

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACARDEN 6,25 mg compresse

ACARDEN 12,5 mg compresse

ACARDEN 25 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ACARDEN 6,25 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: carvedilolo 6,25 mg

ACARDEN 12,5 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: carvedilolo 12,5 mg

ACARDEN 25 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: carvedilolo 25 mg

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse divisibili da 6,25 mg, da 12,5 mg e da 25 mg per somministrazione orale.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale in monoterapia o in associazione con altri antiipertensivi, specialmente con i diuretici tiazidici.

Trattamento dell'angina pectoris.

Trattamento dello scompenso cardiaco.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte con una sufficiente quantità di liquido.

Non è necessario assumere le compresse con i pasti; tuttavia, nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, carvedilolo dovrebbe essere somministrato in concomitanza dei pasti per rallentare l'assorbimento e ridurre l'incidenza di effetti posturali quali l'ipotensione ortostatica.

#### Posologia

### Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale

Adulti: il dosaggio consigliato per l'inizio della terapia è di 12,5 mg (mezza compressa) 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, fino al raggiungimento della dose massima consigliata di 50 mg al giorno da assumersi in un'unica somministrazione (2 compresse) o frazionata in 25 mg due volte al giorno.

Anziani: la dose raccomandata per l'inizio della terapia è di 12,5 mg (mezza compressa) una volta al giorno. Tale dosaggio ha permesso di ottenere un adeguato controllo dei valori pressori in una parte dei pazienti. Se la risposta dovesse essere inadeguata, il dosaggio potrà essere aumentato ad intervalli non inferiori alle due settimane fino al raggiungimento della dose massima consigliata di 50 mg, da assumersi frazionata in 25 mg due volte al giorno.

### Trattamento dell'angina pectoris

Adulti: il dosaggio raccomandato per l'inizio della terapia è di 12,5 mg (mezza compressa) due volte al giorno per i primi due giorni. Successivamente, il dosaggio consigliato è di 25 mg due volte al giorno.

Si raccomanda di non superare tale posologia.

Anziani: la dose raccomandata per l'inizio della terapia è di 12,5 mg (mezza compressa) due volte al giorno. Successivamente la dose può essere aumentata, dopo un intervallo di almeno due giorni, a 25 mg due volte al giorno (dose massima da non superare).

### Trattamento dello scompenso cardiaco

La decisione di iniziare la terapia con carvedilolo per lo scompenso cardiaco deve essere presa da un medico esperto nella gestione di tale patologia, dopo un'accurata valutazione delle condizioni del paziente. I pazienti devono essere sempre stabili dal punto di vista clinico e non devono presentare deterioramento dello stato clinico o segni di scompenso rispetto alla visita precedente.

Nei pazienti in trattamento con digitale, diuretici e ACE-inibitori, il dosaggio di tali farmaci dovrebbe essere stabilizzato prima di iniziare il trattamento con carvedilolo.

**IL DOSAGGIO DEVE ESSERE PERSONALIZZATO ED IL PAZIENTE DEVE ESSERE ATTENTAMENTE SEGUITO DAL MEDICO DURANTE TUTTO IL PERIODO NECESSARIO PER IL RAGGIUNGIMENTO DEL DOSAGGIO ADEGUATO.**

La dose raccomandata per l'inizio della terapia è di 3,125 mg (mezza compressa da 6,25 mg) due volte al giorno almeno per due settimane. Se tale dosaggio è ben

tollerato, la posologia può essere in seguito aumentata, ad intervalli non inferiori alle due settimane, e portata prima a 6,25 mg due volte al giorno, poi a 12,5 mg due volte al giorno ed infine a 25 mg due volte al giorno. Il dosaggio dovrebbe essere aumentato fino alla dose più alta tollerata dal paziente.

La dose massima raccomandata è di 25 mg due volte al giorno in tutti i pazienti con scompenso cardiaco severo e nei pazienti con scompenso cardiaco lieve o moderato con peso corporeo inferiore a 85 kg. In pazienti con scompenso cardiaco lieve o moderato con peso corporeo superiore a 85 kg la dose massima raccomandata è di 50 mg due volte al giorno.

Prima di ogni aumento del dosaggio, il paziente dovrebbe essere esaminato dal medico per accertare eventuali segni di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o di vasodilatazione. Un temporaneo peggioramento dell'insufficienza cardiaca o la ritenzione idrica dovrebbero essere trattati con un aumento del dosaggio dei diuretici, sebbene occasionalmente possa essere necessario diminuire la dose di carvedilolo o sospenderne temporaneamente l'assunzione.

