

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carvedilolo ratiopharm 3,125/6,25/12,5/25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 3,125/6,25/12,5/25 mg di carvedilolo.

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

3,125 mg/6,25 mg/12,5 mg/25 mg: Ogni compressa contiene anche 86,25 mg di lattosio monoidrato.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

3,125 mg: Compressa rotonda piatta, color pesca chiaro. Con linea di frattura su un lato e impressa sull'altro con le scritte "CVL" in alto e "T1" in basso. La linea di frattura è solo per facilitare la rottura per agevolare la deglutizione e non per dividerla in dosi uguali.

6,25 mg: Compressa rotonda piatta, da giallo chiaro a giallo. Con linea di frattura su un lato e impressa sull'altro con le scritte "CVL" in alto e "T2" in basso. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

12,5 mg: Compressa rotonda piatta, color rosso mattone leggermente screziato. Con linea di frattura su un lato e impressa sull'altro con le scritte "CVL" in alto e "T3" in basso. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

25 mg: Compressa rotonda piatta, da bianco a bianco-panna. Con linea di frattura su un lato e impressa sull'altro con le scritte "CVL" in alto e "T4" in basso. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Iperensione essenziale.

Angina pectoris cronica stabile.

Trattamento aggiuntivo dell'insufficienza cardiaca cronica stabile da moderata a severa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale.

Iperensione Essenziale

Nel trattamento dell'iperensione il carvedilolo può essere utilizzato in monoterapia o in associazione con altri antiipertensivi in particolare con i diuretici tiazidici. Si

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

Adulti

La dose raccomandata iniziale è di 12,5 mg una volta al giorno per i primi due giorni. In seguito, il trattamento è continuato con una dose di 25 mg al giorno. Se necessario la dose può essere ulteriormente aumentata ogni due settimane o più raramente.

Anziani

La dose iniziale raccomandata nell'ipertensione è 12,5 mg una volta al giorno che può anche essere sufficiente per il proseguimento del trattamento. Tuttavia se la risposta a questa dose fosse inadeguata, la dose può essere successivamente aumentata progressivamente a intervalli di due settimane o più raramente.

Angina pectoris cronica stabile

Si raccomanda di somministrare il farmaco due volte al giorno.

Adulti

La dose iniziale è di 12,5 mg per due volte al giorno per i primi due giorni. In seguito il trattamento è continuato alla dose di 25 mg due volte al giorno. Se necessario la dose può essere successivamente aumentata progressivamente a intervalli di due settimane o più raramente fino alla dose massima raccomandata di 100 mg al giorno divisa in due dosi (due volte al giorno).

Anziani

La dose iniziale è di 12,5 mg per due volte al giorno per i primi due giorni. Quindi il trattamento è continuato alla dose di 25 mg due volte al giorno, che è la dose giornaliera massima raccomandata.

Insufficienza cardiaca

Carvedilolo viene utilizzato nell'insufficienza cardiaca moderata e/o severa in aggiunta alla terapia base convenzionale con diuretici, ACE inibitori, digitale e/o vasodilatatori. Il paziente deve essere clinicamente stabile (nessuna modifica della classe NYHA, nessuna ospedalizzazione dovuta all'insufficienza cardiaca) e la terapia base deve essere stabile per almeno 4 settimane prima del trattamento. Inoltre, il paziente deve avere una frazione d'eiezione del ventricolo sinistro ridotta ed il ritmo cardiaco deve essere >50 battiti per minuto e la pressione sistolica >85 mmHg (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

La dose iniziale è 3,125 mg due volte al giorno per due settimane. Se questa dose viene tollerata, la dose può essere aumentata lentamente a intervalli non minori di due settimane fino a 6,25 mg due volte al giorno, poi fino a 12,5 mg due volte al giorno e quindi fino a 25 mg due volte al giorno. Il dosaggio deve essere aumentato al livello massimo tollerato.

In caso di insufficienza cardiaca non severa, il dosaggio massimo raccomandato è 25 mg due volte al giorno per i pazienti con peso corporeo minore di 85 kg e 50 mg

due volte al giorno per i pazienti con peso corporeo maggiore di 85 kg. L'aumento della dose fino a 50 mg due volte al giorno deve essere eseguito sotto attenta sorveglianza medica del paziente.

