

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARVEDILOLO AUROBINDO ITALIA 6,25 mg compresse

CARVEDILOLO AUROBINDO ITALIA 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CARVEDILOLO AUROBINDO ITALIA 6,25 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: carvedilolo 6,25 mg

CARVEDILOLO AUROBINDO ITALIA 25 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: carvedilolo 25 mg

Per gli eccipienti vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili da 6,25 mg e 25 mg

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 antipertensivi, specialmente con i diuretici tiazidici.

Trattamento dell'angina pectoris.

Trattamento dello scompenso cardiaco.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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 dal punto di vista clinico e non devono presentare deterioramento dello stato clinico o segni di scompenso rispetto alla visita precedente. Nei pazienti in trattamento con digitale, diuretici e ACE-inibitori, il dosaggio di tali farmaci dovrebbe essere stabilizzato prima di iniziare il trattamento con Carvedilolo.

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

La dose raccomandata per l'inizio della terapia è di 3,125 mg (½ 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 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 (½ 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 della vasodilatazione non siano stati stabilizzati.

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 di Carvedilolo Aurobindo Italia

Insufficienza cardiaca instabile/scompensata

Disfunzione epatica clinicamente manifesta

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

Bradycardi grave (< 50 bpm)

Malattia del nodo del seno (compreso blocco seno-atriale)

Ipotensione grave (pressione sistolica < 85 mmHg)

Shock cardiogeno

Precedenti di broncospasmo asma

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Insufficienza cardiaca congestizia cronica

In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, può verificarsi un peggioramento dell'insufficienza cardiaca o della ritenzione idrica durante la fase di titolazione del carvedilolo. Se questi sintomi si verificano, il dosaggio dei diuretici deve essere aumentato e la dose di carvedilolo non deve essere incrementata fino a quando non sia stata raggiunta una stabilizzazione dei segni clinici. Occasionalmente, può essere necessario ridurre la dose di carvedilolo o, in rari casi, sospendere temporaneamente l'assunzione. Tali episodi non precludono la possibilità di una successiva efficace titolazione del carvedilolo.

Il carvedilolo deve essere usato con cautela in combinazione con glicosidi digitali, in quanto entrambi i farmaci rallentano la conduzione AV (vedere paragrafo 4.5).

Funzione renale in caso di insufficienza cardiaca congestizia

Un peggioramento reversibile della funzione renale è stato osservato durante la terapia con carvedilolo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica con bassa pressione arteriosa (pressione sistolica <100 mmHg), nei pazienti con cardiopatia ischemica e malattia vascolare diffusa, e/o insufficienza renale di base.

In pazienti affetti da scompenso cardiaco che presentino tali fattori di rischio, la funzione renale deve essere tenuta sotto controllo durante le fasi di aumento del dosaggio del carvedilolo ed il trattamento deve essere sospeso, oppure il dosaggio ridotto, qualora si osservi un peggioramento della funzione renale.

Disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico acuto

Prima di iniziare il trattamento con Carvedilolo il paziente deve essere clinicamente stabile e deve aver ricevuto un ACE-inibitore almeno nelle ultime 48 ore, e la dose di ACE-inibitore deve essere stabile almeno nelle ultime 24 ore.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Il carvedilolo deve essere usato con cautela nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con componente broncospastica che non prendono farmaci per via orale o per via inalatoria e solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi. I pazienti con predisposizione al broncospasmo, possono manifestare sofferenza respiratoria a seguito di un possibile aumento delle resistenze delle vie aeree. I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante le fasi iniziali e quelle di aggiustamento del dosaggio del carvedilolo, e qualora venissero osservati fenomeni di broncospasmo la dose di carvedilolo deve essere ridotta.

Diabete

Il carvedilolo deve essere somministrato con cautela ai pazienti con diabete mellito, in quanto gli iniziali segni e sintomi di un'ipoglicemia acuta possono venire mascherati o attenuati.

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

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

Vasculopatia periferica

Il carvedilolo deve essere impiegato con cautela in pazienti con vasculopatia periferica poiché i beta-bloccanti possono precipitare o aggravare i sintomi di un'insufficienza arteriosa.

Fenomeni di Raynaud

Il carvedilolo deve essere usato con cautela in pazienti affetti da disturbi circolatori periferici (es. fenomeni di Raynaud) poiché può verificarsi un aggravamento della sintomatologia.

Tireotossicosi

Carvedilolo può mascherare i sintomi delle tireotossicosi.

Anestesia e chirurgia maggiore

Deve essere esercitata cautela in pazienti sottoposti a chirurgia generale, a causa della sinergia tra gli effetti inotropo negativo ed ipotensivodi carvedilolo e degli anestetici.

