

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CarvediloloMylan Generics 3.125 mg compresse rivestite con film
CarvediloloMylan Generics 6.25 mg compresse rivestite con film
CarvediloloMylan Generics 12.5 mg compresse rivestite con film
CarvediloloMylan Generics 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene Carvedilolo 3.125 mg, 6.25mg, 12.5 mg o 25 mg.

Eccipienti con effetto noto: ogni compressa rivestita con film contiene 12.5 mg, 25 mg, 50 mg o 100 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film da 3.125 mg: bianca, ovale, liscia su entrambi i lati.

Compressa rivestita con film da 6.25 mg: bianca, ovale, con linea di frattura su entrambi i lati e con impresso "6.25" su un lato.

Compressa rivestita con film da 12.5 mg: bianca, ovale, con linea di frattura su entrambi i lati e con impresso "12.5" su un lato.

Compressa rivestita con film da 25 mg: bianca, ovale, con linea di frattura su entrambi i lati e con impresso "25" su un lato.

Le compresse da 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg possono essere divisi in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

- Ipertensione essenziale.
- Angina pectoris cronica stabile.
- Trattamento aggiuntivo nell'insufficienza cardiaca stabile, da moderata a severa.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Carvedilolo Mylan Generics è disponibile in 4 dosaggi: 3.125 mg, 6.25mg, 12.5 mg o 25 mg.

Ipertensione essenziale

Carvedilolo può essere usato come monoterapia, o in combinazione con altri medicinali antiipertensivi, specialmente con i diuretici tiazidici per il trattamento dell'ipertensione. Si raccomanda l'assunzione di una sola dose al giorno, tuttavia la singola dose massima suggerita è di 25 mg e la dose massima giornaliera raccomandata è di 50 mg.

Adulti:

La dose raccomandata iniziale è di 12.5 mg una volta al giorno per i primi due giorni. Successivamente si raccomandano 25 mg una volta al giorno. Se necessario la dose può essere ulteriormente aumentata gradualmente, ad intervalli di almeno due settimane.

Anziani:

La dose raccomandata iniziale è di 12.5 mg una volta al giorno che può anche essere sufficiente per continuare il trattamento. Tuttavia se la risposta terapeutica è inadeguata, la dose può essere aumentata ulteriormente in modo graduale ad intervalli di almeno due settimane.

Angina pectoris cronica stabile

Adulti:

La dose raccomandata iniziale è di 12.5 mg due volte al giorno per due giorni. La dose usuale è poi di 25 mg due volte al giorno. Se necessario la dose può essere aumentata gradualmente, ad intervalli di almeno due settimane. La dose giornaliera massima raccomandata è di 100 mg in due dosi (50 mg due volte al giorno).

Anziani:

La dose raccomandata iniziale è di 12.5 mg due volte al giorno per due giorni. Successivamente la dose usuale è di 25 mg due volte al giorno che è la dose massima raccomandata.

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca da moderata a severa in aggiunta alla terapia convenzionale di base con diuretici, ACE-inibitori, digitale e/o vasodilatatori. Il paziente deve essere clinicamente stabile (nessun cambiamento di classe NYHA, nessuna ospedalizzazione dovuta ad insufficienza cardiaca) e la terapia di base deve essere stabile per almeno 4 settimane prima del trattamento. Inoltre il paziente deve avere una frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta, la frequenza cardiaca deve essere >50 bpm. e la pressione sistolica >85 mm Hg (vedere paragrafo 4.3).

La dose iniziale è di 3.125 mg due volte a giorno per 2 settimane. Se la dose iniziale è ben tollerata, la dose di Carvedilolo può essere aumentata ad intervalli di almeno due settimane, fino a 6.25 mg due volte al giorno, seguita da 12.5 mg due volte al giorno e

infine 25 mg due volte al giorno. La dose deve essere aumentata fino alla dose massima tollerata dal paziente.

La dose massima raccomandata è di 25 mg due volte al giorno per pazienti che pesano meno di 85 kg, e 50 mg due volte al giorno per quei pazienti che pesano più di 85 kg, sempre che l'insufficienza cardiaca non sia grave. Un aumento di dose fino a 50 mg due volte al giorno deve essere attuato sotto attenta supervisione medica del paziente.

Peggioramenti temporanei dei sintomi dell'insufficienza cardiaca possono avvenire all'inizio della terapia o in seguito ad aumento della dose, specialmente in pazienti con grave insufficienza cardiaca e/o in trattamento con dosi elevate di diuretici. Ciò di solito non richiede l'interruzione del trattamento, ma la dose non deve essere aumentata. Il paziente deve essere monitorato da un medico/cardiologo dopo l'inizio del trattamento con Carvedilolo o dopo l'aumento della dose. Prima di ogni aumento di dose deve essere condotto un esame dei potenziali sintomi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o dei sintomi di eccessiva vasodilatazione (ad es.: funzionalità renale, peso corporeo, pressione sanguigna, frequenza e ritmo cardiaco). Il peggioramento dell'insufficienza cardiaca o la ritenzione di fluidi vanno trattati aumentando la dose di diuretico, e la dose di Carvedilolo non deve essere aumentata fino a che il paziente non è stabilizzato. Se compare bradicardia o in caso di allungamento della conduzione AV, il livello di digossina deve essere monitorato. Occasionalmente può essere necessario ridurre la dose di Carvedilolo o interrompere temporaneamente il trattamento. Anche in questi casi la titolazione della dose di Carvedilolo può continuare con successo.

Se la terapia con Carvedilolo viene interrotta per più di 2 settimane, deve ripartire dalla dose di 3.125 mg 2 volte al giorno ed essere aumentata gradualmente secondo le raccomandazioni di cui sopra.

Insufficienza renale

Il dosaggio deve essere determinato individualmente per ogni paziente, ma secondo i parametri farmacocinetici non c'è evidenza che l'aggiustamento della dose sia necessario nei pazienti con insufficienza renale.

Disfunzione epatica moderata

Può essere richiesto un aggiustamento della dose.

