

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARVEDILOLO ALTER 6,25mg compresse

CARVEDILOLO ALTER 25 mg compresse

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CARVEDILOLO ALTER 6,25mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: carvedilolo 6,25 mg.

Eccipienti: saccarosio; lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

CARVEDILOLO ALTER 25 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: carvedilolo 25 mg

Eccipienti: saccarosio; lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale:

Carvedilolo è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale. Può essere usato da solo o in associazione con altri antiipertensivi, specialmente con i diuretici tiazidici.

Trattamento dell'angina pectoris.

Trattamento dello scompenso cardiaco.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale

Adulti: il dosaggio consigliato per l'inizio della terapia è di 12,5 mg una volta al giorno per i primi due giorni. Successivamente, il dosaggio raccomandato è di 25 mg una volta al giorno. Se necessario il dosaggio può essere gradualmente aumentato ad intervalli non inferiori alle due settimane, fino al raggiungimento della dose massima consigliata di 50 mg al giorno da assumersi in un'unica somministrazione o frazionata in 25 mg due volte al giorno.

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

Trattamento dell'angina pectoris

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

Si raccomanda di non superare tale posologia.

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

Trattamento dello scompenso cardiaco

La decisione di iniziare la terapia con Carvedilolo per lo scompenso cardiaco deve essere presa da un medico esperto nella gestione di tale patologia, dopo un'accurata valutazione delle condizioni del paziente. I pazienti devono essere sempre stabili da un punto di vista clinico e non devono presentare deterioramento dello stato clinico o segni di scompenso rispetto alla visita precedente. Nei pazienti in trattamento con digitale, diuretici e ACE-inibitori, il dosaggio di tali farmaci dovrebbe essere stabilizzato prima di iniziare il trattamento con Carvedilolo.

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

La dose raccomandata per l'inizio della terapia è di 3,125 mg (1/2 compressa da 6,25 mg) due volte al giorno almeno per due settimane. Se tale dosaggio è ben tollerato, la posologia può essere in seguito aumentata, ad intervalli non inferiori alle due settimane, e portata prima a 6,25 mg due volte al giorno, poi a 12,5 mg due volte al giorno ed infine a 25 mg due volte al giorno. Il dosaggio dovrebbe essere aumentato fino alla dose più alta tollerata dal paziente.

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

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

Nell'eventualità in cui il trattamento con Carvedilolo venga interrotto per più di due settimane, la terapia dovrà essere nuovamente iniziata con l'assunzione di 3,125 mg (1/2 compressa da 6,25 mg) due volte al giorno e successivamente la posologia dovrà essere aumentata tenendo conto delle precedenti raccomandazioni.

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

Popolazione pediatrica

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al carvedilolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

- Scompenso cardiaco in Classe IV NYHA (classificazione della "New York Heart Association") non rispondente a terapia che richieda terapia con inotropi per via endovenosa.
- Storia di broncospasmo, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con componente broncospastica
- Insufficienza cardiaca instabile/scompensata
- Disfunzione epatica clinicamente manifesta
- Storia di broncospasmo o asma
- Blocco atrio-ventricolare di 2° e di 3° grado (a meno che sia stato posto un peacemaker permanente)
- Bradicardia grave (< 50 bpm).
- Shock cardiogeno.
- Sindrome del nodo seno-atriale (compreso il blocco seno-atriale)
- Ipotensione grave (pressione sistolica < 85 mm Hg).
- Feocromocitoma non controllato con alfa-bloccanti
- Acidosi metabolica.
- Concomitante terapia endovenosa con verapamil o diltiazem (vedere paragrafo 4.5)
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Insufficienza cardiaca congestizia cronica

In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, durante la fase di aggiustamento del dosaggio di carvedilolo, possono osservarsi un peggioramento dell'insufficienza cardiaca o della ritenzione idrica. Se si manifestano questi sintomi si deve aumentare la dose di diuretici e la dose di carvedilolo non deve essere incrementata fino a quando non sia stata raggiunta una stabilizzazione della sintomatologia e dei segni clinici.