Bradycardia

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

Ipersensibilità

Carvedilolo deve essere somministrato con cautela ai pazienti con storia di gravi reazioni di ipersensibilità ed in quelli sottoposti a terapia di desensibilizzazione, in quanto i betabloccanti possono aumentare sia la sensibilità agli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche.

Psoriasi

I pazienti con una storia di psoriasi associata a trattamento con beta-bloccanti devono prendere Carvedilolo solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Uso concomitante di calcio-antagonisti

In pazienti nei quali sia necessario l'utilizzo concomitante con calcio-antagonisti del tipo verapamil o diltiazem, o ad altri farmaci antiaritmici, è necessario provvedere ad un attento monitoraggio dell'ECG e della pressione arteriosa.

Feocromocitoma

Nei pazienti con feocromocitoma, il trattamento con un alfa-bloccante deve essere iniziato prima di utilizzare un qualsiasi agente beta-bloccante. Sebbene il carvedilolo possieda proprietà farmacologiche sia alfa che beta-bloccanti, non vi è alcuna esperienza relativa al suo impiego in questa patologia. Pertanto, particolare cautela deve essere prestata nel somministrare carvedilolo ai pazienti con sospetto feocromocitoma.

Angina variante di Prinzmetal

I farmaci dotati di attività beta-bloccante 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 del carvedilolo può prevenire questi sintomi. Tuttavia, bisogna prestare attenzione nel somministrare Carvedilolo a pazienti con sospetta angina variante di Prinzmetal.

Lenti a contatto

I portatori di lenti a contatto devono tener presente l'eventualità di una ridotta lacrimazione.

Sindrome da sospensione

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

Altro

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

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.

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 (vedere paragrafo 5.2.). Alcuni esempi osservati in pazienti o in soggetti sani sono elencati sotto, ma la lista non è esaustiva.

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

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.

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. 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 plasmatica media di R-Carvedilolo non ha subito modifiche. Conseguentemente, vi è un rischio potenziale di aumentato blocco dei recettori β causato da un aumento della concentrazione plasmatica di S-Carvedilolo.

Fluoxetina: In uno studio randomizzato cross-over 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 negli eventi avversi, pressione sanguigna e frequenza cardiaca tra i gruppi di trattamento.

Induttori e inibitori del metabolismo epatico: La rifampicina ha ridotto le concentrazioni plasmatiche

deli carvedilolo di circa il 70%. La cimetidina ha aumentato l'AUC di circa il 30%, ma non ha causato alcun cambiamento nella Cmax. Particolare attenzione va posta nei pazienti in trattamento con induttori delle ossidasi a funzione mista ad esempio la rifampicina, poiché i livelli plasmatici del carvedilolo possono venire ridotti, o in trattamento con inibitori delle ossidasi a funzione mista ad esempio la cimetidina, poiché i livelli plasmatici del carvedilolo possono venire aumentati. Tuttavia, sulla base l'effetto relativamente piccolo della cimetidina sui livelli di carvedilolo, la probabilità di una qualsiasi interazione clinicamente importante è minima.

Interazioni farmacodinamiche

Insulina e ipoglicemizzanti orali: Agenti con proprietà beta-bloccante possono potenziare l'azione ipoglicemizzante dell'insulina o degli ipoglicemizzanti orali. I segni di ipoglicemia possono essere mascherati o attenuati (specialmente la tachicardia). Nei pazienti che assumono insulina o ipoglicemizzanti orali è pertanto raccomandato un regolare controllo della glicemia.

Agenti che riducono le catecolamine: I pazienti che assumono sia agenti con proprietà β -bloccante sia un farmaco che può ridurre le catecolamine (es. reserpina e gli inibitori delle monoamino ossidasi) devono essere attentamente monitorati per segni di ipotensione e / o bradicardia grave.

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

Verapamil, diltiazem, o altri antiaritmici: In combinazione con carvedilolo possono aumentare il rischio di disturbi della conduzione AV (vedere paragrafo 4.4).

Clonidina: la somministrazione concomitante di clonidina e agenti con proprietà β -bloccanti può potenziare gli effetti di riduzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca. Quando il trattamento concomitante con agenti aventi proprietà β -bloccanti e clonidina deve essere terminato, il β -bloccante deve essere interrotto prima. La terapia con clonidina può essere interrotta alcuni giorni dopo diminuendo gradualmente il dosaggio.

Calcio-antagonisti (vedere paragrafo 4.4): Casi isolati di disturbo della conduzione (raramente con compromissioni emodinamiche) sono stati osservati a seguito della somministrazione di carvedilolo e diltiazem in associazione. Come osservato per altri agenti con proprietà β -bloccanti, qualora carvedilolo è somministrato per via orale con calcio-antagonisti del tipo verapamil o diltiazem, si raccomanda il monitoraggio dell'ECG e della pressione arteriosa.