Il peggioramento transitorio dei sintomi dell'insufficienza cardiaca può avvenire all'inizio del trattamento o a causa dell'aumento della dose, specialmente nei pazienti con insufficienza cardiaca severa e/o in trattamento con diuretici ad alte dosi. Questo peggioramento di solito non richiede l'interruzione della terapia, ma la dose non deve essere aumentata. Il paziente deve essere monitorato da un medico/cardiologo, per due ore, dopo l'inizio del trattamento o l'aumento della dose. Prima di ogni aumento del dosaggio, il paziente deve eseguire un esame volto a rilevare sintomi potenziali del peggioramento dell'insufficienza cardiaca o sintomi della vasodilatazione eccessiva (per esempio, funzione renale, peso corporeo, pressione sanguigna, ritmo e battito cardiaco). Il peggioramento dell'insufficienza cardiaca o la ritenzione dei liquidi viene trattata aumentando la dose del diuretico mentre la dose del carvedilolo non può essere aumentata fino alla stabilizzazione delle condizioni del paziente. In caso di comparsa di bradicardia o in caso di prolungamento della conduzione atrio-ventricolare, deve essere monitorato il livello di digossina. Occasionalmente può essere necessario ridurre il dosaggio di carvedilolo o interrompere temporaneamente il trattamento. Anche in questi casi, l'aggiustamento del dosaggio di carvedilolo può proseguire con successo.

Funzionalità renale, piastrine e glucosio (in caso di NIDDM e/o IDDM) devono essere monitorati regolarmente durante l'aggiustamento del dosaggio. Tuttavia, dopo l'aggiustamento del dosaggio la frequenza del monitoraggio può essere ridotta.

Nel caso in cui il carvedilolo è stato interrotto per più di due settimane, la terapia deve essere ripresa con 3,125 mg due volte al giorno ed aumentata gradualmente come descritto sopra.

Insufficienza renale

Il dosaggio deve essere definito individualmente per ogni paziente, sebbene non c'è evidenza in base ai parametri farmacocinetici che l'aggiustamento della dose di carvedilolo sia necessario nei pazienti con insufficienza renale.

Pazienti con disfunzione epatica moderata

Può essere necessario l'aggiustamento della dose.

Bambini e adolescenti (< 18 anni)

Ci sono dati insufficienti sull'efficacia e la sicurezza di carvedilolo.

Anziani

Gli anziani possono essere più suscettibili agli effetti del carvedilolo e quindi devono essere monitorati più attentamente.

Come per gli altri betabloccanti e specialmente in pazienti con patologia delle arterie coronarie, l'interruzione di carvedilolo deve essere fatta gradualmente (vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere prese con adeguata quantità di liquido. Non è necessario prendere le compresse durante il pasto. Comunque, si raccomanda che i pazienti con insufficienza cardiaca assumano le compresse durante i pasti per rallentare l'assorbimento e ridurre il rischio dell'ipotensione ortostatica.

4.3 Controindicazioni

- Insufficienza cardiaca (NYHA classe IV) che richiede trattamento inotropo per via endovenosa.
- Disfunzione epatica clinicamente significativa.
- Storia di broncospasmo o asma.
- Blocco AV, grado II o III (salvo presenza di un pacemaker permanente).
- Bradicardia severa (<50 battiti per minuto).
- Sindrome del seno (incluso blocco seno-atriale).
- Shock cardiogenico.
- Ipotensione severa (pressione sistolica sotto 85 mmHg).
- Ipersensibilità a carvedilolo o ad uno degli eccipienti.
- Acidosi metabolica.
- Trattamento concomitante con verapamil o diltiazem per via endovenosa (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Avvertenze da considerare in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia

Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica il carvedilolo deve essere somministrato principalmente in aggiunta ai diuretici, ACE inibitori, digitale e/o vasodilatatori. L'inizio della terapia deve essere posto alla supervisione di un medico ospedaliero. La terapia deve essere iniziata soltanto se il paziente viene stabilizzato tramite terapia base convenzionale per almeno 4 settimane. Pazienti con insufficienza cardiaca severa, riduzione dei sali e del volume, gli anziani o i pazienti con pressione arteriosa bassa devono essere monitorati per circa due ore dopo la prima dose o dopo l'aumento della dose in quanto può seguire l'ipotensione. L'ipotensione dovuta all'eccessiva vasodilatazione va inizialmente trattata riducendo la dose del diuretico. Se i sintomi persistono, si può ridurre la dose dell'ACE-inibitore. All'inizio della terapia o durante l'aggiustamento del Carvedilolo può comparire il peggioramento dell'insufficienza cardiaca o la ritenzione dei liquidi. In questi casi, la dose del diuretico deve essere aumentata e la dose di carvedilolo non deve essere aumentata fino al raggiungimento della stabilità clinica. Occasionalmente potrebbe essere necessario ridurre la dose di carvedilolo o interrompere il trattamento.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica trattata con digitale, carvedilolo deve essere somministrato con cautela, in quanto digitalici e carvedilolo prolungano il tempo di conduzione AV (vedere 4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme d'interazione).

Funzionalità renale nell'insufficienza cardiaca congestizia

Nei pazienti con insufficienza cardiaca con pressione arteriosa bassa (pressione sistolica <100 mmHg), con cardiopatia ischemica, malattia vascolare diffusa e/o insufficienza renale sottostante è stato osservato durante la terapia con Carvedilolo un reversibile deterioramento della funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza cardiaca con tali fattori di rischio, la funzione renale deve essere monitorata durante l'aggiustamento del dosaggio di Carvedilolo. Qualora si verificasse un significativo peggioramento della funzione renale, la dose del Carvedilolo deve essere ridotta oppure la terapia deve essere interrotta.

Disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto acuto del miocardio

Prima dell'inizio del trattamento con carvedilolo il paziente deve essere clinicamente stabile e deve aver ricevuto un ACE inibitore almeno per le 48 ore precedenti e la dose dell'ACE inibitore deve essere stabile almeno dalle 24 ore precedenti.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Carvedilolo deve essere somministrato nei pazienti con patologia polmonare ostruttiva cronica (BPCO) con tendenze di broncospasmo che **non** sono trattati con medicinali orali o per inalazione solo nel caso che i benefici attesi superino i possibili rischi.

Nei pazienti con una tendenza a broncospasmo, può verificarsi una sofferenza respiratoria a seguito di un possibile aumento della resistenza delle vie aeree.

I pazienti devono essere monitorati attentamente nella fase iniziale e quella dell'aggiustamento di carvedilolo e, nel caso di broncospasmo, la dose di carvedilolo deve essere ridotta.

Diabete

Carvedilolo può mascherare o attenuare i segni precoci e i sintomi dell'ipoglicemia acuta. In seguito all'uso di carvedilolo può occasionalmente verificarsi un'alterata compensazione della glicemia in pazienti con diabete mellito e insufficienza cardiaca. Quindi, nei pazienti diabetici che prendono carvedilolo è richiesto un monitoraggio attento tramite controlli regolari della glicemia, specialmente durante l'aggiustamento della dose e la regolazione della terapia antidiabetica secondo la necessità (vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione). I livelli della glicemia devono essere monitorati attentamente anche dopo un prolungato periodo di digiuno.

Tireotossicosi

Carvedilolo può mascherare i sintomi della tireotossicosi.

Bradycardia

Carvedilolo può causare bradicardia. Qualora ci fosse una riduzione della frequenza del polso a meno di 55 battiti al minuto, la dose di carvedilolo deve essere ridotta.

Uso concomitante di calcio antagonisti

Quando carvedilolo viene utilizzato in concomitanza con i calcio-antagonisti quali verapamil e diltiazem o con altri antiaritmici, specificatamente l'amiodarone, devono essere monitorati la pressione arteriosa e l'ECG del paziente. La

somministrazione endovenosa concomitante deve essere evitata (vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

Cimetidina deve essere somministrata in modo concomitante soltanto con cautela in quanto possono aumentare gli effetti di carvedilolo (vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

Lenti a contatto

E' necessario informare i soggetti portatori di lenti a contatto della possibilità di ridotta secrezione lacrimale.

Ipersensibilità

Nella somministrazione del carvedilolo è opportuno prestare attenzione a pazienti con una storia di gravi reazioni d'ipersensibilità e in quelli sottoposti a terapia di desensibilizzazione, in quanto i betabloccanti possono aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche.

Psoriasi

Bisogna prestare cautela nella prescrizione dei betabloccanti a pazienti con psoriasi in quanto le reazioni cutanee possono aggravarsi. Tali pazienti devono assumere carvedilolo solo dopo aver considerato il rapporto rischio/beneficio.

Malattia vascolare periferica e fenomeno di Raynaud

Il carvedilolo deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con malattia vascolare periferica in quanto i betabloccanti possono aggravare i sintomi della patologia. Lo stesso vale anche per i pazienti che soffrono della sindrome di Raynaud in quanto possono verificarsi un'esacerbazione o un'aggravamento dei sintomi.

I pazienti che sono metabolizzatori lenti della debrisoquina devono essere monitorati attentamente durante l'inizio della terapia (vedere 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Vista la limitata esperienza clinica, il carvedilolo non deve essere somministrato in pazienti con ipertensione labile o secondaria, ortostasi, cardiopatia infiammatoria acuta, ostruzione emodinamica importante delle valvole cardiache o polmonare del tratto di efflusso, periferici arteriopatia periferica in fase finale, trattamento concomitante con gli antagonisti dei recettori alfa-1 oppure gli agonisti dei recettori alfa-2.