Occasionalmente, può essere necessario ridurre la dose di carvedilolo o, in rari casi, sospenderne temporaneamente l'assunzione.

Carvedilolo deve essere usato con cautela in associazione con i glicosidi della digitale, in quanto entrambi i medicinali rallentano la conduzione AV.

Disfunzione ventricolare sinistra successiva ad infarto acuto del miocardio.

Prima di iniziare il trattamento con carvedilolo i pazienti devono essere clinicamente stabili e devono aver assunto un ACE-inibitore da almeno 48 ore, e la dose di ACE-inibitore deve essere stabile da almeno 24 ore.

Diabetici

Il carvedilolo deve essere somministrato con cautela a pazienti con diabete mellito, in quanto i segni e i sintomi iniziali di ipoglicemia acuta possono venire mascherati o attenuati. In pazienti diabetici con insufficienza cardiaca cronica, l'uso di carvedilolo può accompagnarsi ad un peggioramento del controllo della glicemia. Questi pazienti devono perciò essere posti sotto stretta osservazione, con misurazioni regolari del glucosio ematico, e la dose del farmaco antidiabetico deve essere aggiustata, se necessario.

Funzionalità renale nell' insufficienza cardiaca congestizia

Un deterioramento reversibile della funzionalità renale è stato osservato con la terapia con Carvedilolo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e bassa pressione del sangue (pressione

sistolica < 100 mmHg), cardiopatia ischemica e vasculopatie sistemiche e/o insufficienza renale di base.

In questi pazienti a rischio, la funzionalità renale deve essere tenuta sotto controllo durante la fase di aggiustamento della dose. La dose di carvedilolo deve essere ridotta o la terapia deve essere interrotta temporaneamente, qualora si osservi una riduzione significativa della funzionalità renale.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Il carvedilolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con componente broncospastica che non sono trattati con farmaci orali o per inalazione e solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

In pazienti con predisposizione a reazioni broncospastiche, può verificarsi sofferenza respiratoria a seguito di un possibile aumento della resistenza delle vie aeree. I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante le fasi iniziali e durante l'aggiustamento della dose di carvedilolo, e qualora venissero osservati fenomeni di broncospasmo durante la terapia, la dose di carvedilolo deve essere ridotta.

Vasculopatia periferica

Carvedilolo deve essere usato con cautela nei pazienti con vasculopatia periferica in quanto i betabloccanti possono precipitare o aggravare i sintomi di un'insufficienza arteriosa.

Fenomeno di Raynaud

Carvedilolo deve essere usato con cautela in pazienti con disturbi circolatori periferici (per es. fenomeno di Raynaud) poiché può verificarsi un aggravamento della sintomatologia.

Tireotossicosi

Il Carvedilolo può mascherare i sintomi di tireotossicosi.

Anestesia e chirurgia maggiore

Occorre cautela nei pazienti sottoposti a chirurgia generale, a causa della sinergia degli effetti inotropi negativi del carvedilolo e degli anestetici.

Bradycardia

Carvedilolo può indurre bradicardia, il dosaggio del carvedilolo deve essere ridotto qualora la frequenza cardiaca scenda al di sotto di 55 battiti per minuto.

Ipersensibilità

Occorre cautela nella somministrazione di carvedilolo a pazienti con storia di gravi reazioni di ipersensibilità ed in quelli sottoposti a terapia di desensibilizzazione, in quanto i betabloccanti possono aumentare la sensibilizzazione verso gli allergeni e la gravità delle reazioni anafilattiche.

Psoriasi

Pazienti con storia di psoriasi associata con la terapia dei beta bloccanti devono prendere carvedilolo solo dopo aver considerato il rapporto rischio/beneficio.

Lenti a contatto

I pazienti che usano lenti a contatto devono tener in considerazione la possibilità di una ridotta lacrimazione.

Feocromocitoma

In pazienti con feocromocitoma, la terapia con beta-bloccanti deve essere preceduta da un trattamento con alfa-bloccanti. Sebbene carvedilolo ha attività alfa e beta bloccanti, non vi è

esperienza dell'uso del carvedilolo in queste condizioni. Per questo motivo si richiede cautela nella somministrazione di carvedilolo nei pazienti con sospetto feocromocitoma.