Nell'eventualità in cui il trattamento con carvedilolo venga interrotto per più di due settimane, la terapia dovrà essere nuovamente iniziata con l'assunzione di 3,125 mg due volte al giorno e successivamente la posologia dovrà essere aumentata tenendo conto delle precedenti raccomandazioni.

I sintomi di vasodilatazione possono essere inizialmente trattati con una riduzione del dosaggio dei diuretici. Se i sintomi persistono la dose di ACE-inibitore (se usato) può essere diminuita e, se ritenuto necessario, si potrà successivamente effettuare una riduzione del dosaggio di carvedilolo. In tali circostanze, la dose di carvedilolo non dovrebbe essere aumentata fino a quando i sintomi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o di vasodilatazione non siano stati stabilizzati.

#### Popolazione pediatrica

La tollerabilità e l'efficacia di carvedilolo in pazienti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al carvedilolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Insufficienza cardiaca instabile/scompensata.

Scompenso cardiaco in Classe IV NYHA (classificazione della "New York Heart Association") non rispondente a terapia standard che richieda terapia con inotropi per via endovenosa.

Precedenti di broncospasmo o asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con componente broncospastica.

Alterazioni della funzionalità epatica e disfunzione epatica clinicamente manifesta.

Allattamento.

Blocco atrio-ventricolare di 2° e di 3° grado (a meno che sia stato posto un pacemaker permanente).

Bradycardia grave (< 50 bpm).

Shock cardiogeno.

Disfunzioni del nodo seno-atriale e malattia del nodo del seno (Sindrome del seno malato, compreso blocco seno-atriale).

Ipotensione grave (pressione sistolica < 85 mm Hg).

Feocromocitoma non controllato con alfa-bloccanti.

Acidosi metabolica.

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

##### **Insufficienza cardiaca congestizia cronica**

In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, può verificarsi un peggioramento dell'insufficienza cardiaca o della ritenzione idrica durante la fase di titolazione di carvedilolo. Se questi sintomi si manifestano, il dosaggio dei diuretici deve essere aumentato e la dose di carvedilolo non deve essere incrementata fino a quando non sia stata raggiunta una stabilizzazione dei segni clinici. Occasionalmente, può essere necessario ridurre la dose di carvedilolo o, in rari casi, sospendere temporaneamente l'assunzione. Questi episodi non precludono la possibilità di una successiva efficace titolazione di carvedilolo. carvedilolo deve essere usato con cautela in combinazione con glicosidi digitalici, in quanto entrambi i farmaci rallentano la conduzione AV (vedere paragrafo 4.5).

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

Un peggioramento reversibile della funzione renale è stato osservato durante la terapia con carvedilolo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica con bassa pressione arteriosa (pressione sistolica <100 mmHg), con cardiopatia ischemica e malattia vascolare diffusa, e/o insufficienza renale di base. In pazienti affetti da scompenso cardiaco che presentino tali fattori di rischio, la funzionalità renale deve essere tenuta sotto controllo durante le fasi di aumento del dosaggio di carvedilolo ed il trattamento deve essere sospeso, oppure il dosaggio ridotto, qualora si osservi un peggioramento della funzionalità renale.

##### **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.

### **Broncopneumopatia cronica ostruttiva**

carvedilolo deve essere usato con cautela nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con componente broncospastica solo se i pazienti non sono in trattamento con medicinali per via orale o inalatoria e solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi. In pazienti con predisposizione al broncospasmo, si può manifestare sofferenza respiratoria come risultato di un possibile aumento delle resistenze delle vie aeree. I pazienti devono essere strettamente monitorati durante le fasi iniziali e di titolazione del dosaggio di carvedilolo, e la dose di carvedilolo deve essere ridotta se venissero osservati sintomi di broncospasmo durante il trattamento (vedere paragrafo 4.5).

### **Diabete**

Si deve usare cautela nel somministrare carvedilolo a pazienti con diabete mellito, in quanto i segni e sintomi iniziali di un'ipoglicemia acuta possono venire mascherati o attenuati.

Nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente sono comunque da preferire farmaci alternativi ai betabloccanti.

Nei pazienti diabetici con insufficienza cardiaca cronica, l'uso di carvedilolo può essere associato ad un peggioramento del controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.5). Un regolare controllo della glicemia è pertanto necessario nei diabetici sia quando viene iniziata la terapia con carvedilolo sia quando ne viene aumentato il dosaggio; la terapia ipoglicemizzante deve essere aggiustata di conseguenza.

### **Vasculopatia periferica**

Il carvedilolo deve essere impiegato con cautela in pazienti con malattia vascolare periferica poiché i betabloccanti possono precipitare o aggravare i sintomi di insufficienza arteriosa.