Bambini ed adolescenti

Non vi sono dati sufficienti sull'efficacia e la sicurezza di Carvedilolo in bambini ed adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Anziani

I pazienti anziani possono essere più suscettibili agli effetti del Carvedilolo e devono essere monitorati più attentamente.

Come per gli altri beta-bloccanti e specialmente in pazienti con affezioni coronariche, il trattamento con Carvedilolo deve essere interrotto gradualmente (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Non è necessario che le compresse vengano assunte ai pasti. Tuttavia si raccomanda che i pazienti con insufficienza cardiaca prendano il farmaco con il cibo, per permettere un assorbimento più lento riducendo il rischio di ipotensione ortostatica.

4.3. **Controindicazioni**

- Ipersensibilità al carvedilolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Insufficienza cardiaca instabile/non compensata
- Disfunzione epatica clinicamente manifesta
- Blocco atrioventricolare di 2° o 3° grado (eccetto il caso in cui è presente un pacemaker permanente)
- Grave bradicardia (<50 bpm)
- Sindrome del seno malato (compreso blocco seno-atriale)
- Ipotensione grave (pressione sistolica <85 mm Hg)
- Shock cardiogeno
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con broncospasmo o asma (vedere paragrafo 4.4).

4.4. **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Insufficienza cardiaca cronica congestizia

Carvedilolo deve essere somministrato principalmente in aggiunta a diuretici, ACE-inibitori, digitale e/o vasodilatatori. La terapia deve iniziare solo se il paziente è stabilizzato nella terapia convenzionale di base da almeno 4 settimane. I pazienti scompensati devono essere ri-compensati. I pazienti con grave insufficienza cardiaca, deplezione del volume e di sali, pazienti anziani o pazienti con bassa pressione basale devono essere monitorati per circa 2 ore dopo la prima dose o dopo un aumento di dose poiché può manifestarsi ipotensione.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, può verificarsi un peggioramento dell'insufficienza cardiaca o ritenzione idrica nella fase di titolazione del carvedilolo. Se compaiono questi sintomi, i diuretici devono essere aumentati e la dose di carvedilolo non deve essere continuata fino alla ripresa della stabilità clinica. Occasionalmente, può essere necessario ridurre la dose di carvedilolo o, in rari casi, interromperla temporaneamente. Tali episodi non precludono una successiva titolazione di carvedilolo. Il carvedilolo deve essere usato con cautela in combinazione con glicosidi digitali, in quanto entrambi i farmaci rallentano la conduzione AV (vedere paragrafo 4.5).

Funzione renale nell'insufficienza cardiaca congestizia

Un peggioramento reversibile della funzionalità renale è stato osservato con la terapia con carvedilolo in pazienti con insufficienza cardiacacronica con bassa pressione del sangue (pressione sistolica <100 mm-Hg), con cardiopatia ischemica e malattia vascolare diffusa, e/o insufficienza renale di base. In pazienti con insufficienza cardiaca con questi fattori di rischio, la funzionalità renale deve essere monitorata durante l'aggiustamento della dose di carvedilolo. Se si verifica un significativo peggioramento della funzione renale, si deve ridurre la dose di carvedilolo o interrompere la terapia.

Disfunzione del ventricolo sinistro 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-inibitori deve essere stata stabile almeno nelle ultime 24 ore.

Blocco atrioventricolare di primo grado

A causa della sua azione dromotropa negativa, il carvedilolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

Malattia polmonare ostruttiva cronica

Il carvedilolo deve essere usato con cautela in pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica con una componente broncospastica che non usano medicazioni orali o inalatorie, e solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

Nei pazienti con tendenza a broncospasmo, si può verificare sofferenza respiratoria a seguito di un possibile aumento della resistenza delle vie aeree. I pazienti devono essere attentamente monitorati all'inizio e durante la titolazione del carvedilolo, e la dose deve essere ridotta se si manifestano segni di broncospasmo durante il trattamento.

Diabete

Si deve prestare attenzione nella somministrazione di carvedilolo nei pazienti con diabete mellito, in quanto i primi segni e sintomi di ipoglicemia acuta possono essere mascherati o attenuati. Nei pazienti diabetici con insufficienza cardiaca cronica, l'uso di carvedilolo può essere associato ad un peggioramento del controllo glicemico. Pertanto nei pazienti diabetici che ricevono carvedilolo è richiesto un attento monitoraggio mediante regolari dosaggi del glucosio ematico ed aggiustamento dei farmaci antidiabetici se necessario (vedere paragrafo 4.5).

Malattie vascolari periferiche

Il carvedilolo deve essere usato con cautela nei pazienti con malattie vascolari periferiche poiché i beta-bloccanti possono precipitare o aggravare i sintomi dell'insufficienza arteriosa.

Fenomeno di Raynaud

Carvedilolo deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da disturbi circolatori periferici (ad esempio il fenomeno di Raynaud) poiché ci può essere un'esacerbazione dei sintomi.

Tireotossicosi

Carvedilolo può mascherare i sintomi della tireotossicosi.

Anestesia e chirurgia maggiore

Deve essere usata cautela nei pazienti sottoposti a chirurgia generale, a causa degli effetti sinergici inotropi negativi del carvedilolo e dei farmaci anestetici.

Bradycardia

Carvedilolo può indurre bradicardia. Se la frequenza del polso del paziente diminuisce a meno di 55 battiti per minuto, il dosaggio del Carvedilolo deve essere diminuito.

Ipersensibilità

Si deve usare cautela nel somministrare carvedilolo a pazienti con anamnesi di gravi reazioni di ipersensibilità, e a quelli in terapia di desensibilizzazione, poiché i beta-bloccanti possono aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche.

Reazioni avverse cutanee gravi

In corso di trattamento con carvedilolo, sono stati riportati casi molto rari di reazioni avverse cutanee gravi come la necrolisi epidermica tossica (TEN) e sindrome di Stevens-Johnson (SJS) (vedere paragrafo 4.8).

Psoriasi

I pazienti con una storia di psoriasi associata a beta-bloccanti devono prendere Carvedilolo solo dopo l'esame del rapporto rischio-beneficio.