Uso concomitante di calcio-antagonisti

E' necessario un attento monitoraggio elettrocardiografico (ECG) e della pressione sanguigna in pazienti che ricevono concomitantemente calcio-antagonisti come verapamil e diltiazem o altri farmaci antiaritmici.

Angina variante di Prinzmetal

I farmaci dotati di attività betabloccante non selettiva possono determinare l'insorgenza di dolore toracico nei pazienti affetti da angina variante di Prinzmetal. Non sono disponibili dati relativi ad esperienze cliniche con carvedilolo in questi pazienti, sebbene l'attività alfa-bloccante di carvedilolo abbia la potenzialità di prevenire questi sintomi. Occorre comunque, cautela nella somministrazione di carvedilolo a pazienti con sospetta angina variante di Prinzmetal.

Sindrome da sospensione

Il trattamento con carvedilolo non deve essere interrotto bruscamente, in particolare in pazienti che soffrono di cardiopatia ischemica. La sospensione di carvedilolo deve essere graduale (in un periodo di due settimane).

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

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

Lattosio

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

Saccarosio

Questo medicinale contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Carvedilolo è un substrato nonché inibitore della glicoproteina-P.

Quindi la biodisponibilità dei farmaci trasportati dalla glicoproteina-P può essere aumentata dalla concomitante somministrazione di carvedilolo. Inoltre, la biodisponibilità di carvedilolo può essere modificata da induttori o da inibitori della glicoproteina-P.

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

Digossina: se digossina e carvedilolo sono somministrati in associazione, le concentrazioni di digossina sono aumentate di circa il 15%. Sia digossina che carvedilolo rallentano la conduzione AV. Si raccomanda un monitoraggio dei livelli di digossina all'inizio del trattamento o quando si modifica o sospende il trattamento con carvedilolo (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Rifampicina: in uno studio effettuato su 12 soggetti sani, la somministrazione di rifampicina ha ridotto i livelli plasmatici di carvedilolo di circa il 70% molto probabilmente a seguito dell'induzione della glicoproteina-P che ha portato a una diminuzione dell'assorbimento intestinale di carvedilolo. Particolare attenzione è richiesta nei pazienti in trattamento con induttori delle ossidasi a funzione mista, come la rifampicina, poiché i livelli sierici di carvedilolo possono venire ridotti.

Cimetidina: Cimetidina ha aumentato l'AUC di circa il 30%, ma non ha causato alcun cambiamento nella Cmax. Particolare attenzione è richiesta nei pazienti in trattamento con inibitori delle ossidasi a funzione mista come cimetidina, poiché i livelli plasmatici di carvedilolo possono venire aumentati.

Tuttavia, sulla base dell'effetto relativamente piccolo di cimetidina sui livelli di carvedilolo, la probabilità di un' interazione clinicamente importante è minima.

Ciclosporina: un aumento della concentrazione plasmatica di ciclosporina è stato osservato in seguito all'inizio del trattamento con carvedilolo in due studi in pazienti sottoposti a trapianto renale o cardiaco in trattamento concomitante con ciclosporina. In circa il 30% dei pazienti, la dose di ciclosporina è stata ridotta per mantenere le concentrazioni di ciclosporina all'interno dell'intervallo terapeutico, mentre nel resto dei pazienti non è stato necessario alcun aggiustamento. In media, la dose di ciclosporina in questi pazienti è stata ridotta di circa il 20%. A causa dell'ampia variabilità individuale nell'aggiustamento posologico richiesto, si raccomanda di monitorare attentamente le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina dopo l'inizio della terapia con carvedilolo e di aggiustare la dose di ciclosporina in modo appropriato.

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

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

Interazioni farmacodinamiche

Insulina o ipoglicemizzanti orali: gli agenti beta-bloccanti possono aumentare l'effetto ipoglicemico dell'insulina e degli ipoglicemizzanti orali. I sintomi di ipoglicemia possono essere mascherati o attenuati (in particolare la tachicardia). Nei pazienti che assumono insulina o ipoglicemizzanti orali, si raccomanda un regolare controllo della glicemia.