### **Fenomeno di Raynaud**

Il carvedilolo deve essere usato con cautela in pazienti che soffrono di disturbi circolatori periferici (es. fenomeno di Raynaud) poiché può verificarsi un'esacerbazione dei sintomi.

### **Tireotossicosi**

Il carvedilolo può mascherare i sintomi delle tireotossicosi.

### **Anestesia e chirurgia maggiore**

Deve essere esercitata cautela in pazienti che devono sottoporsi a chirurgia generale, a causa della sinergia degli effetti inotropi negativi ed ipotensivi di carvedilolo e degli anestetici (vedere paragrafo 4.5).

### **Bradicardia**

Il carvedilolo può indurre bradicardia. Se la frequenza del polso del paziente si riduce a meno di 55 battiti per minuto, il dosaggio di carvedilolo deve essere ridotto.

### **Ipersensibilità**

Si deve usare cautela nel somministrare carvedilolo a pazienti con storia di gravi reazioni di ipersensibilità ed a pazienti sottoposti a terapia di desensibilizzazione, in quanto i betabloccanti possono aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche.

### **Psoriasi**

I pazienti con una storia di psoriasi associata a terapia con betabloccanti devono prendere carvedilolo solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

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

Un attento monitoraggio elettrocardiografico (ECG) e della pressione arteriosa è necessario nei pazienti che ricevono contemporaneamente carvedilolo in associazione a calcio-antagonisti del tipo verapamil o diltiazem, o altri farmaci antiaritmici (vedere paragrafo 4.5).

### **Feocromocitoma**

Nei pazienti con feocromocitoma, un agente alfa-bloccante deve essere iniziato prima di utilizzare un qualsiasi agente betabloccante. Sebbene carvedilolo abbia attività 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 con attività betabloccante non selettiva possono provocare l'insorgenza di dolore toracico nei pazienti con angina variante di Prinzmetal. Non è disponibile alcuna esperienza clinica con carvedilolo in questi pazienti, sebbene l'attività alfa-bloccante di carvedilolo possa prevenire questi sintomi. Tuttavia, bisogna usare cautela 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**

Il trattamento con carvedilolo non deve essere interrotto bruscamente, specialmente in pazienti con cardiopatia ischemica. La sospensione di carvedilolo deve avvenire gradualmente (nell'arco di due settimane).

### **Ipertensione**

carvedilolo deve essere utilizzato con cautela in pazienti con ipertensione labile o secondaria fintanto che non siano disponibili ulteriori esperienze cliniche.

Se nel corso della terapia dello scompenso cardiaco, si verificano deterioramento dello stato clinico o segni di aggravamento dell'insufficienza cardiaca rispetto alla visita precedente, deve essere instaurata una terapia alternativa.

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

### **Interazioni farmacocinetiche**

carvedilolo è un substrato nonché inibitore della glicoproteina-P. Quindi la biodisponibilità dei farmaci trasportati dalla glicoproteina-P può essere aumentata dalla concomitante somministrazione di carvedilolo. Inoltre, la biodisponibilità di carvedilolo può essere modificata da induttori o da inibitori della glicoproteina-P. Gli inibitori così come gli induttori di CYP2D6 e CYP2C9 possono modificare in modo stereoselettivo il metabolismo sistemico e/o presistemico del carvedilolo, provocando aumentate o ridotte concentrazioni plasmatiche di R- carvedilolo e S- carvedilolo (vedere paragrafo 5.2). Alcuni esempi osservati in pazienti o in soggetti sani sono elencati sotto, ma la lista non è esaustiva.

**Digossina**: le concentrazioni di digossina sono aumentate di circa il 15% quando digossina e carvedilolo sono somministrati in concomitanza. Sia digossina che carvedilolo rallentano la conduzione AV. Si raccomanda un maggiore controllo dei livelli di digossina quando si inizia, si regola o si sospende la terapia con carvedilolo (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

**Induttori e inibitori del metabolismo epatico (rifampicina e cimetidina)**: In uno studio condotto su 12 soggetti sani, rifampicina ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di carvedilolo di circa il 70%, molto probabilmente a seguito dell'induzione della glicoproteina-P che ha portato a una diminuzione dell'assorbimento intestinale di carvedilolo e a una diminuzione dell'effetto antiipertensivo.

Cimetidina ha aumentato l'AUC di circa il 30%, ma non ha causato alcun cambiamento nella C<sub>max</sub>. Particolare attenzione è richiesta nei pazienti in trattamento con

induttori delle ossidasi a funzione mista ad esempio la rifampicina, poiché i livelli sierici di carvedilolo possono venire ridotti, o in trattamento con inibitori delle ossidasi a funzione mista ad esempio cimetidina, poiché i livelli plasmatici di carvedilolo possono venire aumentati. Tuttavia, sulla base l'effetto relativamente piccolo di cimetidina sui livelli di carvedilolo, la probabilità di un'interazione clinicamente importante è minima.