Uso concomitante di calcio-antagonisti

E' necessario un attento monitoraggio dell'ECG e della pressione sanguigna nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con calcio-antagonisti del tipo verapamil o diltiazem o altri farmaci antiaritmici, in particolare amiodarone. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con beta-bloccanti può causare ipotensione profonda e blocco atrio-ventricolare.

Feocromocitoma

Nei pazienti con feocromocitoma, deve essere iniziato un trattamento con un agente alfa-bloccante prima dell'uso di qualsiasi agente beta-bloccante. Sebbene il carvedilolo abbia un'attività farmacologica alfa- e beta-bloccante, non vi è alcuna esperienza con il suo uso in questa condizione. Perciò si deve usare cautela nella somministrazione di carvedilolo in pazienti con sospetto di feocromocitoma.

Variante di angina di Prinzmetal

Agenti con attività beta-bloccante non selettiva possono provocare dolore toracico nei pazienti con variante di angina di Prinzmetal. Non c'è esperienza clinica con carvedilolo in questi pazienti anche se l'attività alfa- bloccante di carvedilolo può prevenire tali sintomi. In ogni caso, si deve usare cautela nella somministrazione di carvedilolo in pazienti con sospetto di variante di angina di Prinzmetal.

Acidosi metabolica

Il carvedilolo deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con acidosi metabolica.

Portatori di lenti a contatto

I portatori di lenti a contatto devono essere informati della possibilità di ridotta lacrimazione.

Sindrome da astinenza

Il trattamento con Carvedilolo non deve essere interrotto bruscamente, specialmente nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica. L'interruzione del carvedilolo deve essere graduale (in un periodo di due settimane).

Metabolizzatori lenti della debrisoquina

I pazienti noti come metabolizzatori lenti della debrisoquina, devono essere attentamente monitorati all'inizio della terapia (vedere paragrafo 5.2).

Altro

A causa della limitata esperienza clinica, Carvedilolo non deve essere somministrato a pazienti con ipertensione labile o secondaria, ortostasi, cardiopatia infiammatoria acuta, ostruzione emodinamicamente rilevante delle valvole cardiache o del tratto di efflusso, malattia arteriosa periferica allo stadio terminale, trattamento concomitante con antagonisti dei recettori alfa₁ o antagonisti dei recettori alfa₂.

Eccipienti

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

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

Inibitori così come induttori del CYP2D6 e CYP2C9 possono modificare la sistemica e / o il metabolismo presistemico di Carvedilolo stereoselettivamente, portando ad aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di R e S-Carvedilolo. I pazienti trattati con farmaci che inducono (es. rifampicina, carbamazepina e barbiturici) o inibiscono (es. paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet, bupropione, amiodarone e fluconazolo) questi enzimi CYP devono essere attentamente monitorati durante il

trattamento concomitante con carvedilolo. Alcuni esempi osservati nei pazienti o in soggetti sani sono elencati di seguito ma l'elenco non è esaustivo.

Digossina

Digossina: le concentrazioni di digossina sono aumentate di circa il 15% quando carvedilolo e digossina vengono somministrati in concomitanza. Sia la digossina che il carvedilolo rallentano la conduzione AV. Si raccomanda un maggiore monitoraggio dei livelli di digossina quando si inizia, quando si regola o quando si sospende il carvedilolo (vedere paragrafo 4.4).

Rifampicina e cimetidina

In uno studio su 12 soggetti sani, la rifampicina ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di carvedilolo di circa il 70%, molto probabilmente per induzione della P-glicoproteina determinando una diminuzione dell'assorbimento intestinale di carvedilolo. La cimetidina ha aumentato l'AUC di circa il 30%, ma non ha causato alcun cambiamento nella Cmax. Può essere richiesta attenzione in quei pazienti che ricevono induttori delle ossidasi a funzione mista, ad es. rifampicina poiché i livelli sierici di carvedilolo possono essere ridotti, o che ricevono inibitori delle ossidasi a funzione mista ad es. cimetidina poiché i livelli sierici di carvedilolo possono essere aumentati. Tuttavia, sulla base dell'effetto relativamente piccolo della cimetidina sui livelli del carvedilolo, la probabilità di interazioni clinicamente importanti è minima.

Ciclosporina

Due studi in pazienti sottoposti a trapianto renale e cardiaco che hanno ricevuto ciclosporina per via orale hanno mostrato un aumento della concentrazione plasmatica di ciclosporina in seguito all'inizio del trattamento con carvedilolo. In circa il 30% dei pazienti si è dovuta ridurre la dose di ciclosporina al fine di mantenere le concentrazioni di ciclosporina nei limiti terapeutici, mentre negli altri non è stato necessario alcun aggiustamento. In media, la dose di ciclosporina è stata ridotta di circa il 20% in questi pazienti. A causa dell'ampia variabilità interindividuale nell'aggiustamento della dose richiesto, si raccomanda di monitorare attentamente le concentrazioni di ciclosporina dopo l'inizio della terapia con carvedilolo e di adeguare la dose di ciclosporina in maniera appropriata.

Amiodarone

Nei pazienti con scompenso cardiaco, l'amiodarone faceva diminuire la clearance dell'S-Carvedilolo probabilmente per inibizione del CYP2C9. La concentrazione plasmatica di R-Carvedilolo media non risultava alterata. Di conseguenza, vi è un potenziale rischio di β -blocco aumentato a causa di un aumento della concentrazione plasmatica di S-Carvedilolo.

Fluoxetina e paroxetina:

In uno studio randomizzato, cross-over in 10 pazienti con insufficienza cardiaca, la co-somministrazione di fluoxetina, un forte inibitore del CYP2D6, ha determinato un'inibizione stereoselettiva del metabolismo del Carvedilolo con un incremento del 77% in media dell'AUC del R (+) enantiomero. Tuttavia, non è stata riscontrata alcuna

nessuna differenza negli eventi avversi, nella pressione sanguigna e nella frequenza cardiaca tra gruppi di trattamento.

L'effetto di dosi ripetute di paroxetina, un potente inibitore del CYP2D6, sulla farmacocinetica di una singola dose orale di carvedilolo è stato studiato in 12 volontari sani. L'esposizione a R-Carvedilolo è aumentata in media del 150% e l'esposizione a S-Carvedilolo in media del 90% dopo somministrazione concomitante con paroxetina.