Farmaci inducenti deplezione delle catecolamine: i pazienti che assumono contemporaneamente beta-bloccanti e farmaci inducenti deplezione delle catecolamine (per es. reserpina e inibitori delle

monoamino ossidasi) devono essere attentamente osservati per i sintomi di ipotensione e/o grave bradicardia.

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

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

Clonidina: l'uso concomitante di clonidina con farmaci beta-bloccanti può potenziare gli effetti di riduzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca. Qualora si deve terminare il trattamento concomitante con agenti con proprietà beta-bloccante e clonidina, il farmaco beta bloccante deve essere sospeso per primo. Il trattamento con clonidina può essere sospeso alcuni giorni dopo, riducendo gradualmente il dosaggio.

Farmaci che bloccano i canali del calcio (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"): casi isolati di disturbi della conduzione (raramente con compromissione emodinamica) sono stati osservati quando carvedilolo è somministrato in associazione a diltiazem. Come con altri agenti con proprietà beta-bloccanti se il carvedilolo deve essere somministrato per via orale insieme ai bloccanti dei canali del calcio come verapamil e diltiazem, si raccomanda un monitoraggio di ECG e pressione sanguigna.

Antipertensivi: come altri farmaci beta-bloccanti carvedilolo può potenziare gli effetti di altri farmaci antipertensivi (per es. antagonisti dei recettori alfa1) o che presentano ipotensione come parte del profilo degli effetti avversi, somministrati in associazione.

Anestetici: durante l'anestesia si devono monitorare attentamente i segni vitali a causa degli effetti inotropi negativi e agli effetti ipotensivi di carvedilolo in associazione ai farmaci anestetici (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

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

Broncodilatatori beta agonisti: i farmaci betabloccanti non cardio-selettivi si oppongono agli effetti broncodilatatori dei beta agonisti. Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti in queste condizioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non è disponibile adeguata esperienza clinica col carvedilolo nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti riguardo agli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo dell'embrione / feto, sul parto e sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto.

Il carvedilolo non deve essere usato durante la gravidanza a meno che i benefici potenziali non superino i potenziali rischi.

I betabloccanti riducono la perfusione placentare, che può provocare morte fetale intrauterina e parti immaturi e prematuri.

In aggiunta, gli effetti indesiderati (specialmente ipoglicemia e bradicardia) possono manifestarsi nel feto e nel neonato. Ci potrebbe essere un maggiore rischio di complicanze cardiache e respiratorie nel neonato nel periodo post-natale. Studi negli animali non hanno mostrato prove sostanziali di teratogenicità con carvedilolo (vedere anche paragrafo 5.3).

Allattamento

Studi sugli animali hanno evidenziato che carvedilolo o i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. Non è noto se il carvedilolo sia escreto nel latte umano.

Pertanto, l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con carvedilolo.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti del carvedilolo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

A causa delle reazioni individuali variabili da soggetto a soggetto (per es. capogiri e stanchezza), la capacità di guidare, di usare macchinari, o di lavorare senza fermo sostegno può essere alterata. Questo vale in particolare all'inizio del trattamento, dopo aumenti del dosaggio, con cambiamenti di prodotto e in associazione con alcool.

4.8 Effetti indesiderati

a) Riassunto del profilo di sicurezza

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

b) Lista delle reazioni avverse

Il rischio di molte reazioni avverse associate a carvedilolo è simile per tutte le indicazioni. Le eccezioni sono descritte nella sezione (c).

Le categorie di frequenza sono le seguenti:

Molto comune $\geq 1/10$

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

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

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

Molto raro $< 1/10.000$

Infezioni ed infestazioni

Comune: bronchiti, polmonite, infezioni del tratto respiratorio superiore, infezione del tratto urinario

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: Anemia.