Ciclosporina: Due studi condotti in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco e renale che soffrono di rigetto vascolare cronico mostrano un aumento delle concentrazioni di ciclosporina all'inizio del trattamento con carvedilolo. Sembra che il carvedilolo aumenti l'assorbimento della ciclosporina assunta per via orale attraverso l'inibizione dell'attività della glicoproteina-P nell'intestino. In circa il 30% dei pazienti, la dose di ciclosporina è stata ridotta per mantenere le concentrazioni di ciclosporina all'interno dell'intervallo terapeutico, mentre nel resto dei pazienti non è stato necessario alcun aggiustamento. In media, la dose di ciclosporina in questi pazienti è stata ridotta di circa il 20%. A causa dell'ampia variabilità individuale nell'aggiustamento posologico richiesto, si raccomanda di monitorare attentamente le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina dopo l'inizio della terapia con carvedilolo e di aggiustare la dose di ciclosporina in modo appropriato. Nel corso di somministrazione endovenosa di ciclosporina, non si prevedono interazioni con il carvedilolo.

Amiodarone: nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'amiodarone ha determinato una riduzione dell'eliminazione di S- carvedilolo, probabilmente a seguito dell'inibizione del CYP2C9. La concentrazione media plasmatica di R- carvedilolo non ha subito modifiche. Conseguentemente, vi è un rischio potenziale di aumentato blocco dei recettori beta provocato da un'aumentata concentrazione di S- carvedilolo nel plasma.

Fluoxetina: in uno studio randomizzato trasversale effettuato su 10 pazienti con insufficienza cardiaca, la somministrazione contemporanea di fluoxetina, un forte inibitore del CYP2D6, ha determinato un'inibizione stereoselettiva del metabolismo del carvedilolo con un aumento del 77% nell'AUC media dell'enantiomero R(+). Tuttavia, non sono state osservate differenze tra i gruppi di trattamento per quanto riguarda gli eventi avversi, la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca.



### ***Interazioni farmacodinamiche***

Insulina o ipoglicemizzanti orali: agenti con proprietà betabloccante possono potenziare l'azione ipoglicemizzante dell'insulina o degli ipoglicemizzanti.

I segni di ipoglicemia possono essere mascherati o attenuati (specialmente la tachicardia). In pazienti che assumono insulina o ipoglicemizzanti orali è pertanto raccomandato un regolare controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.4).

Agenti che riducono le catecolamine: pazienti che assumono sia agenti con proprietà betabloccanti sia un medicinale che può ridurre le catecolamine (es. reserpina e gli inibitori delle monoaminoossidasi) devono essere attentamente monitorati per i segni di ipotensione e/o di bradicardia grave.

Digossina: l'uso concomitante di farmaci beta-bloccanti e digossina può determinare un ulteriore prolungamento del tempo di conduzione atrio-ventricolare (vedere paragrafo 4.4).

Verapamil, diltiazem, amiodarone e altri antiaritmici: in combinazione con carvedilolo possono aumentare il rischio di disturbi della conduzione AV (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Clonidina: la somministrazione concomitante di clonidina e agenti con proprietà betabloccanti può potenziare gli effetti di riduzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca. Quando il trattamento concomitante con agenti aventi proprietà betabloccanti e clonidina deve essere interrotto, il betabloccante deve essere interrotto per primo. La terapia con clonidina può essere interrotta alcuni giorni dopo diminuendo gradualmente il dosaggio.

Calcio-antagonisti (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"), amiodarone e altri antiaritmici: casi isolati di disturbo della conduzione (raramente con compromissioni emodinamiche) sono stati osservati quando carvedilolo è somministrato in associazione con diltiazem. Come osservato per altri agenti con proprietà betabloccanti, se carvedilolo è somministrato per via orale con calcioantagonisti del tipo verapamil o diltiazem, o con antiaritmici di classe I, si raccomanda il monitoraggio dell'ECG e della pressione arteriosa. Tali farmaci non dovrebbero essere somministrati in associazione per via endovenosa.

Antiipertensivi: Come osservato per altri agenti con attività betabloccante, carvedilolo può potenziare

l'effetto di altri medicinali somministrati in associazione aventi azione antiipertensiva (ad esempio antagonisti del recettore  $\alpha_1$ ) o quella di farmaci per i quali l'ipotensione fa parte del profilo dei propri effetti indesiderati.

Agenti anestetici: particolare attenzione deve essere prestata durante l'anestesia a causa della sinergia tra gli effetti inotropo negativo ed ipotensivo di carvedilolo e degli anestetici (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"). Si raccomanda un attento monitoraggio dei segni vitali.

FANS: l'uso concomitante di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e di farmaci betabloccanti può provocare un aumento dei livelli di pressione sanguigna e una riduzione del controllo della pressione sanguigna stessa.

Broncodilatatori beta-agonisti: i farmaci betabloccanti non cardio-selettivi hanno effetti opposti rispetto ai broncodilatatori dei beta-agonisti. Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti in queste condizioni (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Non è stata studiata la somministrazione del carvedilolo in associazione a farmaci inotropi.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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.

Carvedilolo non deve essere somministrato durante la gravidanza a meno che i potenziali benefici non superino i potenziali rischi.

Per carvedilolo, si è osservata embriotossicità solo dopo alte dosi nei conigli.

Con altri agenti alfa e betabloccanti gli effetti hanno incluso stress perinatale e neonatale (bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, ipoglicemia e ipotermia).

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.

Gli studi sugli animali non hanno mostrato evidenze sostanziali di teratogenicità con carvedilolo (vedere anche paragrafo 5.3).

Studi sugli animali hanno mostrato che il carvedilolo attraversa la barriera placentare e che carvedilolo o i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno: Non è noto se carvedilolo è escreto nel latte materno umano. Le possibili conseguenze del blocco dei recettori alfa e beta nel feto umano e nel neonato devono essere sempre tenute presenti.

L'allattamento al seno non è pertanto indicato durante l'assunzione di carvedilolo.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti del carvedilolo sull'idoneità dei pazienti a guidare o ad 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) Sintesi del profilo di sicurezza*

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

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

Il rischio della maggior parte delle reazioni avverse associate a carvedilolo è simile in 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  $< 1/100$

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

Molto raro  $< 1/10.000$

##### *Infezioni ed infestazioni*

Comune: bronchiti, polmonite, infezioni delle vie respiratorie superiori, infezioni delle vie urinarie.

#### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Comune: anemia

Raro: trombocitopenia

Molto raro: leucopenia

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Molto raro: ipersensibilità (reazione allergica)

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Comune: aumento di peso, ipercolesterolemia  
alterazione del controllo glicemico (iperglicemia,  
ipoglicemia) nei pazienti con diabete preesistente.

#### *Disturbi psichiatrici*

Comune: depressione, umore depresso.

Non comune: disturbi del sonno.

#### *Patologia del sistema nervoso*

Molto comune: capogiri, vertigini e cefalea.

Non comune: pre-sincope, sincope, parestesia.

#### *Patologie dell'occhio*

Comune: compromissione della visione, ridotta  
lacrimazione (occhi secchi), irritazione oculare.

#### *Patologie cardiache*

Molto comune: insufficienza cardiaca.

Comune: bradicardia, edema (inclusi: edema  
generalizzato, edema periferico, edema dei genitali,  
edema delle estremità inferiori), ipervolemia, eccesso di  
liquidi.

Non comune: blocco atrio-ventricolare, angina pectoris;  
aggravamento dell'insufficienza cardiaca durante  
l'aumento del dosaggio.

#### *Patologie vascolari*

Molto comune: ipotensione.

Comune: ipotensione ortostatica, disturbi della  
circolazione periferica (estremità fredde, malattia  
vascolare periferica, esacerbazione della claudicazione  
intermittente e del fenomeno di Reynaud).

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Comune: dispnea, edema polmonare, asma in pazienti  
predisposti.

Raro: congestione nasale.

#### *Patologie gastrointestinali*

Comune: nausea, diarrea, vomito, dispepsia, dolori  
addominali.

Non comune: stipsi.

#### *Patologie epatobiliari*

Molto raro: aumento dell'alanina amminotransferasi (ALT), dell'aspartato amminotransferasi (AST) e della gammaglutamiltransferasi (GGT).

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Non comune: reazioni cutanee (es. esantema allergico, dermatiti, orticaria, prurito, lesioni cutanee psoriasiche e lichen planus simili), alopecia, aumentata sudorazione. Si possono sviluppare lesioni cutanee psoriasiche. Laddove presenti, le lesioni cutanee psoriasiche possono venire esacerbate dal trattamento.

*Esami diagnostici* Molto raro: alterazione delle transaminasi sieriche, trombocitopenia e leucopenia.

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Comune: dolore alle estremità.

#### *Patologie renali e urinarie*

Comune: insufficienza renale e alterazioni della funzione renale in pazienti con malattia vascolare diffusa e/o insufficienza renale basale, disturbi della minzione.

Molto raro: incontinenza urinaria nelle donne.

#### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Non comune: disfunzione erettile.

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto comuni: astenia (fatica).

Comune: dolore.

#### *Altri*

Secchezza della bocca.

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

Vertigini, sincope, mal di testa e astenia sono generalmente lievi e hanno maggiori probabilità di verificarsi all'inizio del trattamento.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, può verificarsi un peggioramento dell'insufficienza cardiaca e della ritenzione di liquidi nella fase di titolazione della dose di carvedilolo (vedere paragrafo 4.4.).

L'insufficienza cardiaca è un evento comunemente segnalato sia in pazienti trattati con placebo che in

pazienti trattati con carvedilolo (14,5% e 15,4% rispettivamente, nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico acuto).

È stato osservato un peggioramento reversibile della funzione renale nella terapia con carvedilolo nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica con bassa pressione sanguigna, cardiopatia ischemica e malattia vascolare diffusa e/o insufficienza renale di base (vedere paragrafo 4.4).

Come effetto di classe, gli antagonisti dei recettori beta-adrenergici possono causare il manifestarsi di un diabete latente, il peggioramento di un diabete manifesto e l'inibizione della contro regolazione del glucosio nel sangue.

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

#### **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, presentare problemi respiratori, broncospasmo, vomito, alterazioni della coscienza e crisi convulsive generalizzate.

##### *Trattamento*

In aggiunta ai normali protocolli di intervento, i parametri vitali devono essere monitorati e corretti, se necessario, in condizioni di terapia intensiva. Possono essere utilizzate le seguenti terapie di supporto:

l'atropina da 0,5 a 2 mg e.v. può essere utilizzata in caso di eccessiva bradicardia mentre, per sostenere la funzione ventricolare, si raccomanda glucagone per via endovenosa: inizialmente da 1 a 10 mg e.v., poi da 2 a 5 mg/h per infusione a lungo termine o simpaticomimetici da somministrare in funzione del peso corporeo e dell'effetto ottenuto (dobutamina, isoprenalina).

Se è richiesto un effetto inotropo positivo, si devono prendere in considerazione gli inibitori della fosfodiesterasi (PDE).

Se la vasodilatazione periferica domina il profilo di intossicazione si devono somministrare norfenefrina o noradrenalina monitorando continuamente la circolazione.

In caso di bradicardia resistente alla terapia farmacologica, si deve iniziare un trattamento con pace-maker.

In caso di broncospasmo, devono essere somministrati farmaci beta-simpaticomimetici (per aerosol o per via endovenosa) oppure aminofillina per via e.v., somministrata per iniezione o per infusione lenta.

In caso di crisi convulsive, si raccomanda la somministrazione di diazepam o clonazepam per iniezione endovenosa lenta.

In caso di grave sovradosaggio con sintomi di shock, il trattamento di supporto deve essere continuato per un periodo di tempo sufficientemente lungo, ossia fino a quando le condizioni del paziente si sono stabilizzate, in considerazione di un prolungamento dell'emivita di eliminazione e della redistribuzione di carvedilolo dai compartimenti più profondi.

La durata della terapia con antidoti è correlata all'entità del sovradosaggio; la terapia e le misure di sostegno dovrebbero essere continuate fino a quando il paziente non si sia stabilizzato.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: bloccanti dei recettori alfa e beta-adrenergici; codice ATC: C07AG02

carvedilolo è un betabloccante non selettivo che esplica attività vasodilatante mediata principalmente attraverso un blocco selettivo dei recettori alfa<sub>1</sub>-adrenergici, ed è dotato di proprietà antiossidanti.

carvedilolo riduce le resistenze vascolari periferiche mediante vasodilatazione e deprime il sistema renina-angiotensina-aldosterone tramite il beta-blocco. L'attività della renina plasmatica è ridotta e la ritenzione idrica è rara.

carvedilolo non presenta attività simpaticomimetica intrinseca e, come il propranololo, è dotato di attività stabilizzante di membrana.

carvedilolo è una miscela racemica di due stereoisomeri. Nei modelli animali, entrambi gli enantiomeri possiedono attività bloccante nei confronti dei recettori alfa adrenergici.

Le proprietà di blocco dei recettori beta-adrenergici non sono selettive per gli adrenocettori beta-1 o beta-2 e sono associate all'enantiomero levogiro di carvedilolo.

carvedilolo è un potente antiossidante ed è dotato di attività "scavenger" nei confronti dei radicali ossigeno.

Le proprietà anti-ossidanti di 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.

Studi clinici hanno dimostrato che le attività combinate di vasodilatazione e di beta-blocco possedute da carvedilolo producono i seguenti effetti:

In pazienti ipertesi, la riduzione della pressione arteriosa non è associata ad un concomitante aumento delle resistenze periferiche totali, come si osserva invece con i farmaci betabloccanti puri. La frequenza cardiaca è lievemente diminuita. Il flusso ematico renale e la funzione renale sono mantenute. Il flusso ematico periferico è mantenuto, pertanto le estremità fredde (spesso osservate con farmaci betabloccanti) rappresentano un evento raro.

Studi di emodinamica in acuto hanno dimostrato che carvedilolo è in grado di ridurre il pre- ed il post-carico ventricolare.

In pazienti con scompenso cardiaco, carvedilolo si è dimostrato in grado di produrre effetti favorevoli sull'emodinamica e miglioramento sia della frazione di eiezione sia delle dimensioni del ventricolo sinistro.

Il normale rapporto tra lipoproteine ad alta e a bassa densità (HDL/LDL) non viene modificato. Il quadro degli elettroliti plasmatici non viene modificato.

In un ampio studio, multicentrico, doppio cieco, controllato verso placebo (COPERNICUS), 2289 pazienti con scompenso cardiaco severo stabile di origine ischemica o non-ischemica, in terapia standard, 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%. Nel gruppo trattato con carvedilolo, la mortalità si è ridotta del 35% rispetto al gruppo placebo (12,8% vs 19,7%,  $p=0,00013$ ). Nel gruppo carvedilolo, la riduzione della mortalità è stata osservata in tutti i sottogruppi di pazienti studiati; inoltre le morti improvvise si sono ridotte del 41% rispetto al gruppo placebo (4,2% vs 7,8%).

Gli endpoint secondari combinati di mortalità o ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, mortalità o ospedalizzazione per cause cardiovascolari e mortalità o ospedalizzazioni per tutte le cause sono risultati tutti significativamente più bassi nel gruppo carvedilolo rispetto al gruppo placebo (con riduzioni rispettivamente del 31%, 27% e 24%,  $p<0,00004$ ).

Durante lo studio l'incidenza di eventi avversi seri è stata più bassa nel gruppo carvedilolo (39% vs 45,4%). All'inizio del trattamento, l'incidenza di peggioramento dello scompenso cardiaco è stata simile in entrambi i gruppi. L'incidenza di gravi peggioramenti dello scompenso cardiaco è stata più bassa nel gruppo carvedilolo (14,5% vs 21,1%).



## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

carvedilolo è un substrato della glicoproteina-P trasportatore intestinale, che svolge un ruolo importante nella biodisponibilità di determinati farmaci.

La biodisponibilità assoluta di carvedilolo nell'uomo è circa del 25%. Il picco plasmatico viene raggiunto circa 1 ora dopo somministrazione orale. Esiste una relazione lineare tra dose e concentrazione nel plasma. I pasti non modificano la biodisponibilità o la massima concentrazione plasmatica, sebbene il tempo per raggiungere la massima concentrazione plasmatica sia ritardato.

### Distribuzione

carvedilolo è altamente lipofilo; circa il 98%-99% del farmaco è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è circa 2 l/kg ed aumenta nei pazienti con cirrosi epatica.

### Metabolismo

L'effetto di primo passaggio epatico ("first pass effect") dopo somministrazione orale è circa del 60-75%; la ricircolazione entero-epatica del farmaco immodificato è stata dimostrata nell'animale.

In tutte le specie animali studiate ed anche nell'uomo, carvedilolo è estesamente metabolizzato nel fegato mediante ossidazione e coniugazione con produzione di vari metaboliti che vengono principalmente eliminati con la bile.

In pazienti con ridotta funzionalità epatica la biodisponibilità può risultare aumentata fino all'80% a causa di un ridotto effetto di primo passaggio.

Il metabolismo ossidativo di carvedilolo è stereoselettivo. L'R-enantiomero è prevalentemente metabolizzato dal CYP2D6 e CYP1A2, mentre l'S-enantiomero è principalmente metabolizzato dal CYP2C9 e in misura minore dal CYP2D6. Altri isoenzimi del CYP450 coinvolti nel metabolismo del carvedilolo includono il CYP3A4, il CYP2E1 e il CYP2C19. La massima concentrazione plasmatica di R- carvedilolo è circa 2 volte superiore a quella di S- carvedilolo.

L'R-enantiomero è metabolizzato prevalentemente attraverso idrossilazione.

Nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 può verificarsi un aumento della concentrazione plasmatica di carvedilolo, principalmente l'R-enantiomero, portando ad un aumento dell'attività alfa-bloccante.

La demetilazione e l'idrossilazione dell'anello fenolico producono tre metaboliti attivi dotati di attività betabloccante. Il metabolita 4'-idrossifenolo è risultato, nelle prove precliniche, circa tredici volte più attivo di

carvedilolo in termini di attività betabloccante. I tre metaboliti attivi mostrano, se confrontati a carvedilolo, una debole azione vasodilatatrice. Nell'uomo le loro concentrazioni sono circa dieci volte più basse di quella di carvedilolo. Inoltre due dei metaboliti idrossi-carbazolici sono degli antiossidanti particolarmente potenti, con un'attività antiossidante dalla 30 alle 80 volte maggiore di quella di carvedilolo.

#### Eliminazione

L'emivita media di eliminazione di carvedilolo è compresa fra le 6 e le 10 ore.

La clearance plasmatica è approssimativamente di 590 ml/min. L'eliminazione avviene principalmente per via biliare. La principale via di escrezione è attraverso le feci. Una minore quantità è eliminata dal rene sotto forma di vari metaboliti.

#### Farmacocinetica in popolazioni speciali

La farmacocinetica di carvedilolo si modifica con l'età; i livelli plasmatici di carvedilolo nel paziente anziano sono circa il 50% più elevati rispetto a quelli osservati nei pazienti giovani. In uno studio condotto in pazienti con cirrosi epatica, la biodisponibilità di carvedilolo è risultata essere quattro volte maggiore ed il picco plasmatico è risultato cinque volte più elevato rispetto a quanto osservato nei volontari sani.

Nei pazienti ipertesi con alterazione della funzione renale da moderata (clearance della creatinina 20-30 ml/min) a grave (clearance della creatinina < 20 ml/min), è stato osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche (calcolate sull'AUC) del 40-55% rispetto a quelle rilevate in pazienti ipertesi con normale funzionalità renale. Tuttavia, è stata osservata un'ampia variabilità nei risultati ottenuti.

In uno studio effettuato su 24 pazienti 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 la farmacocinetica di R e di S- carvedilolo è significativamente alterata dall'insufficienza cardiaca.

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

Negli studi di cancerogenesi effettuati nel ratto e nel topo utilizzando, rispettivamente, dosaggi fino a 75 mg/kg/die e 200 mg/kg/die (da 38 a 100 volte la massima dose raccomandata nell'uomo), carvedilolo non è risultato essere cancerogeno.

carvedilolo ha dimostrato di non possedere attività mutagena nei test condotti su mammiferi e non mammiferi sia *in vitro* sia *in vivo*.

La somministrazione di carvedilolo in ratti femmine gravide a dosaggi tossici per la madre (200 mg/kg pari a più di 100 volte la massima dose raccomandata nell'uomo) ha determinato alterazioni della fertilità (scarso accoppiamento, minore numero di corpi lutei e di impianti, e di embrioni). Dosaggi 60 mg/kg (30 volte la massima dose raccomandata nell'uomo) hanno provocato un ritardo nella crescita e nello sviluppo della prole. È stato osservato un effetto embriotossico (aumento delle perdite post-impianto) ma non sono state osservate malformazioni nel ratto e nel coniglio fino a dosaggi rispettivamente di 200 mg/kg e di 75 mg/kg (100 volte e 38 volte la massima dose raccomandata nell'uomo).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

4 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister bianco opaco in PVC/PVDC/alluminio.

Confezioni da 14, 28 e 56 compresse divisibili da 6,25 mg; da 28 e 56 compresse divisibili da 12,5 mg; da 30 e 56 compresse divisibili da 25 mg.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

*Smaltimento dei farmaci scaduti/inutilizzati*

Il rilascio di farmaci nell'ambiente deve essere ridotto al minimo. I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Usare sistemi di raccolta appositi, se disponibili.

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

SO.SE.PHARM S.R.L.

VIA DEI CASTELLI ROMANI, 22, 00071 - POMEZIA - ROMA

**8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

ACARDEN 6,25 mg compresse - 14 compresse divisibili  
AIC n° 035987027

ACARDEN 6,25 mg compresse - 28 compresse divisibili  
AIC n° 035987039

ACARDEN 6,25 mg compresse - 56 compresse divisibili  
AIC n° 035987041

ACARDEN 12,5 mg compresse - 28 compresse divisibili  
AIC n° 035987054

ACARDEN 12,5 mg compresse - 56 compresse divisibili  
AIC n° 035987066

ACARDEN 25 mg compresse - 30 compresse divisibili AIC  
n° 035987078

ACARDEN 25 mg compresse - 56 compresse divisibili AIC  
n° 035987080

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

3 gennaio 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**