Interazioni farmacodinamiche

Digossina

L'uso combinato di beta-bloccanti e digossina può determinare un prolungamento aggiuntivo del tempo di conduzione atrioventricolare (AV).

Clonidina

La somministrazione concomitante di clonidina con agenti con proprietà beta-bloccanti possono potenziare l'effetto di abbassamento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca. Quando il trattamento concomitante con agenti con proprietà beta-bloccanti e clonidina sta per finire, l'agente beta-bloccante deve essere sospeso per primo. La terapia con clonidina può essere interrotta alcuni giorni dopo diminuendo gradualmente il dosaggio.

Antiaritmici e calcio-antagonisti

In combinazione con carvedilolo questi medicinali possono aumentare il rischio di disturbi della conduzione AV (vedere paragrafo 4.4. Casi isolati di disturbi della conduzione (raramente con compromissione emodinamica) sono stati osservati quando il carvedilolo è co-somministrato con diltiazem, verapamil e/o amiodarone. Come nel caso di altri agenti con proprietà beta-bloccanti, se carvedilolo deve essere somministrato per via orale con calcio-antagonisti del tipo del diltiazem o verapamil, si raccomandadi monitorare l'ECG e la pressione sanguigna, poiché il rischio di disturbi della conduzione AV o di insufficienza cardiaca è aumentato (effetto sinergico). La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti con beta-bloccanti può causare ipotensione profonda e blocco atrio-ventricolare. Un attento monitoraggio deve essere condotto quando si somministrano carvedilolo ed antiaritmici di classe I o amiodarone (orale). Bradicardia, arresto cardiaco e fibrillazione ventricolare sono state riportate subito dopo l'inizio di un trattamento con beta-bloccanti in pazienti che ricevono amiodarone.

Antiipertensivi

Come con altri agenti con attività beta-bloccante, il carvedilolo può potenziare l'effetto di altri farmaci somministrati contemporaneamente, che hanno azione anti-ipertensiva (per esempio antagonisti dei recettori alfa₁) o medicinali che includono ipotensione tra gli effetti indesiderati come barbituraci, fenotiazine, antidepressivi triciclici, agenti vasodilatatori ed alcool.

Agenti anestetici

Durante l'anestesia si deve prestare attenzione a causa degli effetti sinergici isotropi negativi ed ipotensivi del carvedilolo e degli anestetici (vedere paragrafo 4.4).

Insulina o ipoglicemizzanti orali

Agenti con proprietà beta-bloccanti possono potenziare l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina e degli ipoglicemici orali. I segni dell'ipoglicemia possono essere mascherati o attenuati (specialmente la tachicardia). In pazienti che assumono insulina o ipoglicemizzanti orali è quindi raccomandato un regolare monitoraggio del glucosio ematico.

Agenti sideplezione dellecatecolamine

I pazienti che assumono agenti con proprietà beta-bloccanti e farmaci che possono esaurire le catecolamine (ad es. reserpina e gli inibitori delle monoamine ossidasi) devono essere strettamente monitorati per segni di ipotensione e/o bradicardia grave.

Broncodilatatori beta-agonisti:

I beta bloccanti non cardioselettivi si oppongono agli effetti broncodilatatori dei beta-agonisti broncodilatatori. Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti.

Le seguenti classi di interazioni si applicano in generale ai beta-bloccanti

Epinefrina:

Esistono una decina di segnalazioni sulla ipotensione e bradicardia in pazienti trattati con beta-bloccanti non selettivi (incluso pindololo e propranololo) e con epinefrina (adrenalina). Queste osservazioni cliniche sono state confermate in studi su soggetti sani. È stato inoltre suggerito che l'epinefrina, come supplemento agli anestetici locali, possa dar luogo a queste reazioni in somministrazione intravascolare. Il rischio deve essere considerevolmente minore con i beta-bloccanti cardio-selettivi.

Fenilpropanolamina:

La fenilpropanolamina (norefedrina) a dosi singole di 50mg può aumentare la pressione arteriosa diastolica a livelli patologici in studi con soggetti sani. In generale, il propranololo contrasta l'aumento della pressione arteriosa innescato dalla fenilpropanolamina. I beta-bloccanti possono tuttavia innescare reazioni ipertensive paradossali in pazienti che assumono dosi elevate di fenilpropanolamina. Crisi ipertensive durante il trattamento con la sola fenilpropanolamina sono state descritte in un paio di casi.

FANS:

Gli antiflogistici del tipo FANS inibiscono l'effetto antipertensivo degli agenti beta-bloccanti. Gli studi sono stati condotti principalmente sull'indometacina. Non si ritiene che questa interazione avvenga con sulindac. Non è stato possibile dimostrare tale interazione in uno studio relativo al diclofenac. Non è disponibile alcuna esperienza clinica relativa alla combinazione di carvedilolo con i FANS.

Preparazioni a base di acido barbiturico: Devono essere evitate combinazioni con preparazioni a base di acido barbiturico.

Nitrati

Aumento degli effetti ipotensivi.

Ergotamina.

Aumentata vasocostrizione.

Agenti con azione di blocco neuromuscolare.

Aumentato blocco neuromuscolare.

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non c'è un'adeguata esperienza clinica con il carvedilolo nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza, sviluppo embrionale / fetale, parto e sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'uomo non è noto.

Il carvedilolo non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per superi il potenziale rischio. Il trattamento deve essere interrotto 2-3 giorni prima della data del parto. Se questo non è possibile, il neonato deve essere monitorato nei primi 2-3 giorni di vita.

I beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, che può portare a morte intrauterina del feto e parti immaturi e prematuri. Inoltre nel feto e nel neonato possono manifestarsi effetti avversi (soprattutto ipoglicemia e bradicardia). Nel neonato ci può essere un aumento del rischio di complicazioni cardiache e polmonari nel periodo post-natale.

Allattamento

Studi su animali non hanno mostrato evidenze concrete di teratogenicità con il carvedilolo (vedere anche paragrafo 5.3)

Studi sugli animali hanno dimostrato che il carvedilolo o i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. Non è noto se carvedilolo venga escreto nel latte umano. Pertanto l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione di carvedilolo.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti del carvedilolo sulla idoneità dei pazienti a guidare o usare macchinari.