Antiipertensivi: Come osservato per altri agenti con attività β -bloccante, il carvedilolo può potenziare l'effetto di altri farmaci somministrati in associazione aventi azione antiipertensiva (ad esempio antagonisti del recettore α_1) o quella di farmaci per i quali l'ipotensione fa parte del profilo dei propri effetti indesiderati.

Agenti anestetici: Particolare attenzione deve essere prestata durante l'anestesia a causa della sinergia tra gli effetti inotropo negativo ed ipotensivo di Carvedilolo e degli anestetici.

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

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

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

Gli studi sugli animali sono insufficienti per quanto riguarda gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale / fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Per Carvedilolo, si è osservata embriotossicità solo dopo alte dosi nei conigli. Il rilievo clinico di tali riscontri è incerto. Inoltre studi sugli animali hanno mostrato che il Carvedilolo attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte, quindi le possibili conseguenze del blocco dei recettori alfa e beta nel feto umano e nel neonato devono essere sempre tenute presenti. Con altri agenti alfa e betabloccanti gli effetti hanno incluso stress perinatale e neonatale (bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, ipoglicemia e ipotermia).

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

I beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, che può causare morte fetale intrauterina e parti immaturi e prematuri. Inoltre, nel feto e nel neonato si possono verificare reazioni avverse (specialmente ipoglicemia e bradicardia). Nel neonato nel periodo postnatale può esserci un aumento del rischio di complicazioni cardiache e polmonari. Gli studi sugli animali non hanno mostrato prove sostanziali di teratogenicità con carvedilolo (vedere anche paragrafo 5.3). Studi sugli animali hanno mostrato che il carvedilolo o i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. Non è noto se il carvedilolo è escreto nel latte materno umano. L'allattamento al seno non è pertanto raccomandato durante l'assunzione di carvedilolo.

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

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

A causa di reazioni individuali variabili (es. capogiri, stanchezza), la capacità di guidare, utilizzare macchinari, o di lavorare senza un solido sostegno può essere compromessa. Ciò evidente vale in particolare all'inizio del trattamento, dopo aumenti del dosaggio, col cambiamento del prodotto e in combinazione con alcol.

4.8 Effetti indesiderati

(a) Sintesi del profilo di sicurezza

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

(b) Elenco delle reazioni avverse

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

Le categorie della frequenza sono le seguenti:

Molto comune $\geq 1 / 10$

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

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

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

Molto raro $< 1 / 10.000$

Infezioni ed infestazioni

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: Anemia.

Raro: trombocitopenia

Molto raro: leucopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro:ipersensibilità (reazione allergica)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

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

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, umore depresso

Non comune: disturbi del sonno

Patologia del sistema nervoso

Molto comune: capogiri, cefalea.

Non comune: presincope, sincope, parestesia.

Patologie dell'occhio

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

Patologie cardiache

Molto comune: insufficienza cardiaca

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

Non comune: angina pectoris, blocco atrio-ventricolare.

Patologie vascolari

Molto comune: ipotensione

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

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

Rari: congestione nasale

Patologie gastrointestinali

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

Non comune: costipazione.

Raro: bocca secca

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: reazioni cutanee (es. esantema allergico, dermatiti, orticaria, prurito, lesioni cutanee psoriasiche e lichen planus simili), alopecia.

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: dolore alle estremità

Patologie renali e urinarie

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

Molto raro: incontinenza urinaria nelle donne

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: astenia (fatica)

Comune: dolore

(c) Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

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

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

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

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

Il 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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

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

Trattamento

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

L'atropina può essere utilizzata in caso di eccessiva bradicardia mentre, per sostenere la funzione ventricolare, si raccomanda glucagone per via endovenosa o simpaticomimetici (dobutamina, isoprenalina).

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

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

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

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

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

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

5.0 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 ventricolo sinistro.

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

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

I pazienti avevano una disfunzione sistolica ventricolare sinistra con una frazione di eiezione media inferiore del 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%, $p < 0,0004$).

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 demetilazione e l'idrossilazione dell'anello fenolico producono tre metaboliti attivi dotati di attività beta-bloccante. 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 idrossi-carbazolici 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 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).

6.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Validità

CARVEDILOLO AUROBINDO ITALIA 6,25 mg compresse
2 anni

CARVEDILOLO AUROBINDO ITALIA 25 mg compresse
3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare il prodotto nella confezione originale per proteggerlo 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 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE dell' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l., via San Giuseppe, 102, 21047 – Saronno (Varese)

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CARVEDILOLO AUROBINDO ITALIA 6,25 mg compresse - 28 compresse divisibili da 6,25 mg:

AIC n.036547014

CARVEDILOLO AUROBINDO ITALIA 25 mg compresse - 30 compresse divisibili da 25 mg: AIC n.

036547026

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

04/07/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: