

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARVEDILOLO HEXAL 6,25 mg compresse

CARVEDILOLO HEXAL 25 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 6,25 mg di carvedilolo

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 58,71 mg di lattosio (come monoidrato)

Ogni compressa contiene 25 mg di carvedilolo

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 105,93 mg di lattosio (come monoidrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse:

6,25 mg:

compressa gialla, rotonda, convessa, divisibile, con codice C2 su un lato.

25 mg:

compressa bianca, rotonda, convessa, divisibile, con codice C4 su un lato.

La linea d'incisione serve per agevolare la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Ipertensione essenziale
- Angina pectoris cronica stabile
- Trattamento aggiuntivo dell'insufficienza cardiaca cronica stabile da moderata a grave in combinazione con terapia standard (come ACE inibitori e diuretici con o senza digitalici).

Nota (se usato per trattare l'insufficienza cardiaca cronica):

La terapia con carvedilolo può essere iniziata solo se il paziente è stato stabilizzato con la terapia convenzionale di base per l'insufficienza cardiaca, cioè la dose della terapia standard corrente deve essere stata stabile per almeno quattro settimane prima di iniziare il trattamento con carvedilolo.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Carvedilolo Hexal è disponibile in 2 dosaggi: 6,25 mg e 25 mg.

##### *Ipertensione*

Per il trattamento dell'ipertensione, il carvedilolo può essere usato da solo o in associazione con altri antiipertensivi, specialmente con i diuretici tiazidici. Si consiglia l'assunzione di una singola dose

giornaliera, tuttavia la singola dose massima raccomandata è di 25 mg e la massima dose giornaliera raccomandata è di 50 mg.

Adulti: il dosaggio consigliato per l'inizio della terapia è di 12,5 mg una volta al giorno per i primi due giorni. Successivamente, il dosaggio raccomandato è di 25 mg una volta al giorno. Se necessario, il dosaggio può essere gradualmente aumentato ad intervalli non inferiori alle due settimane.

Anziani: la dose raccomandata per l'inizio della terapia è di 12,5 mg una volta al giorno; tale dosaggio può, anche, essere sufficiente per un trattamento continuo. Tuttavia, se la risposta dovesse essere inadeguata, il dosaggio potrà essere aumentato ad intervalli non inferiori alle due settimane.

### ***Angina pectoris cronica stabile***

Il carvedilolo è indicato per il trattamento dell'angina stabile cronica, dell'ischemia miocardica silente, dell'angina instabile e della disfunzione ventricolare sinistra associata a cardiopatia ischemica. Si raccomanda un regime di due volte al giorno.

Adulti: il dosaggio raccomandato per l'inizio della terapia è di 12,5 mg due volte al giorno per i primi due giorni. Successivamente, il dosaggio consigliato è di 25 mg due volte al giorno. Se necessario, la dose può essere aumentata gradualmente ad intervalli non inferiori alle due settimane. La dose massima giornaliera consigliata è di 100 mg da assumersi in due dosi da 50 mg ciascuna due volte al giorno.

Anziani: il dosaggio raccomandato per l'inizio della terapia è di 12,5 mg due volte al giorno per i primi due giorni. Successivamente, il dosaggio consigliato è di 25 mg due volte al giorno, che è la dose massima giornaliera consigliata.

### ***Insufficienza cardiaca***

Il carvedilolo può essere somministrato con la terapia farmacologica convenzionale, che include diuretici, ACE-inibitori/AIIRA, digitale e/o vasodilatatori. Il paziente deve essere clinicamente stabile (nessuna variazione di classe NYHA, nessun ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca) e la terapia di base deve essere stata stabilizzata da almeno 4 settimane prima del trattamento. Inoltre il paziente deve avere un volume d'eiezione ridotto del ventricolo sinistro e una frequenza cardiaca > 50 bpm e una pressione sistolica del sangue > 85 mm Hg (vedere paragrafo 4.3).

Il dosaggio deve essere personalizzato. Il trattamento deve sempre iniziare con l'assunzione di una dose bassa (3,125 mg due volte al giorno).

Il dosaggio adeguato viene determinato aumentando gradualmente la dose e monitorando attentamente le condizioni del paziente.

Il dosaggio di diuretici, ACE-inibitori/AIIRA, digitale e/o vasodilatatori deve essere definito prima di iniziare il trattamento con carvedilolo.

La dose iniziale è di 3,125 mg due volte al giorno per due settimane. Se tale dosaggio è ben tollerato, la posologia può essere, successivamente, aumentata, ad intervalli non inferiori alle due settimane, e portata, prima a 6,25 mg due volte al giorno, successivamente a 12,5 mg due volte al giorno ed infine a 25 mg due volte al giorno. Si raccomanda di aumentare la dose fino ad arrivare a quella più alta tollerata dal paziente.

La dose massima raccomandata è di 25 mg due volte al giorno in pazienti con peso corporeo inferiore a 85 kg e di 50 mg due volte al giorno in pazienti con peso corporeo di 85 kg o superiore. Un ulteriore aumento della dose a 50 mg due volte al giorno deve essere effettuato attentamente sotto stretta sorveglianza medica del paziente.

Un peggioramento temporaneo dei sintomi dell'insufficienza cardiaca può manifestarsi all'inizio del trattamento o a causa di un aumento della dose, specialmente in pazienti con insufficienza cardiaca grave e/o trattati con alte dosi di diuretici. Ciò non richiede solitamente l'interruzione del trattamento, ma la dose non deve essere aumentata. Il paziente deve essere monitorato da un medico/cardiologo per le due ore successive

all'inizio del trattamento o all'aumento della dose. Deve essere effettuata una visita medica prima di ogni incremento di dosaggio in modo da riconoscere qualsiasi sintomo potenziale di un peggioramento dell'insufficienza cardiaca o sintomi dovuti all'eccessiva vasodilatazione (ad esempio funzione renale, peso corporeo, pressione sanguigna, frequenza e ritmo cardiaco). Il peggioramento dell'insufficienza cardiaca o la ritenzione di liquidi vanno trattati incrementando la dose del diuretico e la dose di carvedilolo non deve essere aumentata fintanto che il paziente non sia stabilizzato. Se compare bradicardia o in caso di allungamento della conduzione atrioventricolare, deve prima essere monitorato il livello di digossina. Occasionalmente può essere necessario ridurre la dose di carvedilolo o interrompere temporaneamente il trattamento, completamente. Anche in questi casi è spesso possibile continuare la titolazione del dosaggio di Carvedilolo con successo.

Si deve tenere sotto controllo regolarmente durante la titolazione del dosaggio, la funzionalità renale, i trombociti e il glucosio (in caso di NIDDM e/o IDDM). Tuttavia dopo la titolazione della dose, la frequenza dei controlli può essere ridotta.

Nell'eventualità in cui il trattamento con il carvedilolo venga interrotto per più di una settimana, la terapia dovrà essere nuovamente iniziata con l'assunzione di 3,125 mg due volte al giorno e, la posologia dovrà essere aumentata gradualmente tenendo conto delle precedenti raccomandazioni. Nell'eventualità in cui il trattamento con carvedilolo venga interrotto per più di due settimane, la terapia dovrà essere ripresa con 3.125 mg due volte al giorno per due settimane e – come indicato sopra- dovrà essere eseguito ancora una volta un aggiustamento della dose individuale graduale.

#### ***Dosaggio in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e insufficienza renale***

Il dosaggio deve essere determinato, individualmente, per ciascun paziente, sebbene, in accordo con quelli che sono i parametri farmacocinetici, non vi è alcuna evidenza in merito alla necessità di procedere ad un aggiustamento della dose in pazienti con diversi gradi di disturbi renali (inclusa l'insufficienza renale)

#### ***Compromissione epatica***

Può rendersi necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica moderata. Carvedilolo è controindicato nei pazienti con compromissione epatica clinicamente manifesta. (vedere sezioni 4.3 e 5.2)

#### ***Popolazione pediatrica***

La sicurezza di carvedilolo nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita. Pertanto, carvedilolo non è raccomandato per l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni (vedere anche paragrafo 5.2).

#### ***Anziani***

I pazienti anziani devono essere monitorati molto attentamente in quanto possono essere più sensibili agli effetti del carvedilolo.

Come per gli altri beta-bloccanti e soprattutto nei pazienti affetti da patologia coronarica, la sospensione della terapia deve avvenire in maniera graduale (vedere paragrafo 4.4)

#### ***- Con ipertensione essenziale***

All'inizio del trattamento, una dose di 12.5 mg di carvedilolo al giorno è raccomandata anche nei pazienti anziani.

Usando questo dosaggio è stato possibile ottenere un'adeguata riduzione della pressione sanguigna anche durante il trattamento a lungo termine, di alcuni pazienti. Se la risposta è inadeguata, la dose può essere aumentata ad intervalli di almeno 14 giorni alla massima dose (dose singola di 25 mg o dose massima giornaliera di 50 mg di carvedilolo)

#### ***- con angina pectoris cronica stabile***

Nei pazienti anziani non deve essere superata la dose di 25 mg di carvedilolo due volte al giorno.

## Modo di somministrazione

Si raccomanda di assumere carvedilolo ai pasti in modo che sia assorbito più lentamente (riducendo potenzialmente gli effetti ortostatici). Il trattamento con carvedilolo viene generalmente dato come terapia a lungo termine e non deve - se possibile - essere interrotto bruscamente, ma semmai ridotto gradualmente nell'arco di una-due settimane.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a carvedilolo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza cardiaca instabile/scompensata, insufficienza cardiaca appartenente alla classe IV NYHA della classificazione delle insufficienze cardiache che prevede un trattamento inotropico per via endovenosa.
- Asma bronchiale o altre patologie respiratorie con componente broncospastica (esempio la malattia polmonare ostruttiva cronica)
- Embolia polmonare acuta
- Alterazioni della funzionalità epatica clinicamente manifeste
- Angina di Prinzmetal
- Blocco atrio-ventricolare di 2° e di 3° grado (a meno che non vi sia un pacemaker permanente).
- Bradicardia di grado severo (<50 bpm).
- Sindrome del nodo seno-atriale (compresi blocchi seno-atriali).
- Shock cardiogeno.
- Ipotensione di grado severo (pressione sistolica inferiore a 85 mmHg).
- Acidosi metabolica.
- Cuore polmonare
- Feocromocitoma non trattato
- Trattamento concomitante con verapamil, diltiazem o altri medicinali antiaritmici per via endovenosa (vedere paragrafo 4.5).
- Trattamento concomitante con inibitori della MAO (eccetto per inibitori della MAO-B) (vedere paragrafo 4.5)
- Allattamento

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Ipertensione

In caso di ipertensione essenziale, carvedilolo può essere utilizzato da solo o con altri agenti antiipertensivi, in particolare in combinazione con diuretici tiazidici. Se il paziente è stato (pre) trattato con diuretici, si raccomanda di interrompere, dove possibile, questo trattamento poco prima dell'inizio della terapia con carvedilolo così da evitare un potenziale eccessivo calo della pressione sanguigna.

Poiché l'esperienza clinica disponibile è insufficiente, carvedilolo non deve essere usato in caso di ipertensione labile o secondaria, modello completo di blocco cardiaco di branca, predisposizione a cadute pressorie collegate a cambiamenti posturali (ortostasi), patologie infiammatorie acute del cuore, cambiamenti emodinamicamente rilevanti delle valvole cardiache o del tratto di efflusso cardiaco, fasi finali di patologie a carico della circolazione arteriosa periferica., così come la terapia concomitante con antagonisti del recettore  $\alpha_1$  adrenergico o agonisti del recettore  $\alpha_2$  adrenergico.

Se, in casi straordinari e giustificati, carvedilolo e clonidina sono co-somministrati, la clonidina può essere gradualmente ridotta solo se il trattamento con carvedilolo è stato interrotto qualche giorno prima.

## **Insufficienza cardiaca congestizia cronica**

In generale, carvedilolo deve essere sempre usato in aggiunta alla terapia standard per l'insufficienza cronica, che consiste nella somministrazione di diuretici, digitalici, ACE inibitori e/o altri vasodilatatori. La terapia con carvedilolo può essere iniziata solo se il paziente è stato stabilizzato con la terapia base convenzionale per l'insufficienza cardiaca, ossia la dose della terapia standard in uso deve essere stabile per almeno quattro settimane prima di iniziare il trattamento con carvedilolo.

Può verificarsi un aumento della caduta pressoria dopo la prima dose di carvedilolo così come dopo un aumento della dose ed in particolare in pazienti con insufficienza cardiaca grave (NYHA>III), carenza di sali e/o fluidi (ad es. in caso di terapia con diuretici ad alta dose), ma anche nei soggetti anziani ( $\geq 70$  anni) o in pazienti con pressione arteriosa basale bassa (ad es. sistolica  $< 100$  mmHg). Pertanto questi pazienti devono essere monitorati da un medico per le due ore successive circa dall'assunzione della prima dose di carvedilolo così come dopo un aumento della dose in modo da evitare qualsiasi evento incontrollato causato da una reazione ipotensiva. I pazienti con insufficienza cardiaca (congestizia) possono presentare un peggioramento dell'insufficienza cardiaca o ritenzione di liquidi durante la fase di titolazione della dose di carvedilolo. Se si verificano questi sintomi, deve essere aumentata la dose del diuretico senza aumentare ulteriormente la dose del carvedilolo fino alla stabilizzazione clinica. In alcuni casi tuttavia può essere necessario ridurre la dose di carvedilolo o, in casi rari, interrompere il trattamento.

Questi episodi non precludono una successiva titolazione efficace di carvedilolo. Carvedilolo deve essere usato con cautela nei pazienti con blocco AV di primo grado, a causa degli eventi avversi a carico della conduzione Atrio-ventricolare (AV).

È consigliata estrema cautela in caso di co-somministrazione di carvedilolo e glicosidi cardiaci, poiché entrambi rallentano la conduzione AV (vedere paragrafo 4.5).

## **Funzione renale in caso di insufficienza cardiaca congestizia**

Durante la terapia con carvedilolo nei pazienti con insufficienza cardiaca con bassa pressione del sangue (sistolica BP  $< 100$  mm Hg), che soffrono anche di cardiopatia ischemica e aterosclerosi generalizzata, malattie vascolari diffuse o malattie renali può verificarsi deterioramento della funzione renale, che di solito è reversibile. Per questo motivo la funzione renale dei pazienti che presentano questi fattori di rischio deve essere attentamente monitorata mentre la terapia con carvedilolo viene aggiustata. Se la funzionalità renale peggiora, la dose di carvedilolo deve essere ridotta o se necessario, deve essere interrotto il trattamento.

## **Disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico acuto**

Prima di iniziare il trattamento con carvedilolo, il paziente deve essere clinicamente stabile e deve aver ricevuto un ACE-inibitore almeno nelle ultime 48 ore, e la dose di ACE-inibitore deve essere stabile almeno nelle ultime 24 ore.

Alla luce della limitata esperienza clinica disponibile nell'uso di carvedilolo nei pazienti con angina instabile, è assolutamente necessario usare cautela in presenza di questi sintomi.

## **Broncopneumopatia cronica ostruttiva**

I pazienti soggetti a broncospasmo possono sviluppare difficoltà respiratorie a causa di un potenziale aumento della resistenza delle vie aeree. I pazienti con patologie respiratorie con componente broncospastica non devono pertanto essere trattati con carvedilolo (vedere paragrafo 4.3)

## **Diabete**

Carvedilolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con diabete mellito, in quanto i segni e sintomi iniziali di un'ipoglicemia acuta possono venire mascherati o attenuati. Pertanto la concentrazione di glucosio nel sangue deve essere controllata regolarmente in questi pazienti all'inizio del trattamento o al cambiamento della dose. La terapia ipoglicemica potrebbe dover essere aggiustata di conseguenza.

Allo stesso modo il rigido digiuno richiede un attento monitoraggio medico della glicemia (vedere paragrafo 4.5)

I beta bloccanti possono aumentare l'insulina resistenza e mascherare i sintomi dell'ipoglicemia. D'altro canto, numerosi studi hanno dimostrato che i vasodilatatori  $\beta$ -bloccanti, come carvedilolo hanno un impatto favorevole sui profili di glucosio e dei lipidi.

### **Vasculopatia periferica e sindrome di Raynaud**

Carvedilolo deve essere impiegato con cautela in pazienti con vasculopatia periferica (come sindrome di Raynaud) poiché i beta-bloccanti possono precipitare o aggravare i sintomi di un'insufficienza arteriosa.

### **Ipertiroidismo**

Carvedilolo può mascherare i sintomi dell'ipertiroidismo. .

### **Anestesia e chirurgia maggiore**

Si deve usare cautela in pazienti sottoposti a chirurgia generale, a causa degli effetti cumulativi degli effetti inotropi avversi dei medicinali anestetici e carvedilolo. I beta-bloccanti riducono il rischio di aritmie durante l'anestesia, ma il rischio di ipotensione è parimenti aumentato. Si deve quindi usare cautela con l'uso di alcuni medicinali anestetici. Nuovi studi suggeriscono comunque un beneficio dei betabloccanti nel prevenire la patologia cardiaca perioperatoria e la riduzione dell'incidenza di complicazioni cardiovascolari.

### **Bradycardia**

Carvedilolo può indurre bradicardia. Il dosaggio di carvedilolo deve essere ridotto qualora la frequenza del polso del paziente scenda al di sotto di 55 battiti per minuto.

### **Ipersensibilità**

Carvedilolo deve essere somministrato con cautela ai pazienti con precedenti per gravi reazioni di ipersensibilità ed ai pazienti sottoposti a terapia di desensibilizzazione in quanto i beta-bloccanti possono aumentare sia la sensibilità agli allergeni sia la gravità di una reazione anafilattica.

### **Gravi reazioni cutanee**

Sono stati riportati casi molto rari di gravi reazioni cutanee come l'epidermolisi necrotica (TEN) e la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) durante il trattamento con carvedilolo (vedere paragrafo 4.8) Carvedilolo deve essere definitivamente sospeso in pazienti con reazioni cutanee gravi imputabili al carvedilolo.

### **Psoriasi**

In pazienti con pregressi psoriasici associati a trattamento con beta-bloccanti, carvedilolo deve essere somministrato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

### **Uso concomitante di calcio-antagonisti**

In pazienti nei quali sia necessario utilizzare carvedilolo in associazione a calcio-antagonisti del tipo verapamil o diltiazem, o ad altri medicinali antiaritmici, è necessario provvedere ad un attento monitoraggio elettrocardiografico (ECG) e della pressione arteriosa.

### **Feocromocitoma**

Nei pazienti con feocromocitoma, il trattamento con un alfa-bloccante deve essere iniziato prima di utilizzare un qualsiasi agente beta-bloccante. Sebbene carvedilolo possieda proprietà farmacologiche sia alfa che beta-bloccanti, non vi è alcuna esperienza relativa al suo uso in questa condizione. Pertanto, particolare cautela deve essere prestata nel somministrare carvedilolo ai pazienti con sospetto feocromocitoma.

### **Angina variante di Prinzmetal**

I farmaci dotati di attività beta-bloccante non selettiva possono determinare l'insorgenza di dolore toracico nei pazienti affetti da angina variante di Prinzmetal. Non sono disponibili dati relativi ad esperienze cliniche con carvedilolo in questi pazienti, sebbene l'attività alfa-bloccante di carvedilolo possa prevenire questi sintomi. Carvedilolo è controindicato nei pazienti a cui è stata diagnosticata l'angina di Prinzmetal (vedere

paragrafo 4.3). In ogni caso occorre prestare attenzione nel somministrare carvedilolo a pazienti con sospetta angina variante di Prinzmetal.

### **Lenti a contatto**

I portatori di lenti a contatto devono tener presente l'eventualità di una ridotta lacrimazione.

### **Sindrome da sospensione**

Come per gli altri beta-bloccanti il trattamento con carvedilolo non deve essere interrotto improvvisamente. Questo vale soprattutto per i pazienti che soffrono di cardiopatia ischemica. Il trattamento con carvedilolo deve essere sospeso gradualmente nel corso di due settimane, per esempio dimezzando la dose giornaliera ogni tre giorni. Se necessario, deve essere iniziata, nello stesso tempo, una terapia di sostituzione per prevenire l'esacerbazione dell'angina pectoris.

### **Uso come agente dopante**

L'uso di carvedilolo può portare a risultati positivi nei test antidoping. L'uso di carvedilolo come agente dopante può essere pericoloso per la salute.

I pazienti che sono riconosciuti come lenti metabolizzatori di debrisoquina devono essere monitorati con attenzione durante la fase iniziale della terapia .

Data la sua azione dromotropa negativa, il carvedilolo deve essere somministrato con cautela in pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

### **Lattosio**

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Come con altri bloccanti del recettore  $\beta$  ed in particolare nei pazienti coronarici, il carvedilolo deve essere interrotto in modo graduale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### ***Interazioni farmacocinetiche***

#### ***Impatto di carvedilolo sulla farmacocinetica degli altri prodotti medicinali***

Carvedilolo è sia un substrato che un inibitore della P-glicoproteina. Pertanto la biodisponibilità di medicinali trasportati dalla P-glicoproteina può essere aumentata con la somministrazione concomitante di carvedilolo. Inoltre, la biodisponibilità del carvedilolo può essere modificata da induttori o inibitori della P-glicoproteina.

*Digossina:* Diversi studi su volontari sani e su pazienti con insufficienza cardiaca hanno mostrato un aumento dei livelli di digossina sierica fino al 20%. Un effetto sostanzialmente maggiore è stato osservato nei pazienti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile. Pertanto, si raccomanda un aumento del monitoraggio dei livelli sierici di digossina all'inizio, durante gli aggiustamenti della dose e dopo l'interruzione di carvedilolo (vedere paragrafo 4.4). Carvedilolo non ha effetto sulla digossina somministrata per via endovenosa.

*Ciclosporina:* due studi condotti su pazienti sottoposti a trapianto di rene e cuore che ricevono ciclosporina per via orale hanno mostrato un aumento della concentrazione plasmatica di ciclosporina dopo l'inizio del trattamento con carvedilolo. Sembra che il carvedilolo aumenti la disponibilità della ciclosporina assunta per via orale di circa il 10-20%. Per mantenere la concentrazione terapeutica di ciclosporina era necessario ridurre la dose di ciclosporina in media del 10-20%. Il meccanismo di interazione non è noto, ma potrebbe essere legato all'inibizione dell'attività della P-glicoproteina nell'intestino.

Data la considerevole variabilità interindividuale dei livelli di ciclosporina, è consigliato un attento monitoraggio della concentrazione di ciclosporina dopo l'inizio della terapia con carvedilolo e un aggiustamento della dose di ciclosporina se necessario. Se la ciclosporina è somministrata per via endovenosa, non è prevista interazione con il carvedilolo.

### ***Impatto degli altri medicinali sulla farmacocinetica del carvedilolo***

Sia gli inibitori che gli induttori del CYP2D6 e CYP2C9 possono modificare il metabolismo sistemico e/o pre-sistemico del carvedilolo stereoselettivamente, portando ad un aumento o una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di R e S-carvedilolo (vedere paragrafo 5.2). Alcuni esempi osservati nei pazienti o in soggetti sani sono elencati di seguito, ma l'elenco non è esaustivo.

*Cimetidina:* Cimetidina, idralazina e alcol possono aumentare la disponibilità sistemica di carvedilolo, poiché riducono il metabolismo epatico attraverso l'inibizione enzimatica. Pertanto, è raccomandato un attento monitoraggio di questi pazienti se il medicinale è co-somministrato

*Rifampicina:* uno studio condotto su 12 soggetti, il carvedilolo è stato ridotto di circa il 60% quando co-somministrato con rifampicina, ed è stato osservato una riduzione dell'effetto del carvedilolo sulla pressione sanguigna sistolica. Il meccanismo di interazione non è noto, ma potrebbe essere causato dall'induzione della P-glicoproteina nell'intestino dalla rifampicina. È raccomandato un attento monitoraggio del  $\beta$ -blocco nei pazienti trattati con carvedilolo e rifampicina.

*Amiodarone:* uno studio in vitro con microsomi di fegato umano mostra che amiodarone e desetilamiodarone inibiscono l'ossidazione di (R)- ed (S)- carvedilolo. Il livello minimo di (S)-carvedilolo mostra un significativo aumento di 2,2 volte nei pazienti con insufficienza cardiaca che hanno assunto contemporaneamente carvedilolo ed amiodarone rispetto ai pazienti in monoterapia con carvedilolo. Gli effetti su (S)-carvedilolo sono attribuiti al desetilamiodarone, un metabolita dell'amiodarone che è un potente inibitore del CYP2C9. Si raccomanda uno stretto monitoraggio del  $\beta$ -blocco nei pazienti trattati con carvedilolo e rifampicina.

*Fluoxetina e paroxetina:* in uno studio cross-over randomizzato in 10 pazienti con insufficienza cardiaca, la somministrazione concomitante di carvedilolo e fluoxetina, un potente inibitore del CYP2D6, ha determinato un'inibizione stereoselettiva del metabolismo carvedilolo con un aumento del 77% nell'AUC media dell'enantiomero R(+) e con un aumento statisticamente non rilevante del 35% nella AUC media dell'enantiomero (S) verso il placebo. Tuttavia, non è stata osservata alcuna differenza di eventi avversi, pressione sanguigna e frequenza cardiaca tra i gruppi di trattamento.

L'effetto di una singola dose di paroxetina, un potente inibitore della CYP2D6, sulla farmacocinetica del carvedilolo è stato studiato su 12 soggetti dopo una singola dose orale. Nonostante un significativo aumento della disponibilità di (R)- e (S)-carvedilolo, non sono stati osservati effetti clinici nei soggetti del test.

### ***Interazioni farmacodinamiche***

*Insulina o agenti antidiabetici orali:* gli effetti dell'insulina o degli ipoglicemizzanti orali possono risultare potenziati da agenti con proprietà beta-bloccante. I segni e i sintomi di ipoglicemia possono essere mascherati o attenuati (specialmente la tachicardia). In pazienti che assumono insulina o ipoglicemizzanti orali è pertanto raccomandabile un regolare controllo della glicemia.

*Antiipertensivi ad azione centrale o MAO-inibitori:* il trattamento contemporaneo con reserpina, guanetidina, metildopa, guanfacina e inibitori della monoamminoossidasi (come moclobemide o fenelzina, ad eccezione di inibitori MAO-B) può causare un'ulteriore ipotensione e/o grave bradicardia. È raccomandato il monitoraggio dei segni vitali.

*Digossina:* l'uso combinato di beta-bloccanti e digossina può determinare un ulteriore prolungamento del tempo di conduzione atrioventricolare (AV).



*Bloccanti dei canali del calcio del tipo verapamil o diltiazem, amiodarone o altri antiaritmici:* in combinazione con carvedilolo possono aumentare il rischio di disturbi della conduzione AV (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). Sono stati osservati casi isolati di disturbi della conduzione (raramente con compromissione emodinamica) collegati all'uso concomitante di carvedilolo e diltiazem. Nel caso in cui il carvedilolo debba essere somministrato con calcio-antagonisti del tipo verapamil o diltiazem, amiodarone o altri agenti anti-aritmici si consiglia il monitoraggio la pressione sanguigna, della frequenza e del ritmo cardiaco (ECG) così come per altri agenti dalle proprietà  $\beta$ -bloccanti (vedere anche paragrafo 4.4).

*Clonidina:* la somministrazione concomitante di clonidina, reserpina, guanetidina, metildopa o guanfacina con agenti con proprietà betabloccanti può potenziare gli effetti di riduzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca. Quando si vuole concludere il trattamento concomitante con farmaci betabloccanti e clonidina, l'agente betabloccante deve essere sospeso per primo. La terapia con clonidina può essere poi cessata qualche giorno dopo diminuendo gradualmente il dosaggio.

*Diidropiridine:* la somministrazione di diidropiridine (come amlodipina, felodipina, o nifedipina) e carvedilolo deve essere effettuata sotto stretto controllo poiché sono stati segnalati insufficienza cardiaca e grave ipotensione.

*Antipertensivi:* come per altri agenti beta-bloccanti: il carvedilolo può potenziare gli effetti di altri medicinali antipertensivi (per esempio antagonisti dei recettori alfa1) e di medicinali che possono produrre eventi avversi ipotensivi (ad es. barbiturici, fenotiazine, antidepressivi triciclici, così come agenti vasodilatatori ed alcol)

*Anestetici:* particolare attenzione dei segni vitali deve essere prestata durante l'anestesia a causa della sinergia tra gli effetti inotropo negativo ed ipotensivo di carvedilolo, anestetici e narcotici (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

*FANS:* l'uso concomitante di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e beta-bloccanti adrenergici può provocare un aumento della pressione del sangue e un ridotto controllo della pressione sanguigna

*Broncodilatatori beta-agonisti:* i beta-bloccanti non cardioselettivi contrastano gli effetti broncodilatatori dei broncodilatatori beta-agonisti. Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti.

*Ergotamina:* aumento della vasocostrizione.

*Agenti bloccanti neuromuscolari:* aumento del blocco neuromuscolare

*Nitrati:* aumento degli effetti ipotensivi

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### **Gravidanza**

Non c'è adeguata esperienza clinica relativa all'utilizzo di carvedilolo nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali sono insufficienti per quanto riguarda gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

I betabloccanti riducono la perfusione placentare, che può causare morte fetale intrauterina e parti immaturi e prematuri. Inoltre, si possono verificare reazioni avverse (specialmente ipoglicemia e bradicardia) nel feto e nel neonato. Si può verificare un aumento del rischio di complicanze cardiache e polmonari nel neonato nel periodo postnatale.

Pertanto, carvedilolo non deve essere usato durante la gravidanza a meno che i benefici per la madre non giustifichino il potenziale rischio per il nascituro o il neonato.

Il trattamento con i  $\beta$ -bloccanti deve essere interrotto 72-48 ore prima della data prevista del parto. Se ciò non è possibile, allora il neonato deve essere monitorato per le prime 48-72 ore di vita.

#### **Allattamento**

Gli studi sugli animali hanno mostrato che il carvedilolo o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte materno dei ratti e accumulati lì. Nell'uomo, l'escrezione del carvedilolo nel latte materno non è stata studiata. Il carvedilolo è controindicato durante l'allattamento.

#### **Fertilità**

Gli studi sugli animali hanno dimostrato una ridotta fertilità della donna in seguito al trattamento con carvedilolo (vedere paragrafo 5.3)

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti del carvedilolo sulla capacità dei pazienti di guidare veicoli o di azionare macchinari.

A causa di reazioni individuali variabili (es. capogiri, stanchezza), la capacità di guidare, di utilizzare macchinari o di lavorare senza un solido sostegno, può essere compromessa. Ciò vale in particolare all'inizio del trattamento, dopo aumenti di dose, col cambiamento del prodotto e in combinazione con alcool.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### **(a) Sommario del profilo di sicurezza**

La frequenza delle reazioni avverse non è dose-dipendente, con l'eccezione di capogiri, alterazione della visione e bradicardia.

#### **(b) Elenco delle reazioni avverse**

Il rischio della maggior parte delle reazioni avverse associate a carvedilolo è simile per tutte le indicazioni. Le eccezioni sono descritte nel sottoparagrafo (c).

Le categorie di frequenza sono le seguenti:

Molto comune  $\geq 1/10$

Comune  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$

Non comune  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$

Rara  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$

Molto rara  $< 1/10.000$

Non nota: la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili

La tabella 1 sotto riportata riassume gli effetti indesiderati che sono stati riportati in associazione all'uso di carvedilolo in studi clinici cardiaci per le seguenti indicazioni: insufficienza cardiaca cronica, disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto acuto del miocardio, ipertensione e trattamento a lungo termine dell'angina pectoris cronica.

Tabella 1: reazioni avverse negli studi clinici

<b>Classificazione per organi e sistemi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Infezioni e infestazioni		

Patologie del sistema emolinfopoietico		
Disturbi del sistema	Ipersensibilità (reazioni allergiche)	Molto rara
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento di peso	Comune
	compromissione del controllo del glucosio nel sangue (iperglicemia, ipoglicemia) nei pazienti con diabete mellito	Comune
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
<i>Patologie dell'occhio</i>	Riduzione della lacrimazione (occhi)	Comune
<i>Patologie cardiache</i>	Bradycardia	Comune
	Blocco atriventricolare	
<i>Patologie vascolari</i>	disturbi della circolazione periferica (estremità fredde, malattia vascolare periferica, esacerbazione della claudicatio intermittens e della sindrome	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Asma nei pazienti predisposti	Comune
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci	Rara
Patologie epatobiliari	Aumenti di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e gamma glutamil transferasi (GGT)	Molto rara

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazioni cutanee (per esempio esantema allergico, dermatite, orticaria, prurito, psoriasi e lesioni della pelle nodulari )	Non comune
	Gravi reazioni cutanee avverse (per es. eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica)	Non nota
	Alopecia	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore agli arti	Comune
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale e alterazioni della funzionalità renale nei pazienti con malattia vascolare diffusa e/o affetti da <u>insufficienza renale</u>	Comune
	Incontinenza urinaria nelle donne	Molto rara
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore	Comune
	Edema	Comune

***(c) Descrizione delle reazioni avverse selezionate***

Capogiri, sincope, cefalea e astenia sono generalmente lievi e hanno maggiori probabilità di verificarsi all'inizio del trattamento.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia durante la fase di titolazione verso l'alto della dose di carvedilolo possono insorgere peggioramento dell'insufficienza cardiaca e ritenzione di liquidi (vedere il paragrafo 4.4).

L'insufficienza cardiaca è un evento avverso comunemente segnalato sia nei pazienti trattati con placebo sia in quelli trattati con carvedilolo (rispettivamente 14,5% e 15,4%, nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico acuto).

Durante la terapia con carvedilolo nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica con bassa pressione sanguigna, cardiopatia ischemica e malattia vascolare diffusa e/o insufficienza renale al basale è stato osservato un peggioramento reversibile della funzionalità renale (vedere il paragrafo 4.4).

Come classe, i bloccanti del recettore beta-adrenergico possono far diventare manifesto il diabete latente, peggiorare il diabete manifesto e inibire la contro-regolazione del glucosio plasmatico.

Nelle donne, carvedilolo può causare incontinenza urinaria, che si risolve all'atto dell'interruzione del medicinale.

**Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi e segni

In caso di sovradosaggio si possono verificare grave ipotensione, bradicardia, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno ed arresto cardiaco. Si possono, inoltre, manifestare problemi respiratori, broncospasmo, vomito, alterazioni della coscienza e convulsioni generalizzate.

### Trattamento

In aggiunta ai normali protocolli di intervento, i parametri vitali devono essere monitorati e riportati nella norma, se necessario, in condizioni di terapia intensiva; in alcuni casi, può essere necessaria la ventilazione meccanica.

L'assorbimento di carvedilolo nel tratto gastrointestinale può essere ridotto tramite lavanda gastrica, l'utilizzo di carbone attivo e la somministrazione di lassativo.

Il paziente deve essere posto in posizione supina.

Atropina da 0.5 mg a 2 mg per via endovenosa può essere usata in caso di eccessiva bradicardia, in pazienti con bradicardia refrattaria, deve essere usato il pace maker.

L'effetto beta-bloccante di carvedilolo può essere ridotto in modo dose-dipendente tramite la somministrazione lenta per via endovenosa di agenti simpaticomimetici (ad es. isoprenalina, dobutamina, orciprenalina o adrenalina), dosate in base al peso corporeo, e antagonizzate se necessario. Se è richiesto effetto inotropo positivo, può essere considerato l'uso di un inibitore della fosfodiesterasi come milrinone.

Se necessario, può essere somministrato glucagone (da 1 a 10 mg per via endovenosa), se necessario, seguito da un'infusione continua di 2-5 mg all'ora.

Nel caso in cui le manifestazioni prevalenti del sovradosaggio siano rappresentate da una vasodilatazione periferica si devono somministrare norfenefrina o noradrenalina sotto costante monitoraggio delle condizioni del sistema circolatorio.

In caso di broncospasmo, devono essere somministrati farmaci beta-simpaticomimetici (per aerosol o per via endovenosa) o aminofillina e.v., somministrata per iniezione o per infusione lenta. In caso di convulsioni, è raccomandata la somministrazione lenta per via endovenosa di diazepam o clonazepam.

In caso di grave intossicazione con sintomi di shock, il trattamento di supporto deve essere continuato per un periodo di tempo sufficientemente lungo, per esempio fino a quando il paziente non si sia stabilizzato, in quanto ci si aspetta una prolungata emivita di eliminazione e una redistribuzione di carvedilolo dai compartimenti più profondi.

La durata del trattamento con antidoti dipende dalla gravità del sovradosaggio. Le contromisure dovrebbero pertanto essere fornite fino a quando il paziente non si sarà stabilizzato.

La dialisi non elimina il carvedilolo. Questo perché il principio attivo, presumibilmente a causa del suo elevato legame alle proteine plasmatiche, non è dializzato.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti, bloccanti dei recettori alfa e beta adrenergici.

Codice ATC: C07AG02.

## Meccanismo di azione

Il carvedilolo è un beta-bloccante vasodilatatore non-selettivo, che riduce le resistenze vascolari periferiche attraverso un blocco selettivo dei recettori  $\alpha_1$  e deprime il sistema renina-angiotensina tramite un beta-blocco non selettivo. L'attività della renina plasmatica è ridotta e la ritenzione idrica è rara.

Il carvedilolo non possiede Attività Simpaticomimetica Intrinseca (ASI). Come il propranololo, ha proprietà di stabilizzante di membrana.

Il carvedilolo è una miscela racemica di due stereoisomeri. Nei modelli animali, entrambi gli enantiomeri possiedono attività bloccante nei confronti dei recettori alfa adrenergici. Il blocco non selettivo dei recettori adrenergici beta-1 o beta-2 è attribuito principalmente all'(S-) enantiomero.

Le proprietà antiossidanti del carvedilolo e dei suoi metaboliti sono state dimostrate in studi *in vitro* ed *in vivo* in modelli animali ed *in vitro* in diversi tipi di cellule umane.

Carvedilolo non influenza il rapporto HDL / LDL delle lipoproteine ad alta densità (HDL) e delle lipoproteine a bassa densità (LDL).

## Sicurezza ed efficacia clinica

Gli studi clinici hanno mostrato i seguenti risultati per carvedilolo:

### *Iperensione*

Carvedilolo abbassa la pressione sanguigna nei pazienti ipertesi attraverso le attività combinate di beta blocco e vasodilatazione  $\alpha_1$ -modulata. In pazienti ipertesi, la riduzione della pressione arteriosa non è associata ad un concomitante aumento delle resistenze periferiche, come si osserva invece con i farmaci beta-bloccanti puri. La frequenza cardiaca è lievemente diminuita. La gettata sistolica rimane invariata. Il flusso ematico renale e la funzionalità renale rimangono normali come il flusso ematico periferico, pertanto le estremità fredde (spesso osservate con i farmaci beta-bloccanti) rappresentano un evento raro. Nei pazienti ipertesi il carvedilolo aumenta la concentrazione plasmatica di norepinefrina.

### *Cardiopatía coronarica*

Nel trattamento prolungato di pazienti con angina, il carvedilolo aveva un effetto antiischemico ed alleviava il dolore. Studi di emodinamica hanno dimostrato che il carvedilolo è in grado di ridurre il pre- ed il post-carico ventricolare.

### *Insufficienza cardiaca cronica*

In pazienti con disfunzione ventricolare sinistra od insufficienza cardiaca congestizia, il carvedilolo si è dimostrato in grado di produrre effetti favorevoli sull'emodinamica e miglioramento sia sulla frazione di eiezione e sulle dimensioni del ventricolo sinistro. Il carvedilolo riduce la mortalità e l'esigenza di ricovero per cause cardiovascolari nei pazienti con insufficienza cardiaca. L'effetto del carvedilolo è dose dipendente.

In un ampio studio internazionale, multicentrico di mortalità, in doppio cieco, controllato verso placebo (COPERNICUS), 2289 pazienti con scompenso cardiaco severo stabile di origine ischemica o non-ischemica, che avevano già ricevuto la terapia standard ottimizzata (ad es. con diuretici, ACE inibitori, eventualmente digitalici e/o vasodilatatori), sono stati randomizzati a ricevere carvedilolo (1156 pazienti) o placebo (1133 pazienti). I pazienti avevano una disfunzione sistolica ventricolare sinistra con una frazione di eiezione media inferiore al 20%. Il tasso di mortalità totale in un anno nel gruppo trattato con carvedilolo era del 12.8 % e quindi inferiore del 35% rispetto al gruppo placebo con 19.7% ( $p = 0.00013$ ). Il beneficio in termini di sopravvivenza del paziente in terapia con carvedilolo è risultato omogeneo in tutti i sottogruppi studiati, ad es. pazienti ad alto rischio ( $EF < 20\%$ , frequente riospedalizzazione). Nel gruppo carvedilolo, il 41% in meno di pazienti (5,3%) è deceduto per morte cardiaca improvvisa rispetto al gruppo placebo (8,9%).

Gli end point secondari combinati, *Mortalità o ospedalizzazione a causa di insufficienza cardiaca* (riduzione del 31%), *mortalità o ospedalizzazione cardiovascolare* (riduzione del 27%) e *mortalità o ospedalizzazione*

per tutte le cause (riduzione del 24%) erano tutti significativamente più bassi nel gruppo di carvedilolo che nel gruppo placebo (tutti  $p < 0,00004$ ).

L'incidenza di reazioni avverse gravi durante lo studio era più bassa nel gruppo carvedilolo rispetto al gruppo placebo (39,0% vs 45,4%). Anche durante la fase di titolazione, non è stata riscontrata un'aumentata incidenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca nel gruppo carvedilolo rispetto al gruppo placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo l'assunzione di una capsula da 25 mg, i pazienti sani soggetti al test assorbono il carvedilolo dopo circa mezz'ora ( $t_{max}$ ) con una concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) di 21 mg/L. In seguito all'ingestione carvedilolo subisce un importante metabolismo di primo passaggio, con una biodisponibilità assoluta di circa il 25% nei soggetti maschi. Carvedilolo è un racemo e l'enantiomero (S) (-) sembra si degradi più velocemente con una biodisponibilità orale assoluta del 15% rispetto all'enantiomero (R) (+), con una biodisponibilità orale assoluta del 31%. La concentrazione plasmatica massima di (R)- carvedilolo è circa due volte quella di (S)- carvedilolo.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il carvedilolo è un substrato del trasportatore intestinale P-glicoproteina. Il ruolo della P-glicoproteina nella distribuzione del carvedilolo è stata anche confermata nei soggetti testati *in vivo*.

### Distribuzione

Il carvedilolo è altamente lipofilo con circa il 95% di legame alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è compreso tra 1.5 e 2 L/kg. I pazienti con cirrosi epatica hanno un volume di distribuzione maggiore.

### Biotrasformazione

All'interno del fegato umano, il carvedilolo è quasi completamente convertito tramite ossidazione e coniugazione in un gran numero di metaboliti, che vengono espulsi principalmente attraverso la bile. La circolazione enteroepatica è stata dimostrata negli animali.

La demetilazione e l'idrossilazione dell'anello fenolico producono tre metaboliti attivi dotati di attività betabloccante. Studi preclinici hanno mostrato che questi sono 13 volte più potenti nel metabolita 4'-idrossifenolo rispetto al Carvedilolo. I tre metaboliti attivi mostrano, se confrontati a Carvedilolo, una debole azione vasodilatatrice. Nell'uomo le concentrazioni dei tre metaboliti sono circa dieci volte più basse di quella del precursore.

Due dei metaboliti idrossi-carbazolici del carvedilolo sono degli antiossidanti particolarmente potenti, con un'attività antiossidante dalle 30 alle 80 volte maggiore di quella di Carvedilolo.

Nei metabolizzatori lenti, la componente attiva vasodilatatrice può essere potenziata.

Studi di farmacocinetica nell'uomo hanno dimostrato che il metabolismo ossidativo del Carvedilolo è stereoselettivo. I risultati di uno studio *in vitro* hanno suggerito che diversi isoenzimi del citocromo P450, inclusi CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 e CYP1A2, possono essere coinvolti nei processi di ossidazione e idrossilazione. Studi in volontari sani e in pazienti hanno mostrato che l'enantiomero (R) è prevalentemente metabolizzato dal CYP2D6 e l'enantiomero (S) è metabolizzato principalmente dal CYP2D6 e CYP2C9.

### Polimorfismo genetico

I risultati degli studi di farmacocinetica in soggetti umani hanno mostrato che il CYP2D6 svolge un ruolo importante nel metabolismo di R- e di S - carvedilolo. Come conseguenza, le concentrazioni plasmatiche di R- e S- carvedilolo sono elevate nei metabolizzatori lenti. In termini di rilevanza clinica, i risultati sono inconcludenti.

### Eliminazione

In seguito ad una singola dose di 50 mg di carvedilolo, circa il 60 % della dose viene secreto nella bile e escreto come metaboliti attraverso le feci in 11 giorni. Dopo una singola dose, solo il 16% circa viene eliminato tramite le urine sotto forma di carvedilolo o dei suoi metaboliti. L'escrezione urinaria di farmaco inalterato rappresenta meno del 2%. Dopo infusione endovenosa di 12.5 mg di carvedilolo, la clearance

plasmatica nei soggetti sottoposti al test ha raggiunto circa 600 ml / min e l'emivita di eliminazione è stata di circa 2,5 ore.

