

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Carvedilolo Zentiva 6,25 mg compresse rivestite con film  
Carvedilolo Zentiva 25 mg compresse rivestite con film

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 6,25mg di carvedilolo.  
Ogni compressa contiene 25 mg di carvedilolo.

Eccipienti con effetto noto: lattosio monoidrato.  
Carvedilolo Zentiva 6,25 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di lattosio monoidrato.  
Carvedilolo Zentiva 25 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresa rivestita con film.

Carvedilolo Zentiva 6,25 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film bianche, ovali, con linea di frattura su entrambi i lati e con impresso "6.25" su un lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Carvedilolo Zentiva 25 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film bianche, ovali, con linea di frattura su entrambi i lati e con impresso "25" su un lato. La compressa può essere divisa 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 grave.

## 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Carvedilolo Zentiva è disponibile nei dosaggi 6,25 mg e 25 mg.

### Posologia

#### **Ipertensione essenziale:**

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

#### *Adulti*

La dose iniziale raccomandata è di 12,5 mg una volta al giorno per i primi due giorni. Successivamente, si continua il trattamento con una dose di 25 mg al giorno. Se necessario, la dose può essere ulteriormente aumentata in modo graduale, ad intervalli di due settimane o in misura meno frequente.

#### *Anziani*

La dose iniziale raccomandata nell'ipertensione è di 12,5 mg una volta al giorno che può anche essere sufficiente per il trattamento continuo. Tuttavia se la risposta terapeutica è inadeguata, la dose può essere ulteriormente aumentata in modo graduale, ad intervalli di due settimane o in misura meno frequente.

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

#### *Adulti*

La dose iniziale raccomandata è di 12,5 mg due volte al giorno per due giorni. Successivamente continuare il trattamento con una dose di 25 mg due volte al giorno. Se necessario, la dose può essere ulteriormente aumentata in modo graduale, ad intervalli di due settimane o in misura meno frequente. La dose giornaliera massima raccomandata è di 100 mg in dosi suddivise (due volte al giorno).

#### *Anziani*

La dose iniziale raccomandata è di 12,5 mg due volte al giorno per due giorni. Successivamente continuare il trattamento con una dose di 25 mg due volte al giorno, che è la dose massima giornaliera raccomandata.

#### **Scompenso cardiaco**

Trattamento dell'insufficienza cardiaca da moderata a grave 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 a insufficienza cardiaca) e la terapia di base deve essere stabilizzata per almeno 4 settimane prima del trattamento. Inoltre il paziente deve avere una frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta e 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 al giorno per 2 settimane. Se la dose iniziale è ben tollerata, la dose di carvedilolo può essere aumentata ad intervalli di due settimane o in misura meno frequente, dapprima fino a 6,25 mg due volte al giorno, poi a 12,5 mg due volte al giorno e infine 25 mg due volte al giorno. Si raccomanda di aumentare la dose 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, a patto che lo scompenso cardiaco 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 a un 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 arteriosa, frequenza e ritmo cardiaco). Il peggioramento dell'insufficienza cardiaca o la ritenzione idrica 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, deve essere monitorato per primo il livello di digossina. Occasionalmente può essere necessario ridurre la dose di carvedilolo o anche interrompere temporaneamente il trattamento. Anche in questi casi, il graduale aggiustamento della dose di carvedilolo può essere continuato spesso con successo.

Se la terapia con carvedilolo viene interrotta per più di 2 settimane, si

deve ripartire dalla dose di 3,125 mg 2 volte al giorno e aumentarla 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 sia necessario un aggiustamento della dose del carvedilolo nei pazienti con insufficienza renale.

#### *Disfunzione epatica moderata*

Può essere richiesto un aggiustamento della dose.

#### *Popolazione pediatrica (<18 anni)*

La sicurezza e l'efficacia di carvedilolo nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non è stata dimostrata.

#### *Anziani*

I pazienti anziani possono essere più suscettibili agli effetti di carvedilolo e devono essere monitorati più attentamente.

Come per gli altri beta-bloccanti, e specialmente in pazienti con malattie coronariche, l'interruzione di carvedilolo deve avvenire gradualmente (vedere paragrafo 4.4).

#### Modo di somministrazione

Non è necessario assumere le compresse ai pasti. Tuttavia, si raccomanda ai pazienti con insufficienza cardiaca di prendere il medicinale con il cibo, per permettere un assorbimento più lento e ridurre il rischio di ipotensione ortostatica.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza cardiaca instabile/scompensata di classe IV NYHA della classificazione dell'insufficienza cardiaca, che richiede trattamento inotropo endovenoso.
- Malattia polmonare cronico ostruttiva con ostruzione bronchiale (vedere paragrafo 4.4);
- Disfunzione epatica clinicamente manifesta;
- Precedenti di broncospasmo o asma;
- Embolia polmonare acuta;
- Cuore polmonare;
- Blocco atrio-ventricolare di 2° o 3° grado (a meno che sia stato posto un peacemaker permanente);

- Bradicardia grave (<50 bpm);
- Shock cardiogeno;
- Sindrome del nodo del seno (compreso blocco seno-atriale);
- Ipotensione grave (pressione sistolica <85 mm Hg);
- Acidosi metabolica;
- Angina di Prinzmetal;
- Feocromocitoma non trattato;
- Gravi disturbi circolatori delle arterie periferiche;
- Trattamento endovenoso concomitante con verapamil o diltiazem o altri antiaritmici (vedere paragrafo 4.5);
- Terapia concomitante con inibitori MAO (eccezione: inibitori MAO B);
- Allattamento.