Feocromocitoma

Nei pazienti con feocromocitoma, è necessario somministrare un agente alfabloccante prima dell'uso di qualsiasi agente betabloccante. Sebbene carvedilolo eserciti blocco alfa e beta non esiste esperienza sufficiente in questa malattia, pertanto viene raccomandata cautela in questi pazienti.

Carvedilolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con blocco cardiaco di primo grado a causa della sua azione dromotropica negativa.

Angina variante di Prinzmetal

Le sostanze con attività betabloccante non selettiva possono provocare dolore toracico nei pazienti con angina variante di Prinzmetal. Non esiste esperienza clinica con carvedilolo in questi pazienti, sebbene l'attività alfa bloccante di carvedilolo possa prevenire questi sintomi. Tuttavia, è necessaria cautela nella somministrazione di carvedilolo ai pazienti con sospetta angina variante di Prinzmetal.

Anestesia e chirurgia maggiore

I betabloccanti riducono il rischio della comparsa delle aritmie durante l'anestesia, tuttavia possono aumentare il rischio dell'ipotensione. Quindi, deve essere usata molta cautela in pazienti sottoposti a chirurgia generale, a causa degli effetti sinergici inotropi negativi dei farmaci anestetici e del carvedilolo. Tuttavia, studi più recenti suggeriscono un beneficio dei betabloccanti nella prevenzione della patologia cardiaca peri-operatoria e nella riduzione dell'incidenza delle complicazioni cardiovascolari.

Sindrome da astinenza

Come gli altri betabloccanti, carvedilolo non deve essere interrotto improvvisamente. La terapia con carvedilolo deve essere interrotta gradualmente entro due settimane, per esempio riducendo la dose giornaliera a metà ogni tre giorni. Nello stesso tempo deve essere iniziata la terapia sostitutiva per prevenire l'esacerbazione della angina pectoris, se necessario.

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, da deficienza della Lapp-lattasi oppure da malassorbimento glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Digossina. Durante l'uso concomitante di carvedilolo e digossina nei pazienti ipertesi è stato riscontrato un aumento dei livelli di digossina allo stato stazionario di circa 15% e di digitossina di circa 13%. Sia la digossina che il carvedilolo rallentano la conduzione AV. Si raccomanda un aumento del monitoraggio dei livelli di digossina quando si inizia, si regola o si interrompe il carvedilolo.

Ciclosporina. Sono stati osservati modesti aumenti delle concentrazioni medie di ciclosporina dopo l'inizio del trattamento con carvedilolo in 21 trapiantati di reni con rigetto vascolare cronico. In circa il 30% dei pazienti, è stato necessario diminuire la dose di ciclosporina per mantenere le concentrazioni di ciclosporina nel range terapeutico, mentre nei restanti casi non è stato necessario alcun adeguamento. In media, la dose di ciclosporina è stata ridotta del 20% circa in questi pazienti. Data l'ampia variabilità interindividuale nell'adeguamento della dose richiesto, si raccomanda di monitorare attentamente le concentrazioni di ciclosporina dopo l'inizio della terapia con carvedilolo e di adeguare la dose di ciclosporina come necessario.

Induttori o inibitori del sistema enzimatico del citocromo P450.

I pazienti in trattamento con farmaci che inducono (per esempio, rifampicina e barbiturici) o inibiscono (per esempio, cimetidina, ketoconazolo, fluoxetina, aloperidolo, verapamil, eritromicina) il sistema enzimatico del citocromo P450 devono essere monitorati attentamente durante il trattamento concomitante con carvedilolo in quanto le concentrazioni sieriche del carvedilolo possono essere ridotte dagli induttori o aumentate dagli inibitori degli enzimi. Rifampicina ha diminuito le concentrazioni plasmatiche di carvedilolo del 70% circa. Cimetidina ha aumentato la AUC del 30% ma non ha provocato alcuna alterazione della Cmax. Può essere necessaria attenzione nei pazienti che ricevono induttori delle ossidasi a funzione mista come ad es. rifampicina, in quanto i livelli sierici di carvedilolo possono diminuire, oppure inibitori delle ossidasi a funzione mista come ad es. cimetidina, poiché i livelli sierici di carvedilolo possono aumentare. Tuttavia, sulla base dell'effetto relativamente ridotto di cimetidina sui livelli di carvedilolo, la probabilità di un'interazione clinicamente importante è minima.

Interazioni farmacodinamiche

Riduttori delle catecolamine: Il trattamento concomitante con reserpina, guanetidina, metildopa, guanfacina e inibitori delle monoamine ossidasi (ad eccezione degli inibitori MAO-B) può portare ad un incremento aggiuntivo del ritmo cardiaco. I pazienti devono essere strettamente monitorati per segni di ipotensione e / o bradicardia severa..

Diidropiridine. Attenta supervisione deve essere eseguita nel caso di somministrazione di diidropiridine e carvedilolo in quanto sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca e di ipotensione severa.

Nitrati. Aumentano l'effetto ipotensivo.

Altri farmaci antiipertensivi. Il carvedilolo può potenziare l'effetto degli altri farmaci ad azione antiipertensiva somministrati in concomitanza (quali gli antagonisti degli alfa₁-recettori) e dei farmaci ad effetto collaterale ipotensivo quali barbiturati, fenotiazine, antidepressivi triciclici, agenti vasodilatatori e alcol.

Clonidina. La somministrazione concomitante di clonidina con farmaci dalle proprietà betabloccanti può potenziare gli effetti ipotensivi e di rallentamento della frequenza cardiaca. Laddove occorre interrompere il trattamento concomitante con farmaci dalle proprietà betabloccanti e clonidina, sospendere prima i betabloccanti. La terapia con clonidina può quindi essere sospesa diversi giorni dopo, diminuendo gradualmente la dose.

Calcioantagonisti o altri antiaritmici: sono stati segnalati casi isolati di disturbi della conduzione (emodinamica raramente compromessa) con la somministrazione concomitante di carvedilolo orale e diltiazem, verapamile e/o amiodarone per via orale. Come con altri betabloccanti, ECG e pressione arteriosa devono essere monitorati attentamente in caso di somministrazione concomitante di calcioantagonisti del tipo di verapamile e diltiazem a causa del rischio di disturbo della conduzione AV o rischio di insufficienza cardiaca (effetto sinergico). È

necessario un attento monitoraggio in caso di somministrazione concomitante di carvedilolo e di terapia (orale) con amiodarone o antiaritmici di classe I. Sono stati segnalati bradicardia, arresto cardiaco e fibrillazione ventricolare poco dopo l'inizio del trattamento con beta-bloccanti nei pazienti trattati con amiodarone. Esiste un rischio di insufficienza cardiaca in caso di terapia concomitante per via endovenosa con antiaritmici di classe Ia o Ic.

Antidiabetici, incluso insulina. L'effetto ipoglicemico dell'insulina e degli antidiabetici orali può intensificarsi. I segni dell'ipoglicemia possono essere mascherati o attenuati (specialmente la tachicardia). Quindi, nei pazienti che assumono insulina o ipoglicemizzanti orali, è necessario il monitoraggio ad intervalli regolari dei livelli plasmatici del glucosio.

Anestetici per via inalatoria. In caso di anestesia si consiglia di prestare particolare attenzione a causa degli effetti sinergici, inotropi negativi e ipotensivi del carvedilolo ed alcuni anestetici.

FANS, estrogeni e corticosteroidi. L'effetto antiipertensivo del carvedilolo è ridotto a causa della ritenzione idrica e sodica.

Simpatomimetici con effetti alfa-mimetici e beta-mimetici. Rischio di ipertensione e bradicardia eccessiva.

Ergotamina. Aumenta la vasocostrizione.

Agenti che bloccano la giunzione neuromuscolare. Aumentano il blocco neuromuscolare.

Durante l'anestesia si deve prestare particolare attenzione agli effetti sinergici inotropo negativo ed ipotensivo di carvedilolo e dei farmaci anestetici.

4.6 Gravidanza e allattamento

L'uso di carvedilolo non è raccomandato in gravidanza e durante l'allattamento, salvo che il beneficio potenziale per la madre superi il rischio potenziale per il feto/neonato. Gli studi condotti su animali sono insufficienti per quanto riguarda gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo postnatale (vedere il paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Il rischio potenziale per gli esseri umani è sconosciuto e non esiste evidenza clinica sufficiente di questa sicurezza nelle donne in gravidanza.

I betabloccanti riducono la perfusione placentare che può determinare morte fetale intrauterina e parto immaturo e prematuro. Inoltre, possono verificarsi reazioni avverse (in particolare ipoglicemia, bradicardia, depressione respiratoria e ipotermia) nel feto e nel neonato. Vi è un maggiore rischio di complicanze cardiache e polmonari nel neonato nel periodo postnatale. Gli studi sugli animali non hanno mostrato una sostanziale evidenza di teratogenicità con carvedilolo (vedi 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Il trattamento deve essere interrotto 2-3 giorni prima del parto previsto. Se questo non dovesse essere possibile, il nascituro deve essere monitorato nei primi 2-3 giorni di vita.

Carvedilolo è lipofilo e in base agli studi fatti sugli animali che allattano, esso e i suoi metaboliti vengono escreti nel latte materno. Non è noto se il carvedilolo sia escreti nel latte umano e, di conseguenza, nel corso della somministrazione di carvedilolo è sconsigliato l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti di carvedilolo sulla capacità dei pazienti di condurre veicoli o di usare macchinari. A causa della variabilità individuale delle reazioni (ad es. capogiri, stanchezza), la capacità di guidare, usare macchinari o lavorare senza un supporto stabile può essere compromessa. Questo accade in particolare all'inizio del trattamento, dopo aumenti della dose, in caso di variazione di prodotti e in associazione con alcool.

4.8 Effetti indesiderati

(a) Riassunto del profilo di sicurezza

La frequenza delle reazioni avverse non è dose-dipendente, a eccezione di capogiri, disturbi della vista e bradicardia.

(b) Elenco delle reazioni avverse

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

Le categorie di frequenza sono le seguenti:

Molto comune $\geq 1/10$

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

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

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

Molto raro $<1/10.000$

Infezioni ed infestazioni

Comune: bronchite, 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 (reazioni allergiche)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: aumento ponderale, ipercolesterolemia, controllo glicemico compromesso (iperglicemia, ipoglicemia) nei pazienti con diabete pre-esistente

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, umore depresso

Non comune: disturbi del sonno

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: capogiri, cefalea

Non comune: presincope, sincope, parestesie

Patologie dell'occhio

Comune: disturbi visivi, lacrimazione diminuita (secchezza oculare), irritazione oculare

Patologie cardiache

Molto comune: insufficienza cardiaca

Comune: bradicardia, edema, ipervolemia, sovraccarico di liquidi

Non comune: blocco atrioventricolare, angina pectoris

Patologie vascolari

Molto comune: ipotensione

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dispnea, edema polmonare, asma nei pazienti predisposti

Raro: congestione nasale

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, diarrea, vomito, dispepsia, dolore addominale

Patologie epatobiliari

Molto raro: alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e gammaglutamiltransferasi (GGT) aumentate

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: reazioni cutanee (ad es. esantema allergico, dermatite, orticaria, prurito, lichen planus come lesioni cutanee e lesioni cutanee psoriache), alopecia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: dolori alle estremità

Patologie renali e urinarie

Comune: insufficienza renale e anomalia della funzionalità renale nei pazienti con vasculopatia diffusa e/o insufficienza renale di base, 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 comune: astenia (spossatezza)

Comune: dolore

(c) Descrizione di reazioni avverse selezionate

Capogiri, sincope, cefalea e astenia sono normalmente lievi e possono verificarsi con maggiore probabilità all'inizio del trattamento.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, possono verificarsi peggioramento dell'insufficienza cardiaca e ritenzione idrica con l'aumento graduale della dose di carvedilolo (vedere il paragrafo 4.4).

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

È stato osservato il deterioramento reversibile della funzionalità renale con la terapia a base di carvedilolo nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica con ipotensione arteriosa, cardiopatia ischemica e vasculopatia diffusa e/o insufficienza renale di base (vedere il paragrafo 4.4).

Generalmente, i bloccanti dei recettori beta adrenergici possono scatenare la manifestazione del diabete latente, l'aggravamento del diabete manifesto e l'inibizione della controregolazione glicemica.

Carvedilolo può causare incontinenza urinaria nelle donne che si risolve con la sospensione del farmaco.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Il sovradosaggio può causare ipotensione grave, bradicardia, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno e arresto cardiaco. Possono comparire anche problemi respiratori, vomito, riduzione della coscienza e attacchi convulsivi.

Trattamento. Oltre alle procedure generali di trattamento, bisogna monitorare e, se necessario, correggere, i segni vitali in condizioni di terapia intensiva. Possono essere intraprese le seguenti misure terapeutiche di supporto:

Atropina: 0,5-2 mg per via endovenosa (per il trattamento della bradicardia severa). A supporto della funzione ventricolare sono raccomandati glucagone per via endovenosa o simpaticomimetici.

Glucagone: inizialmente 1-10 mg per via endovenosa seguito da una infusione lenta di 2-5 mg/ora (per mantenere la funzionalità cardiovascolare).

Simpatomimetici in base alla loro efficacia e al peso del paziente: dobutamina, isoprenalina o adrenalina.

Qualora fosse richiesto un effetto inotropo positivo, devono essere presi in considerazione gli inibitori delle fosfodiesterasi (PDE).

Se il sintomo principale del sovradosaggio è la vasodilatazione periferica, si deve somministrare noradrenalina o etilefrina. La circolazione del paziente deve essere monitorata continuamente.

Se il paziente presenta bradicardia che non risponde alla terapia farmacologica, si deve procedere con la terapia del pacemaker. Per il broncospasmo, si devono somministrare beta-simpatomimetici (in aerosol o per via endovenosa se l'aerosol non garantisce un effetto adeguato) o aminofillina può essere somministrata per via endovenosa con iniezione lenta o infusione. In caso di convulsioni, si raccomanda una lenta iniezione endovenosa di diazepam o clonazepam.

Carvedilolo è fortemente legato alle proteine plasmatiche quindi non può essere eliminato tramite la dialisi.

Importante! In caso di sovradosaggio severo quando il paziente è in stato di shock, si deve proseguire il trattamento di supporto per un periodo di tempo sufficientemente lungo, ad esempio fino a quando le condizioni del paziente siano stabilizzate, poiché l'eliminazione e la redistribuzione del carvedilolo è probabile che avvengano più lentamente del normale. La durata del trattamento antidotico dipende dalla gravità del sovradosaggio; il trattamento di supporto deve continuare finché le condizioni del paziente non si siano stabilizzate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti alfa- e beta-bloccanti.

Codice ATC: C07AG02

Il carvedilolo è un vasodilatatore betabloccante non selettivo che riduce la resistenza vascolare periferica mediante il blocco selettivo dei recettori alfa1 e

sopprime il sistema renina-angiotensina mediante beta-blocco non-selettivo. L'attività della renina plasmatica è ridotta e la ritenzione di liquidi rara.

Il carvedilolo non svolge attività simpatomimetica intrinseca e, come il propranololo, ha proprietà stabilizzanti per le membrane.

Carvedilolo è un racemato di due stereoisomeri. Entrambi gli enantiomeri presentano attività alfa adreno-bloccante nei modelli animali. Il blocco non selettivo dei recettori adrenergici beta1- e beta2 è attribuito principalmente all'S(-) enantiomero.

Le proprietà antiossidanti di carvedilolo e dei suoi metaboliti sono state dimostrate in studi animali in vitro e in vivo e in numerosi tipi cellulari umani in vitro.

Nei pazienti ipertesi, una riduzione della pressione sanguigna non è associata all'aumento concomitante nella resistenza periferica totale, come osservato con i puri agenti betabloccanti. La frequenza cardiaca è leggermente diminuita e la gittata sistolica rimane invariata. Il flusso sanguigno renale e la funzione renale rimangono normali come il flusso sanguigno periferico, pertanto, raramente si osservano episodi di estremità fredde generalmente osservati con i farmaci che possiedono attività betabloccante. Nei pazienti ipertesi carvedilolo aumenta la concentrazione plasmatica della noradrenalina.

Durante il trattamento prolungato dei pazienti con angina, il carvedilolo ha mostrato proprietà antischemiche di sollievo dal dolore. Studi emodinamici hanno dimostrato che il carvedilolo riduce il pre- e post-carico ventricolare. Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca congestizia, carvedilolo ha un effetto favorevole sull'emodinamica, sulla frazione di eiezione del ventricolo sinistro e sulle sue dimensioni.

Il carvedilolo non ha effetto negativo sul profilo serolipidico e sugli elettroliti, pertanto, il rapporto tra HDL (lipoproteine ad alta densità) e LDL (lipoproteine a bassa densità) rimane normale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Descrizione generale. La biodisponibilità assoluta del carvedilolo somministrato per via orale è approssimativamente del 25%. I livelli serici hanno il loro picco a circa 1 ora da una dose orale. Vi è una relazione lineare fra la dose e le concentrazioni plasmatiche. Le concentrazioni plasmatiche del carvedilolo aumentano fino a 2-3 volte di più nei pazienti metabolizzatori lenti rispetto ai metabolizzatori rapidi della debrisoquina. Il cibo non influenza la biodisponibilità, sebbene il tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima è ritardato. Il carvedilolo è altamente lipofilo, approssimativamente dal 98% al 99% è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è pari a circa 2 l/kg e l'effetto di primo passaggio dopo la somministrazione orale è di circa 60 - 75%.

L'emivita di eliminazione media del carvedilolo va da 6 a 10 ore. La clearance plasmatica è di circa 590 ml/min. L'eliminazione è prevalentemente biliare. La

principale via di escrezione è quella fecale. Una porzione inferiore viene eliminata attraverso i reni sotto forma di diversi metaboliti.

Carvedilolo viene estensivamente metabolizzato in vari metaboliti principalmente eliminati per via biliare. Carvedilolo viene metabolizzato al fegato principalmente mediante l'ossidazione dell'anello aromatico e la glucuronidazione. La demetilazione e l'idrossilazione dell'anello fenolico produce tre metaboliti attivi con attività betabloccante. Questi metaboliti presentano un'attività vasodilatatrice debole se paragonata a quella di carvedilolo. Sulla base degli studi preclinici, il metabolita 4'-idrossifenol presenta un'attività betabloccante 13 volte più potente di quella di carvedilolo. Tuttavia, le concentrazioni dei metaboliti nell'uomo sono 10 volte inferiori a quelle di carvedilolo. Due dei metaboliti idrocarbazioli del carvedilolo sono antiossidanti potenti, una potenza 30-80 volte maggiore rispetto a quella del carvedilolo.

Proprietà nel paziente. La farmacocinetica del carvedilolo è influenzata dall'età; i livelli plasmatici del carvedilolo sono circa del 50% superiori nei soggetti anziani rispetto a quelli giovani. In uno studio su pazienti affetti da cirrosi epatica, la biodisponibilità del carvedilolo era di quattro volte superiore, il livello di picco plasmatico di cinque volte superiore e il volume di distribuzione di tre volte superiore rispetto ai soggetti sani. In alcuni dei pazienti ipertesi con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 20-30 ml/min) o severa (clearance della creatinina < 20 ml/min) si è osservato un aumento di circa 40-55% delle concentrazioni plasmatiche di carvedilolo rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. Tuttavia, vi era un'ampia variazione dei risultati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi sui ratti e topi non hanno rivelato un potenziale carcinogeno del carvedilolo alle dosi di 75 mg/kg e 200 mg/kg (38-100 volte la dose massima umana).

Carvedilolo non ha dimostrato un potenziale mutageno negli studi condotti sui mammiferi o altri animali *in vitro* o *in vivo*.

Sono stati osservati effetti indesiderati sulla gravidanza e la fertilità dopo la somministrazione delle alte dosi di carvedilolo ai ratti in gravidanza (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 volte la dose giornaliera massima nell'uomo). La crescita corporea e lo sviluppo del feto sono ritardati alle dosi ≥ 60 mg/kg (≥ 30 volte la dose giornaliera massima nell'uomo). Alle dosi di 200 mg/kg e 75 mg/kg, rispettivamente 38-100 volte la dose giornaliera massima nell'uomo, si è verificata embriotossicità (mortalità aumentata dopo l'impianto dell'embrione) ma non si sono verificati deformazioni nei ratti e conigli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

3.125 mg

Lattosio monoidrato

Povidone
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Ferro ossido giallo E172
Ferro ossido rosso E172

6.25 mg
Lattosio monoidrato
Povidone
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Ferro ossido giallo E172

12.5 mg
Lattosio monoidrato
Povidone
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Ferro ossido rosso E172

25 mg
Lattosio monoidrato
Povidone
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° .

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3.125 mg
Blister di PVC/PVdC-alluminio bianco opaco.
Confezioni da: 28, 30, 50, & 100 compresse.
Confezioni ospedaliere da 50 e 100 compresse.

6.25 mg
Blister di PVC/PVdC-alluminio bianco opaco.
Confezioni da 14, 28, 30, 50, 56 e 100 compresse.
Confezioni ospedaliere da 50 e 100 compresse.

12.5 mg
Blister di PVC/PVdC-alluminio bianco opaco.
Confezioni da: 14, 28, 30, 50, 56 e 100 compresse.
Confezioni ospedaliere da 50 e 100 compresse.

25 mg
Blister di PVC/PVdC-alluminio bianco opaco.
Confezioni da: 14, 28, 30, 50, 56 e 100 compresse.
Confezioni ospedaliere da 50 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 – 20154 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3,125 mg
036779015/M blister 28 compresse
036779027/M blister 30 compresse
036779039/M blister 50 compresse
036779041/M blister 100 compresse
036779054/M blister 50 compresse - confezione ospedaliera
036779066/M blister 100 compresse - confezione ospedaliera

6,25 mg
036779078/M blister 14 compresse
036779080/M blister 28 compresse
036779092/M blister 30 compresse
036779104/M blister 50 compresse
036779116/M blister 56 compresse
036779128/M blister 100 compresse
036779130/M blister 50 compresse - confezione ospedaliera
036779142/M blister 100 compresse - confezione ospedaliera

12,5 mg
036779155/M blister 14 compresse

036779167/M blister 28 compresse
036779179/M blister 30 compresse
036779181/M blister 50 compresse
036779193/M blister 56 compresse
036779205/M blister 100 compresse
036779217/M blister 50 compresse - confezione ospedaliera
036779229/M blister 100 compresse - confezione ospedaliera

25 mg

036779231/M blister 14 compresse
036779243/M blister 28 compresse
036779256/M blister 30 compresse
036779268/M blister 50 compresse
036779270/M blister 56 compresse
036779282/M blister 100 compresse
036779294/M blister 50 compresse - confezione ospedaliera
036779306/M blister 100 compresse - confezione ospedaliera

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

Gennaio 2011

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2011

Agenzia Italiana del Farmaco