L'emivita di eliminazione di una capsula da 50 mg nei soggetti sani è stata di circa 6,5 ore, che corrisponde anche all'emivita di assorbimento della capsula. In seguito all'assunzione, la clearance corporea totale di (S) carvedilolo è circa due volte di più di quella di (R) carvedilolo

#### Linearità/Non linearità

Esiste una correlazione lineare tra la dose e la concentrazione plasmatica massima C<sub>max</sub>

#### Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

##### *Compromissione epatica*

Uno studio di farmacocinetica nei pazienti cirrotici ha mostrato che la disponibilità sistemica (AUC) di carvedilolo era 6-8 volte più alto nei pazienti con compromissione epatica rispetto a individui con fegato sano.

Carvedilolo è pertanto controindicato nei pazienti con compromissione epatica clinicamente manifesta (vedere paragrafo 4.3)

##### *Compromissione renale*

Nei pazienti con ipertensione e malattia renale, i valori di AUC, l'emivita di eliminazione e la concentrazione plasmatica massima non cambiano significativamente. L'escrezione renale del principio attivo immodificato diminuisce nei pazienti con malattia renale: tuttavia, i cambiamenti nei parametri farmacocinetici sono minimi.

L'autoregolazione del flusso ematico renale e la filtrazione glomerulare rimangono invariate durante il trattamento a lungo termine con carvedilolo. Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con malattie renali da moderate a gravi (vedere paragrafo 4.2).

Carvedilolo non è eliminato durante la dialisi, poiché non è in grado di oltrepassare la membrana di dialisi (probabilmente a causa dell'elevato legame alle proteine plasmatiche)

##### *Pazienti con insufficienza cardiaca*

In uno studio effettuato su 24 pazienti giapponesi con insufficienza cardiaca, la clearance di R e di S-Carvedilolo è risultata significativamente inferiore a quella stimata in precedenza nei volontari sani. Questi risultati suggeriscono che le farmacocinetiche di R e di S-carvedilolo sono significativamente alterate dall'insufficienza cardiaca

##### *Popolazione pediatrica*

Gli studi nei bambini e negli adolescenti hanno mostrato che la clearance adattata al peso è significativamente maggiore rispetto agli adulti.

##### *Anziani*

La farmacocinetica di carvedilolo nei pazienti ipertesi non è significativamente influenzata dall'età. In uno studio con pazienti anziani ipertesi, il profilo delle reazioni avverse non ha deviato rispetto a quello dei pazienti più giovani. In un altro studio, che includeva pazienti anziani con malattia coronarica non ci sono state differenze negli eventi avversi riportati rispetto a quelle riportate nei pazienti più giovani. Pertanto, non è richiesto nessun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Sulla base degli studi convenzionali riguardanti la sicurezza farmacologica, la tossicità a dosi ripetute, la tossicità riproduttiva e dello sviluppo, la genotossicità e il potenziale cancerogeno, i dati preclinici non suggeriscono alcun rischio particolare per l'uomo.

I test standard non hanno mostrato segni di un potenziale mutageno o cancerogeno del carvedilolo



La somministrazione di carvedilolo a dosi tossiche ( $\geq 200$  mg/kg,  $\geq 100$  x MRHD) in ratti femmine adulte ha determinato una diminuzione della fertilità (scarso accoppiamento, minore numero di corpi lutei e di impianti intrauterini)

Carvedilolo ha dimostrato di non avere effetti teratogeni negli studi di embriotossicità condotti su ratti e conigli. Tuttavia, sono stati riscontrati effetti embriotossici e ridotta fertilità nei conigli al di sotto delle dosi tossiche per la madre

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Crosprovidone  
Povidone K30  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato.

Inoltre le compresse da 6,25 mg: ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Validità**

4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°.

*Contenitori e chiusure in polietilene (PE-HD)*: Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce.

*Blister (Al/PVC)*: conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

*Contenitori e chiusure in polietilene (PE/HD)*: confezioni da 28, 30, 60, 100, 250 e 500 compresse.

*Blister (Al/PVC)*: confezioni da 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 98, 98x1 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

### **6.6 Precauzioni particolari per l'uso e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz S.p.A.  
Largo U. Boccioni, 1  
21040 Origgio (VA)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*CARVEDILOLO HEXAL 6,25 mg compresse*

14 compresse in blister Al/PVC da 6,25 mg	AIC: 036457188
20 compresse in blister Al/PVC da 6,25 mg	AIC: 036457190
28 compresse in blister Al/PVC da 6,25 mg	AIC: 036457202
30 compresse in blister Al/PVC da 6,25 mg	AIC: 036457214
50 compresse in blister Al/PVC da 6,25 mg	AIC: 036457226
50x1 compresse in blister Al/PVC da 6,25 mg	AIC: 036457238
56 compresse in blister Al/PVC da 6,25 mg	AIC: 036457240
60 compresse in blister Al/PVC da 6,25 mg	AIC: 036457253
98 compresse in blister Al/PVC da 6,25 mg	AIC: 036457265
98x1 compresse in blister Al/PVC da 6,25 mg	AIC: 036457277
100 compresse in blister Al/PVC da 6,25 mg	AIC: 036457289
28 compresse in contenitore PE/HD da 6,25 mg	AIC: 036457291
30 compresse in contenitore PE/HD da 6,25 mg	AIC: 036457303
60 compresse in contenitore PE/HD da 6,25 mg	AIC: 036457315
100 compresse in contenitore PE/HD da 6,25 mg	AIC: 036457327
250 compresse in contenitore PE/HD da 6,25 mg	AIC: 036457339
500 compresse in contenitore PE/HD da 6,25 mg	AIC: 036457341

*CARVEDILOLO HEXAL 25 mg compresse*

14 compresse in blister Al/PVC da 25 mg	AIC: 036457529
20 compresse in blister Al/PVC da 25 mg	AIC: 036457531
28 compresse in blister Al/PVC da 25 mg	AIC: 036457543
30 compresse in blister Al/PVC da 25 mg	AIC: 036457556
50 compresse in blister Al/PVC da 25 mg	AIC: 036457568
50x1 compresse in blister Al/PVC da 25 mg	AIC: 036457570
56 compresse in blister Al/PVC da 25 mg	AIC: 036457582
60 compresse in blister Al/PVC da 25 mg	AIC: 036457594
98 compresse in blister Al/PVC da 25 mg	AIC: 036457606
98x1 compresse in blister Al/PVC da 25 mg	AIC: 036457618
100 compresse in blister Al/PVC da 25 mg	AIC: 036457620
28 compresse in contenitore PE/HD da 25 mg	AIC: 036457632
30 compresse in contenitore PE/HD da 25 mg	AIC: 036457644
60 compresse in contenitore PE/HD da 25 mg	AIC: 036457657
100 compresse in contenitore PE/HD da 25 mg	AIC: 036457669
250 compresse in contenitore PE/HD da 25 mg	AIC: 036457671
500 compresse in contenitore PE/HD da 25 mg	AIC: 036457683

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Agosto 2004

Data dell'ultimo rinnovo: Ottobre 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**