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

##### Ipertensione

Carvedilolo Zentiva può essere usato per l'ipertensione essenziale da solo o in combinazione con altri agenti che abbassano la pressione sanguigna, specialmente con diuretici tiazidici. In caso di (pre) trattamento con diuretici, si raccomanda di interromperlo brevemente, se possibile, prima di iniziare la terapia con Carvedilolo Zentiva, se necessario, al fine di evitare un calo potenzialmente eccessivo della pressione sanguigna.

Poiché l'esperienza clinica è limitata, Carvedilolo Zentiva non deve essere somministrato a pazienti con ipertensione labile o secondaria, sintomi di blocco completo della branca, tendenza alla riduzione della pressione arteriosa quando si cambia posizione (ortostasi), disturbi cardiaci infiammatori acuti, ostruzione emodinamicamente rilevante delle valvole cardiache o del tratto di efflusso, malattia arteriosa periferica allo stadio terminale, così come trattamento concomitante con l'antagonista del recettore  $\alpha_1$  o l'agonista del recettore  $\alpha_2$ .

Se, in casi eccezionali giustificati, vengono usati Carvedilolo Zentiva e clonidina allo stesso tempo, la clonidina può essere interrotta gradualmente solo se il trattamento con Carvedilolo Zentiva è stato sospeso pochi giorni prima.

##### Insufficienza cardiaca congestizia cronica

Carvedilolo deve essere somministrato principalmente in aggiunta ad una terapia standard per l'insufficienza cardiaca a base di diuretici, ACE-inibitori, digitale e/o vasodilatatori. La terapia con carvedilolo deve iniziare solo se il paziente è stabilizzato nella terapia convenzionale di base da almeno 4 settimane. I pazienti scompensati devono essere ricompensati. I pazienti con grave insufficienza cardiaca (NYHA  $\geq$  III), deplezione idro-salina (as es. alte dosi di terapia diuretica), anziani ( $\geq$ 70

anni) o pazienti con bassa pressione arteriosa basale devono essere monitorati per circa 2 ore dopo la prima dose o dopo un aumento di dose poiché può manifestarsi ipotensione (pressione sistolica <100 mmHg). L'ipotensione dovuta ad eccessiva vasodilatazione va trattata inizialmente riducendo la dose di diuretico. Se i sintomi persistono ancora si deve ridurre la dose dell'ACE-inibitore. Se necessario può essere ulteriormente ridotta la dose di carvedilolo o temporaneamente sospesa. La dose di carvedilolo non deve essere di nuovo aumentata prima che i sintomi dovuti al peggioramento dell'insufficienza cardiaca o alla vasodilatazione siano sotto controllo.

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, sospenderne temporaneamente l'assunzione. Questi episodi non precludono la possibilità di una successiva efficace titolazione di carvedilolo. A causa dell'effetto negativo sulla conduzione AV, carvedilolo deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da blocco AV di grado I.

Carvedilolo deve essere usato con cautela in combinazione con glicosidi digitalici, in quanto entrambi i medicinali rallentano la conduzione AV (vedere paragrafo 4.5).

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

Un peggioramento reversibile della funzionalità renale è stato osservato durante la terapia con carvedilolo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e bassa pressione arteriosa (pressione sistolica <100 mm Hg), nei pazienti con cardiopatia ischemica e aterosclerosi generalizzata, 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 la funzionalità renale peggiora in modo significativo, la dose di carvedilolo deve essere ridotta o il trattamento deve essere interrotto.

#### *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.

Poiché esiste un'esperienza clinica limitata per l'uso di carvedilolo in pazienti con angina pectoris instabile, deve essere usato solo con cautela nel caso di questi sintomi.

#### *Broncopneumopatia cronica ostruttiva*

In pazienti con predisposizione al broncospasmo, si può manifestare sofferenza respiratoria come risultato di un possibile aumento delle resistenze delle vie aeree. Pertanto i pazienti con malattie respiratorie con componenti broncospastici non possono essere trattati con carvedilolo (vedere paragrafo 4.3)..

#### *Diabete*

Si deve usare cautela nel somministrare carvedilolo a pazienti con diabete mellito, poiché potrebbe essere associato ad un peggioramento del controllo del glucosio ematico o ai segni e sintomi iniziali di un'ipoglicemia acuta che possono venire mascherati o attenuati. Pertanto, nei pazienti diabetici che ricevono carvedilolo è richiesto un attento monitoraggio mediante regolari controlli del glucosio ematico all'inizio del trattamento o quando viene modificato il dosaggio. Il dosaggio dei farmaci antidiabetici deve essere regolato se necessario (vedere paragrafo 4.5).

Inoltre, con un digiuno rigoroso, è necessario un attento monitoraggio medico della concentrazione di glucosio nel sangue (vedere paragrafo 4.5).

I beta-bloccanti possono aumentare l'insulino-resistenza e mascherare i sintomi dell'ipoglicemia. Tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato che i beta-bloccanti vasodilatatori come il carvedilolo hanno un'azione più favorevole sui profili glucidico e lipidico.

#### *Vasculopatia periferica e fenomeno di Raynaud*

Carvedilolo deve essere impiegato con cautela in pazienti con malattia vascolare periferica (come il fenomeno di Raynaud) poiché i beta-bloccanti possono precipitare o aggravare i sintomi di insufficienza arteriosa.

#### *Tireotossicosi*

Carvedilolo può mascherare i segni ed i sintomi della 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 di carvedilolo e degli anestetici.

I beta-bloccanti riducono il rischio di aritmie in anestesia, tuttavia il rischio di ipotensione può essere aumentato. Studi più recenti suggeriscono tuttavia un beneficio dei beta-bloccanti nel prevenire la morbilità cardiaca perioperatoria e nel ridurre l'incidenza di complicazioni cardiovascolari.

#### *Bradycardia*

Carvedilolo può causare bradicardia. Se la frequenza del polso del paziente si riduce a meno di 55 battiti al minuto e si manifestano sintomi associati alla bradicardia, il dosaggio di carvedilolo deve essere ridotto.

#### *Ipersensibilità*

Si deve usare cautela nel somministrare carvedilolo a pazienti con una storia di gravi reazioni di ipersensibilità ed a pazienti sottoposti a terapia di desensibilizzazione, in quanto 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). Il trattamento con carvedilolo deve essere sospeso definitivamente nei pazienti che manifestano reazioni avverse cutanee gravi eventualmente attribuibili a carvedilolo.

#### *Psoriasi*

Si deve usare cautela nel prescrivere beta-bloccanti a pazienti con psoriasi in quanto le reazioni cutanee possono aggravarsi. I pazienti con una storia di psoriasi associata a terapia con beta-bloccanti devono prendere carvedilolo solo dopo valutazione del rapporto rischio/beneficio.

#### *Uso concomitante di calcio-antagonisti o di altri antiaritmici*

Un attento monitoraggio elettrocardiografico (ECG) e della pressione arteriosa è necessario nei pazienti che ricevono contemporaneamente carvedilolo in associazione con calcio-antagonisti del tipo verapamil o diltiazem, o altri farmaci antiaritmici, specialmente amiodarone. La co-somministrazione endovenosa deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

#### *Feocromocitoma*

Nei pazienti con feocromocitoma, un agente alfa-bloccante deve essere iniziato prima di utilizzare un qualsiasi agente beta-bloccante. Sebbene carvedilolo abbia attività farmacologiche sia alfa che beta-bloccanti, non vi è alcuna esperienza relativa al suo uso in questa condizione.

Pertanto, si deve prestare cautela nel somministrare carvedilolo ai pazienti con sospetto feocromocitoma.

#### *Angina variante di Prinzmetal*

I medicinali con attività beta-bloccante 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. Carvedilolo è controindicato nei pazienti con angina variante di Prinzmetal diagnosticata (vedere paragrafo 4.3). 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 affetti da cardiopatia ischemica. La terapia con carvedilolo deve essere sospesa gradualmente nell'arco di un periodo di due settimane, per esempio riducendo di metà la dose giornaliera ogni tre giorni. Se necessario, allo stesso tempo deve essere iniziata la terapia sostitutiva per prevenire un'esacerbazione dell'angina pectoris.

#### *Uso come agente dopante*

L'uso di carvedilolo può portare a risultati positivi nei controlli antidoping. L'uso di carvedilolo come agente dopante può mettere in pericolo la salute.

I pazienti noti per essere metabolizzatori lenti di CYP2D6, devono essere attentamente monitorati durante l'inizio della terapia (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Carvedilolo non è raccomandato per l'uso in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni a causa di dati insufficienti in materia di sicurezza.

#### *Anziani*

I pazienti anziani possono essere più suscettibili agli effetti di carvedilolo e devono essere monitorati con maggiore attenzione.

#### *Lattosio monoidrato*

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

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

##### **Interazioni farmacocinetiche**

###### *Effetti di carvedilolo sulla farmacocinetica di altri medicinali:*

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.

###### *Digossina*

In alcuni studi su soggetti sani e pazienti con insufficienza cardiaca è stata dimostrata un'esposizione aumentata alla digossina a livello sierico fino al 20%. Nei pazienti di sesso maschile è stato osservato un effetto significativamente più ampio rispetto alle pazienti di sesso femminile. Si raccomanda un controllo dei livelli di digossina quando si inizia, si aggiusta o si sospende la terapia con carvedilolo (vedere paragrafo 4.4). Carvedilolo non ha effetto sulla digossina somministrata per via endovenosa.

###### *Ciclosporina*

Due studi in pazienti sottoposti a trapianto renale o cardiaco trattati con ciclosporina per via orale hanno mostrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina dopo l'inizio del trattamento con carvedilolo. Sembra che il carvedilolo aumenti la disponibilità di ciclosporina somministrata per via orale di circa il 10 - 20%. Al fine di mantenere il livello di ciclosporina terapeutico, è stato necessario ridurre la dose di ciclosporina in media del 10 - 20% in questi pazienti. Il meccanismo dell'interazione non è noto, ma potrebbe essere associato all'inibizione dell'attività della glicoproteina P nell'intestino. A causa della notevole variabilità dei singoli livelli di ciclosporina, si raccomanda di monitorare attentamente la concentrazione di ciclosporina dopo l'inizio della terapia con carvedilolo e, se necessario, di regolare la dose di ciclosporina. Nel caso di ciclosporina somministrata per i.v., non si prevede alcuna interazione con carvedilolo.

## *Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica del carvedilolo*

### *Farmaci che inducono o inibiscono gli enzimi del citocromo P450*

I pazienti trattati con farmaci che inducono (per esempio rifampicina e barbiturici) o inibiscono (per esempio cimetidina, ketoconazolo, fluoxetina, aloperidolo, verapamil, eritromicina) gli enzimi del citocromo P450 devono essere attentamente monitorati durante il trattamento concomitante con carvedilolo in quanto le concentrazioni sieriche di carvedilolo possono essere ridotte da induttori enzimatici e aumentate da inibitori enzimatici.

Gli inibitori, così come gli induttori di CYP2D6 e CYP2C9, possono stereoselettivamente modificare il metabolismo sistemico e/o presistemico del carvedilolo, provocando aumentate o ridotte concentrazioni plasmatiche di R e S-carvedilolo. Alcuni esempi osservati in pazienti o in soggetti sani sono elencati di seguito, ma la lista non è esaustiva.

### *Cimetidina*

La cimetidina, l'idralazina e l'alcol possono aumentare la disponibilità sistemica di carvedilolo perché riducono il metabolismo epatico mediante inibizione enzimatica. Pertanto, si raccomanda di monitorare attentamente questi pazienti con una somministrazione concomitante.

### *Rifampicina*

In uno studio su 12 soggetti sani, la disponibilità del carvedilolo con somministrazione concomitante di rifampicina è stata ridotta di circa il 60% e si è osservato un ridotto effetto di carvedilolo sulla pressione sistolica. Il meccanismo dell'interazione non è noto, ma potrebbe essere il risultato dell'induzione della glicoproteina P nell'intestino attraverso la rifampicina, portando ad una diminuzione dell'assorbimento intestinale di carvedilolo. Si raccomanda di monitorare attentamente l'attività  $\beta$  bloccante in pazienti che sono trattati con carvedilolo e rifampicina contemporaneamente.

### *Amiodarone*

Uno studio in vitro con microsomi epatici umani ha dimostrato che l'amiodarone e il desetilamiodarone inibiscono l'ossidazione di (R) e (S) carvedilolo. Il livello minimo di (S) carvedilolo è stato significativamente aumentato di un fattore di 2,2 nei pazienti con insufficienza cardiaca che hanno assunto carvedilolo e amiodarone insieme rispetto ai pazienti trattati con carvedilolo in monoterapia. L'effetto su (S) carvedilolo è stato attribuito al desetilamiodarone, un metabolita di amiodarone, che è un forte inibitore del CYP2C9. Si raccomanda di monitorare l'attività  $\beta$  bloccante nei pazienti trattati con carvedilolo e amiodarone contemporaneamente.

### *Fluoxetina e paroxetina*

La somministrazione concomitante di carvedilolo e fluoxetina, un forte inibitore del CYP2D6, in uno studio randomizzato, crossover, su 10 pazienti con insufficienza cardiaca, ha determinato l'inibizione stereoselettiva del metabolismo di carvedilolo con un aumento del 77% dell'AUC media dell'enantiomero R (+) e un aumento statisticamente non significativo dell'AUC media dell'enantiomero (S) del 35% rispetto al gruppo placebo. Tuttavia, non sono state osservate differenze tra i gruppi di trattamento per quanto riguarda gli eventi avversi, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. L'effetto di una singola dose di paroxetina, un potente inibitore del CYP2D6, sulla farmacocinetica di carvedilolo è stato studiato in 12 soggetti dopo singola somministrazione orale. Nonostante un significativo aumento della disponibilità di (R) e (S) carvedilolo, non sono stati osservati effetti clinici nei soggetti.

## **Interazioni farmacodinamiche**

### *Insulina e antidiabetici orali*

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina e dei farmaci diabetici orali può essere l'intensificazione dei bloccanti dei recettori  $\beta$ . I sintomi dell'ipoglicemia possono essere mascherati o attenuati (specialmente la tachicardia). Pertanto, il monitoraggio regolare dei livelli di glucosio nel sangue è raccomandato nei pazienti diabetici che usano insulina o antidiabetici orali (vedere paragrafo 4.4).

### *Agenti che riducono le catecolamine*

I pazienti che assumono sia agenti con proprietà beta-bloccanti sia un medicinale che può ridurre le catecolamine (per esempio reserpina, guanetidina, metildopa, guanfacina e gli inibitori della monoamino-ossidasi, tranne gli inibitori MAO-B) devono essere attentamente monitorati per i segni di ipotensione e/o di bradicardia grave.

### *Digossina*

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

*Bloccanti dei canali del calcio del verapamil o, tipo diltiazem, amiodarone o altri antiaritmici* Casi isolati di disturbo della conduzione, raramente con compromissione emodinamica, sono stati osservati in pazienti che stanno assumendo carvedilolo e diltiazem (orale), verapamil e/o amiodarone. Come con gli altri beta-bloccanti, un attento monitoraggio della frequenza cardiaca e del ritmo cardiaco (ECG) e

della pressione arteriosa devono essere intrapresi quando vi è co-somministrazione con calcio-antagonisti del tipo verapamil e diltiazem, in quanto il rischio di disturbi della conduzione AV o il rischio di insufficienza cardiaca sono aumentati (effetto sinergico) (vedere paragrafo 4.4). Occorre eseguire un attento monitoraggio quando carvedilolo è co-somministrato, sia con antiaritmici di classe I o amiodarone (orale). Bradicardia, arresto cardiaco e fibrillazione ventricolare sono stati riportati subito dopo l'inizio del trattamento con beta-bloccanti nei pazienti trattati con amiodarone. C'è il rischio di insufficienza cardiaca in caso di terapia endovenosa concomitante con antiaritmici di classe Ia o Ic.

### *Clonidina*

La somministrazione concomitante di clonidina e agenti con proprietà beta-bloccanti può potenziare gli effetti di riduzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca.

Quando il trattamento concomitante con agenti aventi proprietà beta-bloccanti e clonidina deve essere interrotto, l'agente beta-bloccante deve essere interrotto per primo. La terapia con clonidina può essere interrotta alcuni giorni dopo diminuendo gradualmente il dosaggio.

### *Altri farmaci antiipertensivi*

Come osservato per altri agenti con attività beta-bloccante, carvedilolo può potenziare l'effetto di altri medicinali somministrati in associazione aventi azione antiipertensiva (per esempio antagonisti del recettore  $\alpha$ -1) o per i quali l'ipotensione fa parte del profilo dei propri effetti indesiderati, come barbiturici, fenotiazine, antidepressivi triciclici, agenti vasodilatatori e alcol.

### *Anestetici inalatori*

Un attento monitoraggio dei segni vitali è raccomandato durante l'anestesia a causa della sinergia inotropica negativa e degli effetti ipotensivi di carvedilolo e dei farmaci anestetici (vedere paragrafo 4.4).

### *FANS*

L'uso concomitante di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e degli antagonisti beta-adrenergici può determinare un aumento della pressione arteriosa e un alterato controllo della stessa pressione.

### *Broncodilatatori beta-agonisti*

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

### *Diidropiridine*

La somministrazione di diidropiridine e carvedilolo deve essere

eseguita sotto attenta supervisione, poiché sono stati segnalati insufficienza cardiaca e grave ipotensione.

#### *Nitrati*

Aumentati effetti ipotensivi.

#### *Estrogeni e corticosteroidi*

L'effetto antiipertensivo del carvedilolo viene ridotto dalla ritenzione di acqua e di sodio.

#### *Simpaticomimetici con effetti alfa-mimetici e beta-mimetici*

Rischio di ipertensione e di eccessiva bradicardia.

#### *Ergotamina*

Aumentata vasocostrizione.

#### *Agenti bloccanti neuromuscolari*

Aumentato blocco neuromuscolare.

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

### Gravidanza

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

Studi sperimentali sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli umani è sconosciuto.

I Beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, che può portare a morte intrauterina del feto, parti immaturi e prematuri. Inoltre, nel feto e nel neonato possono manifestarsi reazioni avverse (soprattutto ipoglicemia, bradicardia, depressione respiratoria e ipotermia). Nel neonato si può verificare un aumentato rischio di complicazioni cardiache e polmonari nel periodo post-natale. Il trattamento deve essere interrotto 2-3 giorni prima della data prevista per il parto. Se questo non è possibile il neonato deve essere monitorato per i primi 2-3 giorni di vita.

### Allattamento

Gli studi sull'animale in allattamento hanno dimostrato che il carvedilolo e/o i suoi metaboliti sono escreti e accumulati nel latte materno dei ratti. L'escrezione di carvedilolo nel latte materno non è stata studiata negli esseri umani. L'allattamento al seno è pertanto

controindicato durante la somministrazione di carvedilolo.

#### Fertilità

Negli studi sugli animali, ci sono stati disturbi della fertilità femminile dopo il trattamento con carvedilolo (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti del carvedilolo sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

A causa di reazioni individuali variabili (per esempio capogiri, stanchezza), la capacità di guidare, di azionare 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 medicinale e in combinazione con alcol.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

##### a) Sintesi del profilo di sicurezza

La frequenza delle reazioni avverse non è dipendente dalla dose, ad eccezione di capogiri, disturbi della vista, bradicardia e potenziamento dello scompenso cardiaco.

##### 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 seguenti tabelle riassumono le reazioni avverse al carvedilolo divise in gruppi secondo la terminologia MedDRA insieme alla loro frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La Tabella 1 riepiloga gli effetti indesiderati che sono stati riportati in concomitanza con l'uso di carvedilolo in studi rilevanti di autorizzazione per le seguenti indicazioni: insufficienza cardiaca cronica, disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico acuto, pressione alta e trattamento a lungo termine di angina pectoris cronica.

#### **Tabella 1 Effetti indesiderati negli studi clinici**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
<b><i>Infezioni ed infestazioni</i></b>	Comune	Bronchiti, polmonite, infezioni delle vie respiratorie superiori, infezioni delle vie urinarie
<b><i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i></b>	Comune	Anemia
	Raro	Trombocitopenia
	Molto raro	Leucopenia
<b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>	Molto raro	Ipersensibilità (reazione allergica)
<b><i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i></b>	Comune	Aumento di peso, ipercolesterolemia, alterazione del controllo glicemico (iperglicemia, ipoglicemia) nei pazienti con diabete mellito preesistente
<b><i>Disturbi psichiatrici</i></b>	Comune	Depressione, umore depresso
	Non comune	Disturbi del sonno, incubi, allucinazioni, confusione
	Molto raro	Psicosi
<b><i>Patologia del sistema nervoso</i></b>	Molto comune	Capogiri, cefalea
	Comune	Pre-sincope, sincope
	Non comune	Parestesia
<b><i>Patologie dell'occhio</i></b>	Comune	Disturbi visivi, ridotta lacrimazione (occhi secchi), irritazione oculare
<b><i>Patologie</i></b>	Molto comune	Insufficienza cardiaca

<b>cardiache</b>	Comune	Bradycardia, ipervolemia, eccesso di liquidi
	Non comune	Blocco atrio-ventricolare, angina pectoris
<b>Patologie vascolari</b>	Molto comune	Ipotensione
	Comune	Ipotensione ortostatica, disturbi della circolazione periferica (estremità fredde, malattia vascolare periferica, esacerbazione della claudicazione intermittente e del fenomeno di Reynaud)
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Comune	Dispnea, edema polmonare, asma in pazienti predisposti
	Raro	Congestione nasale
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Comune	Nausea, diarrea, vomito, dispepsia, dolori addominali
	Non comune	Stitichezza
	Raro	Bocca secca
<b>Patologie epatobiliari</b>	Molto raro	Aumento dell'alanina amminotransferasi (ALT), dell'aspartato amminotransferasi (AST) e della gammaglutamiltransferasi (GGT)
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Non comune	Reazioni cutanee (es. esantema allergico, dermatiti, orticaria, prurito, lesioni cutanee)

		psoriasiche e lichen planus simili)
	Non nota	Gravi reazioni avverse cutanee (per esempio eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica), alopecia
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Comune	Dolore alle articolazioni
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Comune	Insufficienza renale e alterazioni della funzionalità renale in pazienti con malattia vascolare diffusa e/o insufficienza renale basale, disturbi della minzione
	Molto raro	Incontinenza urinaria nelle donne
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Non comune	Disfunzione erettile
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Molto comune	Astenia (fatica)
	Comune	Dolore

(c) Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Capogiri, 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 avverso 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 funzionalità renale nella terapia con carvedilolo nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica con bassa pressione arteriosa, 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 la compromissione della contro-regolazione del glucosio nel sangue.

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9. Sovradosaggio**

#### *Sintomi e segni*

Il sovradosaggio può causare grave ipotensione, bradicardia, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno ed arresto cardiaco. Vi possono essere inoltre problemi respiratori, broncospasmo, vomito, riduzione del livello di coscienza e crisi convulsive generalizzate.

#### *Trattamento*

In aggiunta al trattamento supportivo generale, i parametri vitali devono essere monitorati e, se necessario, corretti in condizioni di terapia intensiva. Potrebbe essere necessario eseguire la ventilazione meccanica. Possono essere prese le seguenti misure di supporto:

L'assorbimento di carvedilolo nel tratto gastrointestinale può essere

ridotto dalla lavanda gastrica, dalla somministrazione di carbone attivo e da purga.

Il paziente deve essere portato in posizione supina.

*Antidoti disponibili:*

L'atropina può essere utilizzata in caso di eccessiva bradicardia (0,5 - 2 mg endovena).

In caso di bradicardia refrattaria, è necessario impiantare un pacemaker. Per ipotensione o shock, devono essere utilizzati sostituti del plasma e, se necessario, simpaticomimetici.

L'effetto  $\beta$  bloccante del carvedilolo può essere ridotto e, se necessario, antagonizzato da somministrazione i.v. di simpaticomimetici dosati in base al peso corporeo, ad esempio isoprenalina, dobutamina, orciprenalina o adrenalina. Se è necessario un effetto inotropico positivo, può essere presa in considerazione la somministrazione di un inibitore della fosfodiesterasi, ad esempio milrinone. Se necessario, può essere usato il glucagone per via endovenosa: inizialmente 10 mg per via endovenosa, se necessario seguito da una infusione lenta di 2 - 5 mg / ora (per mantenere la funzione cardiovascolare).

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, noradrenalina o etilefrina monitorando continuamente la circolazione.

. In caso di broncospasmo, devono essere somministrati farmaci beta-simpaticomimetici (come aerosol o endovena, se l'aerosol non fornisce un effetto adeguato), oppure possono essere somministrati endovena teofillina o aminofillina. In caso di crisi convulsive si raccomanda la somministrazione di diazepam o clonazepam per iniezione endovenosa lenta.

Nota: In casi 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.

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

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

*Codice ATC: C07AG02*

#### *Meccanismo d'azione*

Carvedilolo è un beta-bloccante non selettivo vasodilatatore che riduce la resistenza vascolare periferica mediante un blocco selettivo dei recettori  $\alpha_1$  e sopprime il sistema renina-angiotensina-aldosterone attraverso un blocco beta non selettivo. L'attività della renina plasmatica è ridotta e la ritenzione idrica è rara.

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

Carvedilolo ha proprietà antiossidanti e può inibire l'effetto dei radicali liberi dell'ossigeno. Le proprietà antiossidanti del carvedilolo e dei suoi metaboliti sono state dimostrate in studi su animali in vitro e in vivo e in vitro in un certo numero di tipi di cellule umane.

Carvedilolo è un racemo di due stereoisomeri. È stato osservato che entrambi gli enantiomeri possiedono attività di blocco alfa-adrenergico in modelli animali. Il blocco non selettivo dei  $\beta_1$  e  $\beta_2$  adrenocettori è attribuito principalmente all'S(-) enantiomero.

Carvedilolo non ha effetti negativi sul profilo lipidico o sugli elettroliti. Il rapporto tra HDL (lipoproteine ad alta densità) e LDL (lipoproteine a bassa densità) rimane normale.

#### *Efficacia clinica e sicurezza*

Studi clinici hanno mostrato i seguenti risultati per carvedilolo:

##### *Iperensione*

Carvedilolo abbassa la pressione sanguigna nei pazienti ipertesi a causa di una combinazione di attività  $\beta$  bloccante e una vasodilatazione  $\alpha_1$  modulata. Nei pazienti ipertesi, una riduzione della pressione arteriosa 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.

### *Cardiopatía ischemica*

In trattamenti prolungati di pazienti con angina, il carvedilolo è risultato avere un effetto anti-ischemico e di alleviamento del dolore. Studi emodinamici hanno dimostrato che carvedilolo riduce il pre-carico (pressione arteriosa polmonare e pressione capillare polmonare) e il post-carico (resistenza periferica) ventricolare. In pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o scompenso cardiaco congestizio, carvedilolo ha un favorevole effetto sull'emodinamica e sulla frazione di eiezione ventricolare sinistra e sulle dimensioni del ventricolo stesso.

### *Insufficienza cardiaca cronica*

In pazienti con insufficienza cardiaca cronica ischemica o non ischemica, carvedilolo ha ridotto significativamente la mortalità e il tasso di ospedalizzazione e ha migliorato i sintomi e la funzione ventricolare sinistra. L'effetto di carvedilolo è dose-dipendente.

In un ampio studio internazionale multicentrico, a doppio cieco, controllato con placebo sulla mortalità (COPERNICUS), sono stati studiati 2289 pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile di origine ischemica o non ischemica, che avevano già ricevuto una terapia standard ottimizzata (ad es. con diuretici, ACE inibitori, digitale e/o vasodilatatori se necessario) e sono stati randomizzati a carvedilolo (1156 pazienti) o placebo (1133 pazienti).

I pazienti soffrivano di una disfunzione sistolica ventricolare sinistra con una frazione di eiezione media <20%. La mortalità complessiva rispetto a 1 anno è stata del 12,8% per il gruppo carvedilolo, del 35% inferiore rispetto al gruppo placebo al 19,7% ( $p = 0,00013$ ). Il vantaggio in termini di sopravvivenza dei pazienti era consistente nella terapia con carvedilolo in tutte le sottopopolazioni studiate, come i pazienti ad alto rischio (EF <20%, frequente riospedalizzazione). Nel gruppo carvedilolo, il 41% di pazienti in meno è morto improvvisamente (5,3% contro 8,9%) rispetto al gruppo placebo.

Gli endpoint secondari combinati *mortalità o ospedalizzazione dovuta a insufficienza cardiaca* (riduzione del 31%), *mortalità o ospedalizzazione cardiovascolare* (riduzione del 27%) e *mortalità o ospedalizzazione indipendentemente dalla causa* (riduzione del 24%), erano tutti significativamente più bassi nel gruppo carvedilolo rispetto al gruppo placebo (tutti  $p \leq 0,00004$ ).

L'incidenza di gravi effetti avversi durante lo studio era più bassa nel gruppo carvedilolo rispetto al gruppo placebo (39,0% versus 45,4%). Anche nella fase di titolazione, non vi era un'incidenza più frequente di

deterioramento dell'insufficienza cardiaca nel gruppo carvedilolo rispetto al gruppo placebo.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

Dopo aver preso una capsula da 25 mg, in soggetti sani, il carvedilolo viene rapidamente assorbito dopo circa 1 ora e ½ (t<sub>max</sub>) con una concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) di 21 mg / l. Dopo la dose, il carvedilolo subisce una marcata metabolizzazione di primo passaggio, che produce una biodisponibilità assoluta di circa il 25% nei soggetti di sesso maschile. Carvedilolo è un racemato e l'enantiomero (S), con una biodisponibilità orale assoluta del 15%, sembra più rapidamente decomposto rispetto all'enantiomero (R), che ha una disponibilità orale assoluta del 31%. La concentrazione plasmatica massima di (R) carvedilolo è circa il doppio di (S) carvedilolo.

Studi in vitro hanno dimostrato che il carvedilolo è un substrato del trasportatore della glicoproteina P intestinale. Il ruolo della glicoproteina P è stato anche confermato nella distribuzione di carvedilolo in vivo nei soggetti.

### *Distribuzione*

Il carvedilolo è molto lipofilo, è legato per il 95% alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è compreso tra 1,5 e 2 l/kg. Il volume di distribuzione è aumentato nei pazienti con cirrosi epatica.

### *Biotrasformazione*

Carvedilolo è largamente metabolizzato nel fegato mediante ossidazione e coniugazione in una serie di metaboliti che sono principalmente escreti attraverso la bile. Una circolazione enteroepatica è stata dimostrata negli animali. La demetilazione e l'idrossilazione sull'anello fenolico produce tre metaboliti attivi con azione β-bloccante. Paragonati al carvedilolo, questi tre metaboliti attivi dimostrano una debole azione vasodilatatrice. Sulla base di studi preclinici, il metabolita 4-idrossifenolo—presenta un'attività beta-bloccante circa 13 volte più potente di quella del carvedilolo.

Tuttavia, nell'uomo le concentrazioni dei metaboliti sono circa dieci volte più basse di quelle del carvedilolo. Due dei metaboliti idrossicarbazolici del carvedilolo sono potenti antiossidanti, con una potenza pari a 30-80 volte quella del carvedilolo.

Con lenti metabolizzatori, i componenti dell'azione vasodilatatore possono essere rinforzati.

Studi farmacocinetici sull'uomo hanno dimostrato che il metabolismo ossidativo del carvedilolo è stereoselettivo. I risultati di uno studio in vitro hanno permesso di concludere che vari isoenzimi del citocromo P450, tra cui CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 e CYP1A2 possono essere coinvolti nei processi di ossidazione e idrossilazione.

Studi con soggetti e pazienti hanno mostrato che l'enantiomero (R) è prevalentemente metabolizzato dal CYP2D6 e l'enantiomero (S) è prevalentemente metabolizzato da CYP2D6 e CYP2C9.

#### *Polimorfismo genetico*

I risultati degli studi clinici di farmacocinetica in soggetti umani hanno dimostrato che il CYP2D6 svolge un ruolo importante nel metabolismo di (R)- e di (S)-carvedilolo.

Come conseguenza, le concentrazioni plasmatiche di (R)- e (S)-carvedilolo sono aumentate nei metabolizzatori lenti del CYP2D6. In termini di significato clinico, c'è una mancanza di uniformità nei risultati.

#### *Eliminazione*

Dopo aver assunto una dose singola di 50 mg di carvedilolo, circa il 60% della dose viene secreta nella bile ed entro 11 giorni escreta come metaboliti con le feci. Dopo una singola dose, solo il 16% circa viene escreto nelle urine sotto forma di carvedilolo o dei suoi metaboliti. L'eliminazione renale del principio attivo invariato era inferiore al 2%. Dopo infusione endovenosa di 12,5 mg di carvedilolo, la clearance plasmatica nei soggetti ha raggiunto circa 600 ml/min e l'emivita di eliminazione è stata di circa 2,5 ore.

L'emivita di eliminazione di una capsula da 50 mg è stata di 6,5 ore negli stessi soggetti, che corrisponde anche all'emivita di assorbimento dalla capsula. Dopo aver preso la dose, la clearance di (S) carvedilolo dall'intero organismo è approssimativamente il doppio di (R) carvedilolo.

#### *Linearità / non linearità*

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

#### *Relazioni farmacocinetiche / farmacodinamiche*

#### *Pazienti con compromissione della funzionalità epatica*

Uno studio di farmacocinetica su pazienti con cirrosi epatica ha mostrato che la disponibilità sistemica (AUC) di carvedilolo in pazienti

con disturbi della funzionalità epatica è aumentata di un fattore di 6,8 rispetto ai soggetti con fegato sano. Pertanto, carvedilolo è controindicato nei pazienti con disturbi della funzionalità epatica clinicamente manifesti (vedere paragrafo 4.3).

#### *Pazienti con insufficienza renale*

Nei pazienti con ipertensione e insufficienza renale, i valori di AUC, l'emivita di eliminazione e la concentrazione plasmatica massima non vengono modificati in modo significativo. L'eliminazione renale della sostanza attiva immodificata è ridotta nei pazienti con insufficienza renale; i cambiamenti nei parametri farmacocinetici sono, tuttavia, piccoli. L'autoregolazione della circolazione renale e la filtrazione glomerulare rimangono invariate durante il trattamento a lungo termine con carvedilolo. Non è necessario aggiustare la dose in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

Carvedilolo non viene eliminato in dialisi perché non può passare attraverso la membrana dialitica, probabilmente a causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche.

#### *Pazienti con insufficienza cardiaca*

In uno studio condotto su 24 pazienti con insufficienza cardiaca giapponese, la clearance di (R) - e (S) carvedilolo era significativamente inferiore a quella inizialmente assunta sulla base dei dati di pazienti sani. Questi risultati consentono di ipotizzare che la farmacocinetica di (R) - e (S) carvedilolo sia significativamente modificata dall'insufficienza cardiaca.

#### *Popolazione pediatrica*

Le indagini condotte su bambini e adolescenti hanno dimostrato che la clearance correlata al peso è significativamente maggiore rispetto agli adulti.

#### *Anziani*

La farmacocinetica di carvedilolo nei pazienti ipertesi non è stata influenzata dall'età. In uno studio con pazienti ipertesi anziani non è stata osservata alcuna deviazione del profilo degli effetti avversi rispetto ai pazienti più giovani. In un altro studio in cui sono stati inclusi pazienti anziani con malattia coronarica, non sono state osservate differenze in relazione agli effetti avversi riportati rispetto a quelli riportati per i pazienti più giovani. Pertanto, non è necessario aggiustare la dose iniziale nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

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

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva e sviluppo.

Studi su ratti e topi non hanno rivelato un potenziale carcinogenico del carvedilolo alle dosi di 75 mg/kg e 200 mg/kg (38-100 volte la dose massima giornaliera nell'uomo).

Carvedilolo ha dimostrato di non avere potenziale mutageno in studi condotti su mammiferi o altri animali *in vitro* ed *in vivo*.

Quando alte dosi di carvedilolo sono state somministrate a femmine di ratto gravide

( $\geq 200$  mg/kg =  $\geq 100$  volte la dose massima giornaliera nell'uomo) sono stati osservati effetti indesiderati sulla gravidanza e sulla fertilità (diminuzione della frequenza di accoppiamento, riduzione del numero di corpi lutei e impianti intrauterini).

La crescita fisica e lo sviluppo del feto erano ritardati alle dosi  $\geq 60$  mg/kg ( $\geq 30$  volte la dose massima giornaliera nell'uomo). È stata osservata embriotossicità (aumentata mortalità dopo l'impianto dell'embrione) ma non malformazioni in ratti e conigli a dosi rispettivamente di 200 mg/kg e 75 mg/kg (38-100 volte la dose massima giornaliera nell'uomo).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:  
cellulosa microcristallina  
lattosio monoidrato  
crospovidone CL  
povidone K30  
silice colloidale anidra diossido  
magnesio stearato

Rivestimento della compressa:  
ipromellosa  
titanio diossido (E171)  
trietilcitrato  
macrogol 8000  
polidestrosio (E1200)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

Blister: 3 anni.

Flacone HDPE: 2 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

Flacone di plastica (HDPE) o blister (PVC/Alu)

Dimensione delle confezioni: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

Zentiva Italia S.r.l. - Via P. Paleocapa 7 - 20121 Milano

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

Compresse rivestite con film da 6,25 mg:

10 compresse in blister PVC/AL	A.I.C. 037144019
14 compresse in blister PVC/AL	A.I.C. 037144021
28 compresse in blister PVC/AL	A.I.C. 037144033
30 compresse in blister PVC/AL	A.I.C. 037144045
50 compresse in blister PVC/AL	A.I.C. 037144058
56 compresse in blister PVC/AL	A.I.C. 037144060
98 compresse in blister PVC/AL	A.I.C. 037144072
100 compresse in blister PVC/AL	A.I.C. 037144084
10 compresse in flacone HDPE	A.I.C. 037144096
14 compresse in flacone HDPE	A.I.C. 037144108.
28 compresse in flacone HDPE	A.I.C. 037144110

30 compresse in flacone HDPE	A.I.C. 037144122
50 compresse in flacone HDPE	A.I.C. 037144134
56 compresse in flacone HDPE	A.I.C. 037144146
98 compresse in flacone HDPE	A.I.C. 037144159
100 compresse in flacone HDPE	A.I.C. 037144161

Comprese rivestite con film da 25 mg:

10 compresse in blister PVC/AL	A.I.C. 037144173
14 compresse in blister PVC/AL	A.I.C. 037144185
28 compresse in blister PVC/AL	A.I.C. 037144197
30 compresse in blister PVC/AL	A.I.C. 037144209
50 compresse in blister PVC/AL	A.I.C. 037144211
56 compresse in blister PVC/AL	A.I.C. 037144223
98 compresse in blister PVC/AL	A.I.C. 037144235
100 compresse in blister PVC/AL	A.I.C. 037144247
10 compresse in flacone HDPE	A.I.C. 037144250
14 compresse in flacone HDPE	A.I.C. 037144262
28 compresse in flacone HDPE	A.I.C. 037144274
30 compresse in flacone HDPE	A.I.C. 037144286
50 compresse in flacone HDPE	A.I.C. 037144298
56 compresse in flacone HDPE	A.I.C. 037144300
98 compresse in flacone HDPE	A.I.C. 037144312
100 compresse in flacone HDPE	A.I.C. 037144324

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

Data di prima autorizzazione: 25 Ottobre2006

Data dell'ultimo rinnovo: 7 Luglio 2008

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**