A causa di reazioni individuali variabili (es. capogiri, stanchezza), la capacità di guidare, utilizzare macchinari, o di lavorare senza un solido sostegno può essere compromessa. Questo vale in particolare all'inizio del trattamento, dopo l'aumento del dosaggio, per il cambiamento dei prodotti, e in combinazione con l'alcol.

4.8. Effetti indesiderati

(a) Sintesi del profilo di sicurezza

La frequenza delle reazioni avverse non è dose-dipendente, ad eccezione di capogiri, visione alterata e bradicardia.

(b) Elenco delle reazioni avverse

Il rischio di gran parte delle reazioni avverse associate al carvedilolo è simile per tutte le indicazioni.

Le eccezioni sono descritte nella sottosezione (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 $< 1 / 100$

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

Molto raro $< 1 / 10.000$

Infezioni e infestazioni

Comuni: Bronchite, polmonite, infezioni delle alte vie respiratorie, infezioni delle vie urinarie

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comuni: Anemia

Rari: Trombocitopenia

Molto rari: Leucopenia

Disturbi del sistema immunitario

Molto rari: Ipersensibilità (reazione allergica)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comuni: Aumento di peso, ipercolesterolemia, compromissione del controllo del glucosio nel sangue (iperglicemia, ipoglicemia) nei pazienti con diabete pre-esistente

Disturbi psichiatrici

Comuni: Depressione, umore depresso

Non comuni: Disturbi del sonno

Patologie del sistema nervoso

Molto comuni: Capogiri, mal di testa

Non comuni: Presincope, sincope, parestesia

Patologie dell'occhio

Comuni: Compromissione della vista, ridotta lacrimazione (occhio secco), irritazione agli occhi

Patologie cardiache

Molto comuni: Insufficienza cardiaca

Comuni: Bradicardia, edema, ipervolemia, sovraccarico di fluidi

Non comuni: Blocco atrio-ventricolare, angina pectoris

Patologie vascolari

Molto comuni: Ipotensione

Comuni: Ipotensione ortostatica, disturbi della circolazione periferica (estremità fredde, malattia vascolare periferica, esacerbazione di claudicatio intermittens e fenomeno di Reynaud)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: Dispnea, edema polmonare, asma in pazienti predisposti

Rari: Congestione nasale

Patologie gastrointestinali

Comuni: Nausea, diarrea, vomito, dispepsia, dolore addominale

Non comuni: Stipsi

Molto rari: Bocca secca

Patologie epatobiliari

Molto rari: Aumentato di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e gammaglutamiltransferasi (GGT)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: Reazioni cutanee (es. esantema allergico, dermatiti, orticaria, prurito, lesioni della pelle tipo psoriasi e lichen planus), alopecia.

Molto rari: reazioni avverse cutanee gravi (es. eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comuni: Dolore alle estremità

Patologie renali e urinarie

Comuni: Insufficienza renale e alterazioni della funzione renale nei pazienti con malattia vascolare diffusa e / o insufficienza renale preesistente, disturbi della minzione

Molto rari: Incontinenza urinaria nelle donne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comuni: Edema genitale

Non comuni: Disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: Astenia (stanchezza)

Comune: Dolore

(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, peggioramento dell'insufficienza cardiaca e ritenzione di liquidi possono verificarsi nella fase di titolazione della dose di carvedilolo (vedere paragrafo 4.4).

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

Un peggioramento reversibile della funzione renale è stato osservato con la terapia con carvedilolo nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica con pressione sanguigna bassa, cardiopatia ischemica e malattia vascolare diffusa e / o insufficienza renale preesistente (vedere paragrafo 4.4).

Come classe, i bloccanti del recettore beta-adrenergico possono causare la manifestazione di un diabete latente, il peggioramento di un diabete manifesto, e l'inibizione della controregolazione glicemica.

Il carvedilolo può causare incontinenza urinaria nelle donne, che si risolve con l'interruzione del trattamento.

Popolazioni speciali

Studi in pazienti anziani affetti da ipertensione o angina hanno dimostrato che non vi era alcuna differenza nel profilo degli effetti indesiderati rispetto ai pazienti più giovani. Un ulteriore studio, che includeva pazienti anziani con malattia coronarica, non ha dimostrato alcuna differenza significativa negli effetti indesiderati riportati rispetto a quelli riportati per i pazienti più giovani.

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 www.aifa.gov.it/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9. Sovradosaggio

Sintomi e segni

In caso di sovradosaggio si possono manifestare grave ipotensione, bradicardia, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno ed arresto cardiaco. Vi possono essere inoltre problemi respiratori, broncospasmo, vomito, disturbi della coscienza e crisi convulsive generalizzate.

Trattamento

In aggiunta al trattamento di supporto generale, i parametri vitali devono essere monitorati e se necessario corretti in una unità di terapia intensiva.

L'atropina può essere utilizzata per eccessiva bradicardia, mentre per supportare la funzione ventricolare si raccomanda glucagone endovena o simpaticomimetici (dobutamina, isoprenalina). Se è richiesto un effetto inotropo positivo devono essere considerati gli inibitori della fosfodiesterasi (PDE).

Se la vasodilatazione periferica domina il profilo di intossicazione, allora si deve somministrare norfenefrina o noradrenalina sotto costante monitoraggio della circolazione. In caso di bradicardia resistente alla terapia si deve iniziare un trattamento con pace-maker.

Per il broncospasmo devono essere somministrati beta-simpaticomimetici (come aerosol o endovena) o può essere somministrata aminofillina per via endovenosa per iniezione lenta o per infusione. In caso di crisi convulsive, è raccomandata la somministrazione di diazepam e clonazepam per iniezione endovenosa lenta.

Il carvedilolo è fortemente legato alle proteine. Pertanto non può essere eliminato mediante dialisi.

Nei casi di grave sovradosaggio con sintomi di shock, il trattamento di supporto deve essere continuato per un periodo sufficientemente lungo, cioè fino a quando le condizioni del paziente si siano stabilizzate, poiché ci si deve un prolungamento dell'emivita di eliminazione e la redistribuzione del carvedilolo dai compartimenti più profondi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Bloccanti dei recettori alfa e beta adrenergici.

Codice ATC: C07AG02

Meccanismo di azione

Carvedilolo è un beta-bloccante vasodilatatore non selettivo che riduce la resistenza vascolare periferica mediante un blocco selettivo dei recettori α_1 e sopprime il sistema renina-angiotensina attraverso un blocco beta non selettivo. L'attività della renina plasmatica è ridotta e la ritenzione dei fluidi è rara.

Carvedilolo non possiede un'attività simpaticomimetica intrinseca (ISA). Come il propranololo ha proprietà stabilizzanti la membrana.

Carvedilolo è un racemo di due stereoisomeri. Entrambi gli enantiomeri sono risultati possedere attività di blocco alfa-adrenergico in modelli animali. Il blocco non selettivo dei beta1 e beta2 adrenocettori è attribuito all'S(-)enantiomero.

Le proprietà antiossidanti del Carvedilolo e dei suoi metaboliti sono state dimostrate *in vitro* ed *in vivo* in studi sugli animali ed *in vitro* in numerosi tipi di cellule animali.

Effetti farmacodinamici

Nei pazienti ipertesi, una riduzione della pressione sanguigna non è associata ad un contemporaneo aumento delle resistenze periferiche, come osservato con gli agenti beta-bloccanti puri. La frequenza cardiaca viene leggermente diminuita. Il volume di stroke rimane immutato. Il flusso ematico renale e la funzionalità renale rimangono invariati e così pure il flusso periferico, pertanto le estremità fredde spesso osservate con i beta-bloccanti sono un evento raro. Nei pazienti ipertesi il Carvedilolo aumenta le concentrazioni plasmatiche di norepinefrina.

Carvedilolo non ha effetto negativo sul profilo lipidico del siero o sugli elettroliti. Il rapporto tra HDL (lipoproteine ad alta densità) ed LDL (lipoproteine a bassa densità) rimane invariato.

Nei pazienti con malattia coronarica, carvedilolo ha dimostrato proprietà anti-ischemiche e anti-anginose che persistevano durante il trattamento a lungo termine. Studi di emodinamica in acuto hanno dimostrato che carvedilolo è in grado di ridurre il pre- e post-carico nel ventricolo sinistro.

In pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca, carvedilolo ha dimostrato di produrre effetti favorevoli sull'emodinamica e miglioramenti della funzione del ventricolo sinistro sia della frazione di eiezione sia delle dimensioni del ventricolo sinistro.

Efficacia e sicurezza clinica

Effetti favorevoli sull'emodinamica e miglioramento della funzione ventricolare sinistra sono stati osservati negli studi clinici in pazienti con insufficienza cardiaca di origine ischemica e non-ischemica trattati con ACE-inibitori, diuretici e digitale, e con carvedilolo come trattamento integrativo.

Uno studio in doppio-cieco, controllato con placebo su 1.094 pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica stabile di grado da moderato a grave con funzione ventricolare sinistra compromessa (frazione di eiezione $\leq 35\%$) randomizzati a ricevere 4 protocolli di trattamento diversi in base alla distanza percorsa a piedi ha dimostrato che carvedilolo, dato come integrativo al trattamento convenzionale (diuretici, ACE-inibitori e, ove indicato, digitale e nitrati), ha ridotto la mortalità (3,2% nel gruppo carvedilolo, rispetto al 7,8% nel gruppo placebo, riduzione relativa del 65%; $p < 0.001$) e la necessità di ricovero ospedaliero in seguito a malattia cardiovascolare. Il trattamento con carvedilolo è risultato associato a un miglioramento del benessere e ad un ritardo nella progressione della malattia. Lo studio ha incluso pazienti che hanno tollerato 6,25 mg di

carvedilolo e il periodo di follow-up è stato di soli sette mesi (mediana). Sono stati inclusi pochi pazienti con grave insufficienza cardiaca (classe NYHA IV) e i pazienti che necessitavano di ricovero ospedaliero con supporto inotropo.

Nello studio Copernicus, 2.289 pazienti con insufficienza cardiaca cronica grave stabile (classe NYHA IV, frazione di eiezione <25%) sono stati randomizzati al trattamento con carvedilolo o con placebo, come integrativo al trattamento convenzionale. I pazienti che richiedevano supporto inotropo per via endovenosa o che avevano ipotensione sintomatica o grave insufficienza danno renale non sono stati inclusi nello studio. L'endpoint primario, la mortalità totale, si è ridotta dal 19,7% al 12,8% (riduzione relativa del 35%, $p = 0,00013$).

Il trattamento di 1.000 pazienti con carvedilolo per più di un anno impedisce una media di 70 morti, ottenendo un NNT (Number Needed to Treat - numero necessario da trattare) di 14.

E' stata osservata una riduzione relativa del 24% nell'endpoint secondario di mortalità totale o ospedalizzazione indipendentemente dalla causa, e una significativa riduzione della morte improvvisa dal 7,8% al 4,2%.

All'inizio del trattamento e durante la titolazione, l'incidenza di eventi avversi è risultata più alta nel gruppo carvedilolo (22,9% vs 16,0%), principalmente come risultato di capogiri non grave o ipotensione. L'incidenza di eventi avversi gravi non differiva tra i gruppi di trattamento. Nel corso dello studio, l'incidenza di eventi gravi è risultata minore nel gruppo carvedilolo (39,0% vs 45,4%), così come l'incidenza di insufficienza cardiaca grave (14,5% vs 21,1%).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di una capsula da 25 mg in volontari sani, carvedilolo è stato assorbito rapidamente, con una concentrazione plasmatica massima C_{max} di 21 mg/l, che è stata raggiunta dopo circa 1,5 ore (t_{max}). Esiste una relazione lineare tra i valori di C_{max} e la dose. Dopo somministrazione orale carvedilolo subisce un rilevante metabolismo di primo passaggio che si traduce in una biodisponibilità assoluta di circa il 25% in volontari umani sani. Carvedilolo è un racemo e gli enantiomeri S (-) sembrano essere metabolizzati più rapidamente degli enantiomeri R (+), conferendo una biodisponibilità orale assoluta del 15% rispetto al 31% per gli enantiomeri R (+). La concentrazione plasmatica massima di R-carvedilolo è circa due volte superiore a quella di S-carvedilolo.

Studi in vitro hanno dimostrato che carvedilolo è un substrato del trasportatore d'efflusso della P-glicoproteina. Il ruolo della P-glicoproteina nella disposizione del carvedilolo è stata confermata anche in vivo in volontari sani.

Distribuzione

Carvedilolo è un composto altamente lipofilo, mostrando un legame alle proteine plasmatiche intorno al 95%. Il volume di distribuzione varia fra 1,5 e 2 L/kg.

Biotrasformazione

La demetilazione e l'idrossilazione sull'anello fenolico produce tre metaboliti attivi con azione β -bloccante. Paragonati al carvedilolo i tre metaboliti attivi dimostrano una debole azione vasodilatatrice. Studi preclinici hanno dimostrato che i metaboliti 4-idrossifenolici hanno un'attività beta bloccante 13 volte più potente del carvedilolo. Tuttavia nell'uomo le loro concentrazioni sono circa dieci volte più basse del carvedilolo.

I risultati di uno studio in vitro indicano che i diversi isoenzimi del citocromo P450 possono essere coinvolti nei processi di ossidazione e idrossilazione, tra cui CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 e CYP1A2.

Studi condotti su volontari sani e pazienti hanno dimostrato che gli enantiomeri R sono metabolizzati principalmente dal CYP2D6. Gli enantiomeri S sono principalmente metabolizzati dal CYP2D6 e CYP2C9.

Polimorfismo genetico

Nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 la concentrazione plasmatica (AUC) del carvedilolo è circa due volte maggiore rispetto ai metabolizzatori rapidi del CYP2D6. Tuttavia, i dati disponibili indicano che il polimorfismo genetico del CYP2D6 può avere un significato clinico limitato nel trattamento con il carvedilolo.

Eliminazione

Carvedilolo è metabolizzato principalmente nel fegato con il rilascio di un certo numero di metaboliti che vengono eliminati principalmente per via biliare e nelle feci. A seguito di una singola somministrazione di 50 mg di carvedilolo, rispettivamente circa il 16% e il 60% della dose, viene eliminato entro 11 giorni nelle urine e nelle feci sotto forma di metaboliti. Meno dell'1% della sostanza viene eliminata non metabolizzata nelle urine. Dopo infusione endovenosa di 12,5 mg in volontari sani, la clearance plasmatica del carvedilolo è stata di circa 600 ml/min. e l'emivita di eliminazione è stata di circa 2,5 ore. In tutti gli individui l'emivita della capsula da 50 mg era di circa 6,5 ore, pari all'emivita di assorbimento per la capsula. Dopo somministrazione orale, la clearance totale di S-carvedilolo è circa due volte più ampia di quella di R-carvedilolo.

Proprietà nei pazienti.

L'età non ha un effetto significativo sulla farmacocinetica di carvedilolo nei pazienti con ipertensione.

Studi condotti su bambini hanno dimostrato che la clearance adattata al peso è significativamente maggiore nei bambini rispetto agli adulti.

Uno studio di farmacocinetica in pazienti con cirrosi epatica, ha dimostrato che la clearance orale del carvedilolo è risultata 6,9 volte inferiore e la concentrazione

plasmatica massima 4,4 volte più alta nei pazienti con insufficienza epatica, rispetto ai soggetti sani.

In pazienti ipertesi con insufficienza renale da moderata (clearance della creatinina 20-30 mL/min), o grave (clearance <20 mL/min) è stato osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche del carvedilolo di circa il 40-55% rispetto a quelle rilevate in pazienti con una normale funzionalità renale. Tuttavia c'era una grande variabilità dei risultati e una considerevole sovrapposizione con i valori normali.

5.3. **Dati preclinici di sicurezza**

In studi non clinici sono stati osservati effetti solo in casi di esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'uomo, indicando scarsa rilevanza clinica.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1. **Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Crospovidone

Povidone

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

, Ipromellosa

Titanio diossido (E171),

Trietilcitrate, Macrogol

Polidestrosio.

6.2. **Incompatibilità**

Non pertinente

6.3. **Periodo di validità**

3 anni.

6.4. **Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5. **Natura e contenuto del contenitore**

Blister di PVC/Alu o flaconi in HDPE con tappo in PP disponibili in confezioni contenenti 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 e 100 e 250 (solo flacone di plastica) compresse .

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. **Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani 20 – 20124 Milano, Italia

8. NUMERO/I DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Blister PVC:

Carvedilolo Mylan Generics 3,125 mg compresse rivestite con film – 10 compresse

AIC 036453090/M

Carvedilolo Mylan Generics 3,125 mg compresse rivestite con film – 14 compresse

AIC 036453102/M

Carvedilolo Mylan Generics 3,125 mg compresse rivestite con film – 28 compresse

AIC 036453114/M

Carvedilolo Mylan Generics 3,125 mg compresse rivestite con film – 30 compresse

AIC 036453126/M

Carvedilolo Mylan Generics 3,125 mg compresse rivestite con film – 50 compresse

AIC 036453138/M

Carvedilolo Mylan Generics 3,125 mg compresse rivestite con film – 56 compresse

AIC 036453140/M

Carvedilolo Mylan Generics 3,125 mg compresse rivestite con film – 98 compresse

AIC 036453153/M

Carvedilolo Mylan Generics 3,125 mg compresse rivestite con film – 100 compresse

AIC 036453165/M

Carvedilolo Mylan Generics 6,25 mg compresse rivestite con film – 10 compresse

AIC 036453254/M

Carvedilolo Mylan Generics 6,25 mg compresse rivestite con film – 14 compresse

AIC 036453266/M

Carvedilolo Mylan Generics 6,25 mg compresse rivestite con film – 28 compresse
AIC 036453278/M

Carvedilolo Mylan Generics 6,25mg compresse rivestite con film – 30 compresse
AIC 036453280/M

Carvedilolo Mylan Generics 6,25mg compresse rivestite con film – 50 compresse
AIC 036453292/M

Carvedilolo Mylan Generics 6,25mg compresse rivestite con film – 56 compresse
AIC 036453304/M

Carvedilolo Mylan Generics 6,25 mg compresse rivestite con film – 98 compresse
AIC 036453316/M

Carvedilolo Mylan Generics 6,25 mg compresse rivestite con film – 100 compresse
AIC 036453328/M

Carvedilolo Mylan Generics 12,5 mg compresse rivestite con film – 10 compresse
AIC 036453417/M

Carvedilolo Mylan Generics 12,5 mg compresse rivestite con film – 14 compresse
AIC 036453429/M

Carvedilolo Mylan Generics 12,5mg compresse rivestite con film – 28 compresse
AIC 036453431/M

Carvedilolo Mylan Generics 12,5mg compresse rivestite con film – 30 compresse
AIC 036453443/M

Carvedilolo Mylan Generics 12,5mg compresse rivestite con film – 50 compresse
AIC 036453456/M

Carvedilolo Mylan Generics 12,5mg compresse rivestite con film – 56 compresse
AIC 036453468/M

Carvedilolo Mylan Generics 12,5mg compresse rivestite con film – 98 compresse
AIC 036453470/M

Carvedilolo Mylan Generics 12,5 mg compresse rivestite con film – 100 compresse
AIC 036453482/M

Carvedilolo Mylan Generics 25 mg compresse rivestite con film – 10 compresse
AIC 036453571/M

Carvedilolo Mylan Generics 25 mg compresse rivestite con film – 14 compresse
AIC 036453583/M

Carvedilolo Mylan Generics 25 mg compresse rivestite con film – 28 compresse
AIC 036453595/M

Carvedilolo Mylan Generics 25mg compresse rivestite con film – 30 compresse
AIC 036453607/M

Carvedilolo Mylan Generics 25mg compresse rivestite con film – 50 compresse
AIC 036453619/M

Carvedilolo Mylan Generics 25mg compresse rivestite con film – 56 compresse
AIC 036453621/M

Carvedilolo Mylan Generics 25 mg compresse rivestite con film – 98 compresse
AIC 036453633/M

Carvedilolo Mylan Generics 25mg compresse rivestite con film – 100 compresse
AIC 036453645/M

Flaconi HDPE:

Carvedilolo Mylan Generics 3,125 mg compresse rivestite con film – 10 compresse
AIC 036453013/M
Carvedilolo Mylan Generics 3,125 mg compresse rivestite con film – 14 compresse
AIC 036453025/M
Carvedilolo Mylan Generics 3,125 mg compresse rivestite con film – 28 compresse
AIC 036453037/M
Carvedilolo Mylan Generics 3,125 mg compresse rivestite con film – 30 compresse
AIC 036453049/M
Carvedilolo Mylan Generics 3,125 mg compresse rivestite con film – 50 compresse
AIC 036453052/M
Carvedilolo Mylan Generics 3,125 mg compresse rivestite con film – 56 compresse
AIC 036453064/M
Carvedilolo Mylan Generics 3,125 mg compresse rivestite con film – 98 compresse
AIC 036453076/M
Carvedilolo Mylan Generics 3,125 mg compresse rivestite con film – 100 compresse
AIC 036453088/M

Carvedilolo Mylan Generics 6,25 mg compresse rivestite con film – 10 compresse
AIC 036453177/M
Carvedilolo Mylan Generics 6,25 mg compresse rivestite con film – 14 compresse
AIC 036453189/M
Carvedilolo Mylan Generics 6,25 mg compresse rivestite con film – 28 compresse
AIC 036453191/M
Carvedilolo Mylan Generics 6,25mg compresse rivestite con film – 30 compresse
AIC 036453203/M
Carvedilolo Mylan Generics 6,25mg compresse rivestite con film – 50 compresse
AIC 036453215/M
Carvedilolo Mylan Generics 6,25mg compresse rivestite con film – 56 compresse
AIC 036453227/M
Carvedilolo Mylan Generics 6,25 mg compresse rivestite con film – 98 compresse
AIC 036453241/M
Carvedilolo Mylan Generics 6,25mg compresse rivestite con film – 100 compresse
AIC 036453239/M

Carvedilolo Mylan Generics 12,5 mg compresse rivestite con film – 10 compresse
AIC 036453330/M
Carvedilolo Mylan Generics 12,5 mg compresse rivestite con film – 14 compresse
AIC 036453342/M
Carvedilolo Mylan Generics 12,5mg compresse rivestite con film – 28 compresse
AIC 036453355/M
Carvedilolo Mylan Generics 12,5mg compresse rivestite con film – 30 compresse
AIC 036453367/M

Carvedilolo Mylan Generics 12,5mg compresse rivestite con film – 50 compresse
AIC 036453379/M

Carvedilolo Mylan Generics 12,5mg compresse rivestite con film – 56 compresse
AIC 036453381/M

Carvedilolo Mylan Generics 12,5mg compresse rivestite con film – 98 compresse
AIC 036453393/M

Carvedilolo Mylan Generics 12,5mg compresse rivestite con film – 100 compresse
AIC 036453405/M

Carvedilolo Mylan Generics 25 mg compresse rivestite con film – 10 compresse
AIC 036453494/M

Carvedilolo Mylan Generics 25mg compresse rivestite con film – 14 compresse
AIC 036453506/M

Carvedilolo Mylan Generics 25 mg compresse rivestite con film – 28 compresse
AIC 036453518/M

Carvedilolo Mylan Generics 25mg compresse rivestite con film – 30 compresse
AIC 036453520/M

Carvedilolo Mylan Generics 25mg compresse rivestite con film – 50 compresse
AIC 036453532/M

Carvedilolo Mylan Generics 25mg compresse rivestite con film – 56 compresse
AIC 036453544/M

Carvedilolo Mylan Generics 25 mg compresse rivestite con film – 98 compresse
AIC 036453557/M

Carvedilolo Mylan Generics 25mg compresse rivestite con film – 100 compresse
AIC 036453569/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL PRIMO RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

Agosto2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:16 Marzo 2017