazis asociate cu terapie cu beta-blocante trebuie să utilizeze carvedilol numai după evaluarea raportului beneficiu-risc.

#### *Anestezie și intervenții chirurgicale majore*

În cazul pacienților supuși intervențiilor chirurgicale cu anestezie generală, se recomandă precauție din cauza efectelor inotrop negative sinergice ale carvedilolului și medicamentelor 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*

Tratamentul cu carvedilol nu trebuie întrerupt brusc, în special, la pacienții cu boală coronariană ischemică. Întreruperea tratamentului cu carvedilol trebuie să se facă treptat (pe o perioadă de două săptămâni). Au fost raportate la pacienții cu angină pectorală cazuri de exacerbări severe ale anginei și apariția infarctului miocardic și aritmii ventriculare, precum și agravarea simptomelor la pacienții cu tireotxicoză ca urmare a întreruperii bruște a tratamentului cu beta-blocant. Dacă angina pectorală se

agravează, este recomandată administrarea carvedilolului 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 antecedente 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 să țină cont de o posibilă reducere a fluxului lacrimal.

#### *Funcția renală:*

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

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

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

Talliton 12,5 mg conține Sunset Yellow (E 110). Poate provoca reacții alergice.

## **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*

Carvedilolul este un substrat precum și un inhibitor al glicoproteinei P. Prin urmare, biodisponibilitatea medicamentelor transportate de către glicoproteina P poate fi crescută în cazul administrării concomitente de carvedilol. În plus biodisponibilitatea carvedilolului poate fi modificată de către inductori sau inhibitori ai glicoproteinei P.

Inhibitorii precum și inductorii enzimatici ai CYP 2D6 și CYP2C9 pot modifica stereoselectiv metabolizarea carvedilolului, ducând la concentrații plasmatice crescute sau scăzute a formei R și S a carvedilolului. Mai jos, sunt prezentate unele exemple observate la pacienți sau subiecți sănătoși, dar lista nu este completă.

*Digoxină:* Concentrațiile plasmatice ale digoxinei pot fi crescute cu aproximativ 15% când digoxina și carvedilolul sunt administrate concomitent. 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 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

*Ciclosporină:* Două studii realizate la pacienți cu transplant renal și cardiac tratați cu ciclosporină pe cale orală au arătat o creștere a concentrației plasmatice de ciclosporină după inițierea tratamentului cu carvedilol. La aproximativ 30% din pacienți, a fost necesară reducerea dozei de ciclosporină pentru a menține concentrația terapeutică de ciclosporină, în timp ce la ceilalți pacienți nu a fost necesară o ajustare a dozei. Pentru a menține nivelurile terapeutice ale ciclosporinei este necesară o reducere în medie cu 10-20% a dozei de ciclosporină. Prin urmare, datorită variațiilor mari posibile ale concentrației plasmatice ale ciclosporinei se recomandă monitorizarea atentă a concentrației plasmatice de ciclosporină după inițierea tratamentului cu carvedilol, și, dacă este necesar, ajustarea dozelor.

*Rifampicină:* Într-un studiu realizat la 12 subiecți sănătoși, administrarea rifampicinei a scăzut concentrația plasmatică a carvedilolului cu până la 70% probabil prin inducerea glicoproteinei P determinând o scădere a absorbției intestinale a carvedilolului.

*Amiodaronă:* La pacienții cu insuficiență cardiacă, amiodarona a scăzut clearance-ul S-carvedilolului probabil prin inhibarea CYP2C9. Concentrația plasmatică medie a R-carvedilolului nu a fost alterată. În consecință, există un risc potențial de acțiune beta-blocantă crescută determinată de creșterea concentrației plasmatice a S-carvedilolului.

*Fluoxetină:*

În cadrul unui studiu randomizat, încrucișat realizat la 10 pacienți cu insuficiență cardiacă, administrarea concomitentă de fluoxetină (inhibitor al CYP2D6), a determinat inhibiția stereoselectivă a metabolizării carvedilolului cu o creștere de 77% a valorii medii a ASC a enantiomerului R+. Cu toate acestea, nu s-au observat diferențe în ceea ce privește evenimentele adverse, tensiunea arterială sau frecvența cardiacă între grupele de tratament.

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

Interacțiuni farmacodinamice

*Insulină sau antidiabetice orale:* Medicamentele cu acțiune beta-blocantă pot intensifica efectul de reducere a glicemiei al insulinei și antidiabeticelor orale. Simptomele hipoglicemiei pot fi mascate sau atenuate (în special tahicardia). De aceea, la pacienții tratați cu insulină și antidiabetice orale se recomandă monitorizarea regulată a glicemiei (vezi pct. 4.4).

*Agenți de depleție ai catecolaminelor:* Pacienții care utilizează atât un medicament cu proprietăți beta-blocante cât și un medicament care poate produce depleția catecolaminelor (de exemplu: rezerpina sau inhibitori ai monoaminoxidazelor) trebuie urmăriți atent pentru semne de hipotensiune arterială și/sau bradicardie severă.

*Verapamil, diltiazem, amiodaronă sau alte antiaritmice:* Aceste medicamente, în asociere cu carvedilolul, pot crește riscul tulburărilor de conducere atrio-ventriculară (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare). S-au observat cazuri de bradicardie severă sau blocaj cardiac în cazul administrării concomitente de carvedilol și 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 concomitent cu clonidină. Administrarea concomitentă de clonidină și medicamente cu proprietăți beta-blocante poate potența efectele de scădere a tensiunii arteriale și a ritmului cardiac. În cazul finalizării unui tratament cu medicamente cu proprietăți beta-blocante și clonidină, trebuie oprită mai întâi administrarea de beta-blocante. Tratamentul cu clonidină poate fi întrerupt câteva zile mai târziu prin reducerea treptată a dozei.

*Blocante ale canalelor de calciu* (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare). Au fost raportate cazuri izolate de tulburări de conducere (rar cu afectare hemodinamică) la administrarea concomitentă de carvedilol și diltiazem. Similar altor medicamente cu proprietăți beta-blocante, este necesară monitorizarea atentă a ECG și a tensiunii arteriale în cazul administrării concomitente de carvedilol și blocante ale canalelor de calciu de tipul verapamilului și diltiazemului.

*Antimalarice:* antimalaricele cresc riscul de bradicardie.

*Simpatomimetice:* Carvedilolul poate potența sau reduce efectul presor al adrenalinei (epinefrinei). Tratamentul îndelungat cu beta-blocante poate diminua efectul adrenalinei folosit în terapia de desensibilizare (vezi pct. 4.4).

*Bronhodilatatoarele beta-agoniste:* Beta-blocantele cardio-neselective se opun efectului bronhodilatator al medicamentelor bronhodilatatoare beta-agoniste. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților.

*Antihipertensive:* Similar altor medicamente cu acțiune beta-blocantă, carvedilolul poate potența efectul altor medicamente administrate concomitent cu activitate antihipertensivă (de ex. Antagoniști ai receptorilor alfa1) sau cu activitate hipotensivă ca parte a profilului lor de reacții adverse.

*Medicamente anestezice:* în timpul anesteziei se recomandă monitorizare atentă a semnelor vitale datorită efectelor sinergice inotrop negative și hipotensoare ale carvedilolului și a medicamentelor anestezice (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

*Antiinflamatoare nesteroidiene :* Utilizarea concomitentă a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și blocante beta-adrenergice, poate avea ca rezultat o creștere a tensiunii arteriale și control scăzut al tensiunii arteriale.

*Inhibitori ai enzimei de conversie, diuretici, 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 o experiență în ceea ce privește administrarea de carvedilol femeilor gravide. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor asupra sarcinii, dezvoltarea embrionului/fetusului sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Potențialul risc pentru oameni nu este cunoscut.

Carvedilolul nu trebuie utilizat în sarcină decât dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial. Blocantele beta-adrenergice scad perfuzia placentară, având ca rezultat deces intrauterin al fătului sau naștere imatură și prematură. În plus, la făt și nou născut pot să apară reacții adverse (în special hipoglicemie și bradicardie). Riscul complicațiilor cardiace și pulmonare crește în timpul nașterii și postpartum. Studiile efectuate la animale nu au evidențiat vreun efect teratogenic pentru carvedilol (vezi pct 5.3).

##### **Alăptarea**

Conform studiilor la animale carvedilolul și metaboliții acestuia se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă carvedilolul se excretă în laptele uman. Alăptarea nu este recomandată pe perioada administrării de carvedilol.

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

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

Datorită răspunsului terapeutic individual variabil (de ex. amețelă, oboseală), capacitatea de a conduce vehicule, de a folosi utilaje sau de a lucra în condiții de risc poate fi afectată. Acestea se manifestă în special la inițierea tratamentului, la creșterea dozelor, la schimbarea medicației sau în asociere cu alcoolul etilic.

#### **4.8 Reacții adverse**

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

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

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

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

#### *Tulburări oculare*

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

#### *Tulburări cardiace*

- Foarte frecvente: insuficiență cardiacă
- Frecvente: bradicardie, edem (incluzând edem generalizat, periferic și edeme genitale, edeme ale membrelor inferioare), hipervolemie, retenție hidrică.
- Mai puțin frecvente: bloc atrioventricular, angină pectorală.

#### *Tulburări vasculare*

- Foarte frecvente: hipotensiune arterială.
- Frecvente: hipotensiune arterială ortostatică, tulburări ale circulației periferice (extremități reci, boală vasculară periferică, exacerbarea claudicației intermitente și fenomene Raynaud).

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

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

#### *Tulburări gastro-intestinale*

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

- Foarte rare: reacții adverse cutanate severe (de ex. eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică).

#### *Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

- Frecvente: dureri la nivelul extremităților.

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

- Frecvente: insuficiență renală și anomalii ale funcției renale la pacienții cu boală vasculară generalizată și/sau insuficiență renală subiacentă, tulburări la micțiune.
- Foarte rare: incontinență urinară la femei.

#### *Tulburări ale aparatului genital și sânului*

- Mai puțin frecvente: disfuncție erectilă.

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

- Foarte frecvente: astenie (fatigabilitate).
- Frecvente: dureri.

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

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

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

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

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

Carvedilolul poate determina incontinență urinară la femei, care se rezolvă la întreruperea tratamentului.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

#### *Simptome și semne*

În caz de supradozaj pot să apară hipotensiune arterială severă, bradicardie, insuficiență cardiacă, șoc cardiogen și stop cardiac. Pot fi de asemenea tulburări respiratorii, bronhospasm, vărsături, reducerea 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.

Pentru tratarea bradicardiei excesive poate fi administrată atropină, iar pentru a susține funcția ventriculară se recomandă administrarea glucagonului sau a simpatomimeticelelor (dobutamină,

izoprenalină). Dacă este necesară obținerea unui efect inotrop pozitiv, trebuie avută în vedere administrarea unui inhibitor al fosfodiesterazei (PDE). În cazul în care profilul intoxicației este dominat de vasodilatație periferică, trebuie administrată noradrenalina sau norepinefrina, monitorizând continuu condițiile circulatorii. În cazul în care bradicardia este rezistentă la medicație, este necesară implantarea unui pacemaker.

Bronhospasmul poate fi tratat administrând beta-simpatomimetice (administrați ca aerosoli sau pe cale intravenoasă) sau se poate administra aminofilină i.v. în injecție sau perfuzie lentă. Dacă pacientul are convulsii, este recomandată administrarea de diazepam sau clonazepam sub formă de perfuzie i.v. lentă.

În cazurile severe de supradozaj când pacientul este în șoc, tratamentul de susținere descris trebuie continuat o perioadă de timp suficientă, de exemplu până la stabilizarea stării pacientului, având în vedere că este de așteptat ca timpul de înjumătățire la eliminare și redistribuirea carvedilolului din compartimentele profunde să fie prelungite.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente  $\alpha$ ,  $\beta$ -blocante, codul ATC: C07AG02.

Carvedilolul este un beta blocant vasodilatator neselectiv. Prezintă proprietăți antioxidante și antiproliferative.

Substanța activă, carvedilolul, este o mixtură racemică; enantiomerii au efecte și metabolizări diferite. Enantiomerul S(-) are acțiune de blocare a activității alfa<sub>1</sub>- și beta-adrenoreceptorilor, iar enantiomerul R(+) prezintă numai o acțiune de blocare a activității alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptorilor. Prin blocarea neselectivă a beta-receptorilor, carvedilolul scade TA, ritmul cardiac și volumul bătaie. Carvedilolul reduce presiunea în artera pulmonară și presiunea în atriul drept. Prin blocarea alfa<sub>1</sub> – 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 ejeecție ventriculară stângă și ameliorează simptomatologia. Efecte similare au fost observate și la pacienții cu disfuncție de ventricul stâng. Carvedilolul nu prezintă efecte simpatomimetice intrinseci și, similar cu propranololul, exercită proprietăți de stabilizare ale membranei.

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

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

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Absorbție*

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

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

#### *Distribuție*

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

#### *Metabolizare*

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

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

Conform studiilor preclinice, metabolitul 4-hidroxifenolic are o activitate blocantă beta-adrenergică de aproximativ 13 ori mai mare decât cea a carvedilolului. În comparație cu carvedilolul, cei trei metaboliți activi exercită o activitate vasodilatatoare slabă. La om, concentrația lor este de 10 ori mai scăzută decât cea a substanței inițiale. Doi dintre metaboliții 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, carvedilolul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică clinic manifestă (vezi pct. 4.3 Contraindicații).

##### *Administrare 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 nicio diferență între profilul reacțiilor adverse la acest grup comparativ cu pacienții mai tineri. Un alt studiu care a implicat pacienți vârstnici cu boală coronariană nu a arătat nicio diferență între reacțiile adverse raportate față de cele care au fost raportate la pacienții mai tineri.

##### *Copii și adolescenți*

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

##### *Pacienți cu diabet zaharat*

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

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

##### *Insuficiență cardiacă*

Într-un studiu la 24 de pacienți cu insuficiență cardiacă, clearance-ul R-și S-carvedilolului 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 la șobolan și șoarece 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 potențialul 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 fetoșilor 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 șobolan și iepure 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

Talliton 6,25 mg

Quinoline Yellow (E 104)

Stearat de magneziu

Povidonă K 25

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Zahăr

Lactoză monohidrat

Crosopovidonă

Talliton 12,5 mg

Sunset Yellow (E 110)

Stearat de magneziu

Povidonă K 25

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Zahăr

Lactoză monohidrat

Crosopovidonă

Talliton 25 mg

Stearat de magneziu

Povidonă K 25

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Zahăr

Lactoză monohidrat

Crosopovidonă

### 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.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

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

Cutie cu 4 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 15 comprimate

Cutie cu 2 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 15 comprimate

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

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

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

Egis Pharmaceuticals PLC

Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta, Ungaria

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Talliton 6,25 mg : 6237/2014/01-02

Talliton 12,5 mg : 6238/2014/01-02

Talliton 25 mg : 6239/2014/01-02

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației - Martie 2014

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie, 2023