Raro: trombocitopenia

Molto raro: leucopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: ipersensibilità (reazione allergica)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: aumento di peso, ipercolesterolemia, alterazione nel controllo della glicemia (iperglicemia, ipoglicemia) in 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: pre-sincope, sincope, parestesia.

Patologie dell'occhio

Comune: compromissione della visione, riduzione della lacrimazione (occhio secco), irritazione dell'occhio

Patologie cardiache

Molto comune: insufficienza cardiaca

Comune: bradicardia, edema, ipervolemia, sovraccarico di liquidi.

Non comune: blocco atrio-ventricolare, angina pectoris.

Patologie vascolari

Molto comune: ipotensione

Comune: ipotensione ortostatica, disturbi della circolazione periferica (estremità fredde, patologie vascolari periferiche, peggioramento della claudicatio intermittens e fenomeno di Reynaud)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

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

Raro: congestione nasale

Patologie gastrointestinali

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

Non comune: costipazione

Molto raro: bocca secca

Patologie epatobiliari

Molto raro: aumento dei livelli di alanina amminotransferasi (ALT), aspartato amminotransferasi (AST) e gammaglutamiltransferasi (GGT)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: reazioni della pelle (per es. esantema allergico, dermatite, aumento della sudorazione orticaria, prurito, lesioni della pelle come psoriasi e lichen planus), alopecia

Molto raro: gravi reazioni avverse cutanee (per es. Eritema multiforme, Sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi epidermica tossica)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: dolore alle estremità

Patologie renali e urinarie

Comune: insufficienza renale e alterazioni della funzione renale in pazienti con patologie vascolari diffuse e/o insufficienza renale, 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 (fatica)

Comune: dolore

c) Descrizione di reazioni avverse selezionate

Capogiri, sincope, mal di testa e astenia sono di solito di lieve entità e sopraggiungono con maggiore probabilità all'inizio della terapia.

In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, può verificarsi un peggioramento dell'insufficienza cardiaca e della ritenzione di fluidi durante la titolazione della dose di carvedilolo (vedere paragrafo 4.4).

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

Un peggioramento reversibile della funzionalità renale è stato osservato durante la terapia con carvedilolo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica con bassa pressione sanguigna, cardiopatia ischemica e vasculopatie sistemiche e/o con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

Come classe, i bloccanti dei recettori beta-adrenergici possono rendere manifesto un diabete latente, peggiorare il diabete manifesto ed inibire la contro regolazione della glicemia.

Il carvedilolo può causare incontinenza urinaria nelle donne che si risolve dopo sospensione 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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segnali

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

Trattamento

In aggiunta ai normali protocolli di intervento, i parametri vitali devono essere monitorati e riportati nella norma, se necessario, in condizioni di terapia intensiva.

In caso di eccessiva bradicardia può essere usata atropina mentre per sostenere la funzione ventricolare si raccomanda glucagone per via endovenosa o simpaticomimetici (dobutamina, isoprenalina) sono raccomandati.

Se è richiesto un effetto inotropo positivo, devono essere presi in considerazione gli inibitori della fosfodiesterasi (PDE). Se la vasodilatazione periferica domina il profilo di intossicazione, allora si

deve somministrare norepinefrina, norfenefrina o noradrenalina, con un continuo monitoraggio della circolazione.

Nel caso di bradicardia farmaco-resistente, deve essere iniziata la terapia con pacemaker.

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

In caso di crisi convulsive si raccomanda l'iniezione endovenosa lenta di diazepam o clonazepam.

In caso di grave sovradosaggio con sintomi di shock, il trattamento di supporto deve essere continuato per un periodo di tempo sufficientemente lungo, cioè fino alla stabilizzazione delle condizioni del paziente poiché ci si può aspettare una prolungata emivita di eliminazione e la redistribuzione del carvedilolo dai compartimenti tissutali più profondi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

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

Carvedilolo è un beta-bloccante non selettivo che esplica attività vasodilatante mediata principalmente attraverso un blocco selettivo dei recettori alfa 1-adrenergici, ed è dotato di proprietà antiossidanti.

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

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

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

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

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

Le proprietà anti-ossidanti di Carvedilolo e dei suoi metaboliti sono state dimostrate in studi *in vitro* ed *in vivo* in modelli animali, ed *in vitro* in diversi tipi di cellule umane.

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

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

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

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

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

In un ampio studio, multicentrico, doppio cieco, controllato verso placebo (COPERNICUS), 2289 pazienti con scompenso cardiaco severo stabile di origine ischemica o non-ischemica, in terapia standard, sono stati randomizzati a ricevere carvedilolo (1156 pazienti) o placebo (1133 pazienti).

I pazienti avevano una disfunzione sistolica ventricolare sinistra con una frazione di eiezione media inferiore al 20%. Nel gruppo trattato con carvedilolo, la mortalità si è ridotta del 35% rispetto al gruppo placebo (12,8% vs 19,7%, $p = 0,00013$). Nel gruppo carvedilolo, la riduzione della mortalità è stata osservata in tutti i sottogruppi di pazienti studiati; inoltre le morti improvvise si sono ridotte del 41 % rispetto al gruppo placebo (4,2% vs 7,8%).

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

Durante lo studio l'incidenza di eventi avversi seri è stata più bassa nel gruppo carvedilolo (39% vs 45,4%). All'inizio del trattamento, l'incidenza di peggioramento dello scompenso cardiaco è stata simile in entrambi i gruppi. L'incidenza di gravi peggioramenti dello scompenso cardiaco è stata più bassa nel gruppo carvedilolo (14,5% vs 21.1 %).

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

La biodisponibilità assoluta di Carvedilolo nell'uomo è circa del 25%. Il picco plasmatico viene raggiunto circa 1 ora dopo somministrazione orale. Esiste una relazione lineare tra dose e concentrazione nel plasma. I pasti non modificano la biodisponibilità o la massima concentrazione plasmatica, sebbene il tempo per raggiungere la massima concentrazione plasmatica sia ritardato. Carvedilolo è altamente lipofilo; circa il 98%- 99% del farmaco è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è circa 2 l/kg ed aumenta nei pazienti con cirrosi epatica. L'effetto di primo passaggio epatico ("first pass effect") dopo somministrazione orale è circa del 60-75%; la ricircolazione entero-epatica del farmaco immodificato è stata dimostrata nell'animale.

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

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

In tutte le specie animali studiate ed anche nell'uomo, Carvedilolo è estesamente metabolizzato con produzione di vari metaboliti che vengono principalmente eliminati con la bile.

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

Carvedilolo è estesamente metabolizzato dal fegato; uno dei principali meccanismi di metabolizzazione è rappresentato dalla glucuroconiugazione. La de metilazione e l'idrossilazione dell'anello fenolico producono tre metaboliti attivi dotati di attività betabloccante.

Il metabolita 4'-idrossifenolo è risultato, nelle prove precliniche, circa tredici volte più attivo di Carvedilolo in termini di attività beta-bloccante. I tre metaboliti attivi mostrano, se confrontati a Carvedilolo, una debole azione vasodilatatrice. Nell'uomo le loro concentrazioni sono circa dieci volte più basse di quella di Carvedilolo. Inoltre due dei metaboliti idrossicarbazolicci sono degli

antiossidanti particolarmente potenti, con un'attività antiossidante dalle 30 alle 80 volte maggiore di quella di Carvedilolo.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CARVEDILOLO ALTER 6,25 mg compresse: saccarosio; lattosio monoidrato; povidone, silice colloidale anidra; crospovidone; magnesio stearato; ferro ossido giallo (E 172).

CARVEDILOLO ALTER 25 mg compresse: saccarosio; lattosio monoidrato; povidone, silice colloidale anidra; crospovidone; magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore Le compresse sono confezionate in blister di PVC/Al.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratori Alter S.r.l., via Egadi, 7 20144 Milano

8. NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CARVEDILOLO ALTER 6,25 mg compresse - 28 compresse divisibili AIC n. 036548016

CARVEDILOLO ALTER 25 mg compresse - 30 compresse divisibili AIC n. 036548028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

01/07/2006-10/12/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco