

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carvedilolo Aurobindo 6,25 mg compresse rivestite con film

Carvedilolo Aurobindo 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Carvedilolo Aurobindo 6,25 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa contiene 6,25 mg di carvedilolo.

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa contiene 57,25 mg di lattosio monoidrato e 1,250 mg di saccarosio.

Carvedilolo Aurobindo 25 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa contiene 25 mg di carvedilolo.

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa contiene 229 mg di lattosio monoidrato e 5 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere il paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Carvedilolo Aurobindo 6,25 mg compresse rivestite con film:

Compresse rivestite con film da bianche a biancastre, ovali, con impresso "F57" su un lato e linea d'incisione sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Carvedilolo Aurobindo 25 mg compresse rivestite con film:

Compresse rivestite con film da bianche a biancastre, ovali, con impresso "F59" su un lato e linea d'incisione sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale.

Angina pectoris stabile cronica.

Trattamento aggiuntivo nell'insufficienza cardiaca stabile, da grave a moderata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ipertensione essenziale:

Carvedilolo Aurobindo può essere utilizzato nel trattamento dell'ipertensione in monoterapia o in combinazione con altri antiipertensivi, specialmente con i diuretici tiazidici. Si raccomanda la somministrazione di una sola dose al giorno, tuttavia la dose singola massima raccomandata è di 25 mg e la dose massima giornaliera raccomandata è di 50 mg.

Posologia

Adulti

La dose iniziale raccomandata è di 12,5 mg una volta al giorno per due giorni. Il trattamento prosegue poi con 25 mg una volta al giorno. Se necessario la dose può essere ulteriormente aumentata gradualmente ad intervalli di due settimane o maggiori.

Anziani

La dose iniziale raccomandata in caso di ipertensione è di 12,5 mg una volta al giorno, che può essere anche sufficiente per continuare il trattamento. Tuttavia se la risposta terapeutica si dimostra insufficiente a questa dose, la dose può essere ulteriormente aumentata gradualmente ad intervalli di due settimane o più.

Angina pectoris stabile cronica

Adulti

La dose iniziale raccomandata è di 12,5 mg due volte al giorno per due giorni. Il trattamento prosegue successivamente con 25 mg due volte al giorno. Se necessario la dose può essere ulteriormente aumentata gradualmente ad intervalli di 2 settimane o più. La dose massima giornaliera raccomandata è di 100 mg in dosi suddivise (due volte al giorno).

Anziani

La dose iniziale raccomandata è di 12,5 mg due volte al giorno per due giorni. Il trattamento continua successivamente con 25 mg una volta al giorno, che è la dose giornaliera massima raccomandata.

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca da moderata a grave in aggiunta alla terapia convenzionale di base con diuretici, ACE inibitori, digitale e/o vasodilatatori. Il paziente deve essere clinicamente stabile (nessun cambiamento di classe NYHA, nessuna ospedalizzazione dovuta ad insufficienza cardiaca) e la terapia di base deve essere stabilizzata per almeno 4 settimane prima del trattamento. Inoltre il paziente deve avere una frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta, la frequenza cardiaca deve essere >50 bpm e la pressione sistolica >85 mmHg (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

La dose iniziale è di 3,125 mg due volte al giorno per due settimane. Se la dose iniziale è ben tollerata, la dose di carvedilolo può essere lentamente aumentata ad intervalli di due settimane o maggiori, in principio fino a 6,25 mg due volte al giorno, poi fino a 12,5 mg due volte al giorno e infine a 25 mg due volte al giorno. Si raccomanda di aumentare la dose fino al livello massimo tollerato dal paziente.

La dose massima raccomandata è di 25 mg somministrata due volte al giorno a pazienti che pesano meno di 85 Kg e 50 mg due volte al giorno a pazienti che pesano più di 85 Kg, sempre che l'insufficienza cardiaca non sia grave. Un aumento di dose fino a 50 mg due volte al giorno deve essere attuato con cautela e sotto attenta supervisione medica del paziente.

Un peggioramento temporaneo dei sintomi dell'insufficienza cardiaca può avvenire all'inizio della terapia o in conseguenza di un aumento della dose, specialmente in pazienti con grave insufficienza cardiaca e/o in trattamento con dosi elevate di diuretici. Ciò di solito non richiede l'interruzione del trattamento, ma la dose non deve essere aumentata. Il paziente deve essere monitorato da un medico/cardiologo per due ore dopo l'inizio del trattamento o dopo l'aumento della dose. Prima di qualsiasi incremento della dose, il paziente deve essere sempre monitorato per potenziali sintomi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o dei sintomi di eccessiva vasodilatazione (ad es. funzionalità renale, peso corporeo, pressione sanguigna, frequenza e ritmo cardiaco). Il peggioramento dell'insufficienza cardiaca o la ritenzione di fluidi vanno trattati aumentando la dose di diuretico e la dose di carvedilolo non deve essere aumentata fino a che il paziente non è stabilizzato. In caso di bradicardia o in caso di prolungamento della conduzione A/V il livello di digossina deve essere monitorato prima. Occasionalmente può essere necessario ridurre la dose di carvedilolo o sospendere temporaneamente tutto il trattamento. Anche in questi casi la titolazione della dose di carvedilolo spesso può continuare con successo.

Se la terapia con il carvedilolo viene interrotta per più di due settimane, il trattamento deve ripartire dalla dose di 3,125 mg due volte al giorno e deve essere aumentata gradualmente secondo le raccomandazioni di cui sopra.

Insufficienza renale

Il dosaggio deve essere determinato individualmente per ogni singolo paziente, ma secondo i parametri farmaco-cinetici non c'è evidenza che indichi la necessità di un aggiustamento della dose di carvedilolo nei pazienti con insufficienza renale.

Disfunzione epatica moderata

Può essere necessario un aggiustamento della dose.

Bambini e adolescenti

Non c'è esperienza nei bambini e negli adolescenti.

Anziani

I pazienti anziani possono essere più sensibili agli effetti del carvedilolo e devono essere monitorati più attentamente.

Come per il trattamento con altri tipi di beta-bloccanti e specialmente in pazienti coronarici, l'interruzione del trattamento con carvedilolo deve avvenire gradualmente (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Modo di somministrazione.

Non è necessario che le compresse siano assunte ai pasti. Tuttavia si raccomanda che i pazienti con insufficienza cardiaca prendano il carvedilolo con il cibo per rallentare l'assorbimento e per ridurre il rischio di ipotensione ortostatica.

4.3 Controindicazioni

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

- Insufficienza cardiaca instabile/scompensata che necessita supporto inotropo endovenoso
- Malattia polmonare cronica ostruttiva con ostruzione bronchiale (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze Speciali e precauzioni d'impiego")
- Disfunzione epatica clinicamente manifesta
- Precedenti episodi di broncospasmo o asma
- Blocco atrio ventricolare di grado II o III (a meno che non sia stato impiantato un pacemaker permanente)
- Grave bradicardia (< 50 bpm)
- Shock cardiogeno
- Malattia del nodo del seno (compreso il blocco seno-atriale)
- Ipotensione grave (pressione sistolica <85 mmHg)
- Acidosi metabolica
- Angina di Prinzmetal (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").
- Feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").
- Gravi disturbi circolatori delle arterie periferiche (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego")
- Trattamento endovenoso concomitante con verapamil o diltiazem ((vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego e paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione")

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Insufficienza cardiaca congestizia cronica

Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, durante la titolazione di carvedilolo possono verificarsi peggioramento dell'insufficienza cardiaca o ritenzione dei fluidi. Se questi sintomi si manifestano, la dose di diuretici deve essere aumentata e quella di carvedilolo non deve essere aumentata fino a che il paziente non è di nuovo clinicamente stabile. Occasionalmente può essere necessario ridurre la dose di carvedilolo o, in casi rari, sospenderlo temporaneamente. Episodi di questo tipo non precludono una successiva efficace titolazione di carvedilolo. Carvedilolo deve essere usato con cautela in associazione con glicosidi digitalici, poiché entrambi i farmaci rallentano la conduzione atrioventricolare.

La funzione renale nell'insufficienza cardiaca congestizia

Un peggioramento reversibile della funzione renale è stato osservato durante la terapia con carvedilolo in pazienti con insufficienza cardiaca e bassa pressione (pressione sistolica <100 mmHg), cardiopatia ischemica, malattia vascolare diffusa,e/o insufficienza renale latente. In pazienti con insufficienza cardiaca con questi fattori di rischio, la funzione renale deve essere monitorata durante l'aggiustamento della dose di carvedilolo. Se la funzionalità renale peggiora in maniera significativa, la dose di carvedilolo deve essere ridotta o la terapia deve essere interrotta.

Disfunzione ventricolare sinistra in seguito a infarto miocardico acuto

Prima di iniziare il trattamento con carvedilolo il paziente deve essere clinicamente stabile e deve aver seguito un trattamento con un ACE inibitore almeno per le 48 ore precedenti, e la dose dell'ACE inibitore deve essere stata stabile almeno per le 24 ore precedenti.

Malattia polmonare cronica ostruttiva

Carvedilolo deve essere usato con cautela in pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva (COPD) con una componente broncospastica che non sono trattati con un medicinale per via orale o per inalazione, e solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

Nei pazienti con una tendenza al broncospasmo, può verificarsi distress respiratorio in seguito a un possibile aumento nella resistenza delle vie aeree. I pazienti devono essere monitorati da vicino quando si inizia o si aumenta la dose di carvedilolo, che deve essere ridotta nel caso si osservi qualsiasi evidenza di broncospasmo durante il trattamento.

Diabete

Si deve esercitare cautela nella somministrazione di carvedilolo in pazienti con diabete mellito, poiché i primi segni e sintomi di ipoglicemia acuta possono essere mascherati o attenuati. Nei pazienti diabetici con insufficienza cardiaca cronica, l'uso di carvedilolo può essere associato ad un peggioramento del controllo della glicemia nel sangue.

Malattia vascolare periferica

Carvedilolo deve essere usato con cautela in pazienti con malattia vascolare periferica poiché i beta-bloccanti possono precipitare o aggravare i sintomi dell'insufficienza arteriosa.

Fenomeno di Raynaud

Carvedilolo deve essere usato con cautela in pazienti affetti da disturbi della circolazione periferica (ad es. fenomeno di Raynaud) poiché può esservi esacerbazione dei sintomi.

Tireotossicosi

Il carvedilolo può nascondere i sintomi e i segni della tireotossicosi.

Anestesia e chirurgia maggiore

Si deve esercitare cautela nei pazienti sottoposti a chirurgia generale, a causa degli effetti inotropi negativi sinergici di carvedilolo e dei farmaci anestetici.

Bradycardia

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

Ipersensibilità

Si deve usare cautela nella somministrazione di carvedilolo in pazienti con anamnesi di gravi reazioni di ipersensibilità, e in quelli sottoposti a terapia di desensibilizzazione, poiché i beta-bloccanti possono aumentare sia la sensibilità agli allergeni che la gravità delle reazioni anafilattiche.

Psoriasi

I pazienti con anamnesi di psoriasi associata alla terapia con beta-bloccanti devono assumere carvedilolo solo dopo attenta considerazione del rapporto rischio-beneficio.

Uso concomitante di calcio-antagonisti

Nei pazienti trattati in concomitanza con bloccanti del canale del calcio tipo verapamil o diltiazem o con altri farmaci antiaritmici è necessario un attento monitoraggio dell'ECG e della pressione arteriosa.

Feocromocitoma

In pazienti con feocromocitoma, si deve iniziare un agente alfa-bloccante prima di usare qualsiasi agente beta-bloccante. Anche se carvedilolo presenta attività farmacologica sia alfa- che beta-bloccante, non c'è esperienza con il suo uso in questa condizione. Pertanto si deve esercitare cautela nella somministrazione di carvedilolo in pazienti con sospetto feocromocitoma.

Angina variante di Prinzmetal

Gli agenti con attività beta-bloccante non selettiva possono provocare dolore al petto in pazienti con angina variante di Prinzmetal. Non c'è esperienza clinica con carvedilolo in questi pazienti, anche se l'attività alfa-bloccante di carvedilolo può prevenire questi sintomi. Tuttavia si deve esercitare cautela nella somministrazione di carvedilolo in pazienti con sospetta angina variante di Prinzmetal.

Lenti a contatto

I portatori di lenti a contatto devono tenere presente la possibilità di ridotta lacrimazione.

Sindrome da sospensione

Il trattamento con carvedilolo non deve essere interrotto bruscamente, in particolare in pazienti affetti da ischemia cardiaca. La sospensione di carvedilolo deve essere graduale (nell'arco di due settimane).

Altro

Pazienti che sono noti come metabolizzatori lenti di debrisoquina, devono essere attentamente monitorati durante l'inizio della terapia (vedere paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

A causa della limitata esperienza clinica, carvedilolo non deve essere somministrato a pazienti con ipertensione instabile o secondaria, ortostasi, malattie acute infiammatorie cardiache, ostruzione emodinamicamente rilevante delle valvole cardiache o del tratto di deflusso, malattie arteriose periferiche allo stadio terminale, trattamento concomitante con antagonisti del recettore α_1 e agonisti del recettore α_2 .

A causa della sua azione dromotropa negativa carvedilolo deve essere somministrato con cautela in pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

Lattosio

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

Saccarosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Carvedilolo è un substrato nonché un inibitore della glicoproteina P. Pertanto la biodisponibilità dei farmaci trasportati dalla glicoproteina P può essere aumentata con la somministrazione concomitante di carvedilolo. Inoltre la biodisponibilità di carvedilolo può essere modificata dagli induttori o dagli inibitori della glicoproteina P.

Gli inibitori nonché gli induttori di CYP2D6 e CYP2C9 possono modificare il metabolismo sistemico e/o presistemico della stereoselettività di carvedilolo, che porta a concentrazioni plasmatiche aumentate o ridotte di R e S-carvedilolo. Alcuni esempi osservati in pazienti o in soggetti sani sono elencati sotto ma la lista non è completa.

Digossina: Le concentrazioni di digossina aumentano di circa il 15% quando digossina e carvedilolo vengono somministrate in concomitanza. Sia digossina che carvedilolo rallentano la conduzione atrioventricolare. Si raccomanda un aumentato monitoraggio dei livelli di digossina quando si inizia, si aggiusta o si sospende carvedilolo (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Rifampicina: In uno studio su 12 soggetti sani, la somministrazione di rifampicina ha ridotto i livelli plasmatici di carvedilolo di circa il 70%, molto probabilmente tramite induzione della glicoproteina P che porta ad una riduzione dell'assorbimento intestinale di carvedilolo.

Ciclosporina: Due studi in pazienti sottoposti a trapianto renale e 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 doveva essere ridotta per mantenere le concentrazioni di ciclosporine nel range terapeutico, mentre nel resto dei pazienti non era necessario alcun aggiustamento. In media, in questi pazienti la dose di ciclosporina è stata ridotta di circa il 20%. A causa dell'ampia variabilità interindividuale nell'aggiustamento di dose necessario, si raccomanda di monitorare da vicino le concentrazioni di ciclosporina dopo l'inizio della terapia con carvedilolo e di aggiustare la dose di ciclosporina in maniera appropriata.

Amiodarone: Nei pazienti con insufficienza cardiaca, amiodarone ha ridotto la clearance di S-carvedilolo probabilmente tramite inibizione di CYP2C9. La concentrazione plasmatica media di R-carvedilolo non è stata alterata. Di conseguenza, c'è il potenziale rischio di aumento del blocco beta causato da un aumento della concentrazione plasmatica di S-carvedilolo.

Fluoxetina: In un studio incrociato, randomizzato su 10 pazienti con insufficienza cardiaca, la somministrazione di fluoxetina, un potente inibitore di CYP2D6 ha causato inibizione stereoselettiva del metabolismo di carvedilolo con un aumento del 77% dell'AUC media dell'enantiomero R(+). Tuttavia non sono state osservate differenze negli eventi avversi, pressione sanguigna o nella frequenza del battito cardiaco tra i gruppi di trattamento.

Interazioni farmacodinamiche

Agenti ipoglicemizzanti orali e insulina: Gli agenti con proprietà beta-bloccanti possono aumentare l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina e degli ipoglicemici orali. I segni di ipoglicemia possono essere mascherati o attenuati (specialmente la tachicardia). In pazienti che assumono insulina o ipoglicemizzanti orali si raccomanda pertanto un regolare monitoraggio del glucosio ematico.

Agenti che riducono le catecolamine: I pazienti che assumono sia agenti con proprietà beta-bloccanti e un farmaco che può causare deplezione delle catecolamine (ad es. reserpina e inibitori della monoammino ossidasi) devono essere tenuti sotto stretta osservazione per segni di ipotensione e/o grave bradicardia.

Digossina: L'uso associato di beta-bloccanti e digossina può causare un prolungamento additivo del tempo di conduzione atrioventricolare.

Verapamil, diltiazem, aminodarone o altri antiaritmici: In associazione con carvedilolo può aumentare il rischio di disturbi della conduzione atrioventricolare (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Clonidina: La somministrazione concomitante di clonidina con agenti con proprietà beta-bloccanti può potenziare gli effetti di riduzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. Quando si deve interrompere il trattamento concomitante con agenti con proprietà beta-bloccanti e clonidina, l'agente beta-bloccante deve essere sospeso per primo. La terapia con clonidina può essere poi interrotta diversi giorni dopo tramite graduale riduzione del dosaggio.

Bloccanti del canale 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 con diltiazem. Come con altri agenti con proprietà betabloccanti, se carvedilolo deve essere somministrato per via orale con bloccanti del canale del calcio tipo verapamil o diltiazem, si raccomanda di monitorare l'ECG e la pressione arteriosa.

Antipertensivi: Come con altri agenti con attività beta-bloccante, il carvedilolo può potenziare gli effetti di altri medicinali somministrati contemporaneamente che hanno azione antipertensiva (per esempio antagonisti dei recettori α_1), o che includono ipotensione nel profilo degli effetti indesiderati.

Agenti anestetici: Si raccomanda un attento monitoraggio dei segni vitali durante l'anestesia a causa degli effetti sinergici inotropo negativo e ipotensivo di carvedilolo e farmaci anestetici (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

FANS: L'uso concomitante di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e bloccanti beta-adrenergici può causare un aumento della pressione arteriosa ed un minor controllo della pressione sanguigna.

Broncodilatatori beta-agonisti: I beta-bloccanti non cardioselettivi si oppongono agli effetti broncodilatatori degli agenti broncodilatatori beta-agonisti. Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non c'è adeguata esperienza clinica con carvedilolo nelle donne in gravidanza.

Gli studi negli animali sono insufficienti per quanto riguarda gli 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 non è noto.

Carvedilolo non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio potenziale non superi il potenziale rischio.

I beta bloccanti riducono la perfusione placentare, che può portare a morte intrauterina del feto, ritardo dell'accrescimento fetale e nascita prematura. In aggiunta reazioni avverse (soprattutto ipoglicemia, bradicardia, depressione respiratoria e ipotermia) possono manifestarsi nel feto e nel neonato. Nel neonato c'è un aumentato rischio di complicazioni cardiache e polmonari nel periodo post-natale. Studi sugli animali non hanno mostrato un'evidenza sostanziale di teratogenicità con carvedilolo (vedere anche paragrafo 5.3).

Allattamento

Gli studi negli animali hanno dimostrato che carvedilolo o i suoi metaboliti sono escreti nel latte. Non è noto se nell'uomo carvedilolo sia escreto nel latte materno. Pertanto durante la somministrazione di carvedilolo l'allattamento al seno non è raccomandato.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di carvedilolo sulla idoneità dei pazienti a guidare veicoli o ad usare macchinari.

A causa di reazioni individuali variabili (es. capogiro, stanchezza), la capacità di guidare, usare macchinari o lavorare senza un sostegno stabile può essere compromessa. Ciò vale in particolare all'inizio del trattamento, dopo aumenti di dose, al cambio di prodotto e in associazione con alcol.

4.8 Effetti indesiderati

(a) Riassunto del profilo di sicurezza

La frequenza delle reazioni avverse non è dose-dipendente, ad eccezione di capogiro, visione anormale e bradicardia.

(b) Tabella riassuntiva 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 classi di frequenza sono le seguenti:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Infezioni e infestazioni

Comune: bronchite, polmonite, infezione delle vie aeree superiori, infezione 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, controllo della glicemia compromesso (iperglicemia, ipoglicemia) nei pazienti con diabete preesistente

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, umore depresso

Non comune: disturbi del sonno

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: o cefalea

Non comune: presincope, sincope, parestesia

Patologie dell'occhio

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

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 della claudicazione intermittente e fenomeno di Raynaud)

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: stipsi

Raro: secchezza della bocca

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: reazioni cutanee (ad es. esantema allergico, dermatite, orticaria, prurito, lesioni di tipo psoriasico e simili a lichen planus), alopecia

Molto raro: reazioni avverse cutanee gravi (ad 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 anomalie nella funzione renale in pazienti con malattia vascolare diffusa e/o con 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 (affaticamento)

Comune: dolore

(c) Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Capogiro, sincope, cefalea e astenia sono solitamente lievi e si verificano con maggiore probabilità all'inizio del trattamento.

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

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

Con la terapia a base di carvedilolo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica con pressione arteriosa bassa, ischemia cardiaca e malattia vascolare diffusa e/o insufficienza renale di base è stata osservato deterioramento reversibile della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

In quanto classe, i bloccanti dei recettori beta-adrenergici possono rendere manifesto un diabete latente, il diabete manifesto può aggravarsi e inibire la contro-regolazione della glicemia.

Carvedilolo può causare incontinenza urinaria nelle donne che si risolve con l'interruzione della terapia.

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 Sito web:

<http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

In caso di sovradosaggio possono verificarsi grave ipotensione, bradicardia, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno ed arresto cardiaco. Vi possono essere inoltre problemi respiratori, broncospasmo, vomito, disturbi del livello di coscienza e crisi convulsive generalizzate.

Trattamento

In aggiunta al trattamento generale di supporto, i parametri vitali si devono monitorare e correggere se necessario in una unità di terapia intensiva.

L'atropina può essere usata in caso di eccessiva bradicardia, mentre a supporto della funzione ventricolare si raccomandano glucagone o simpaticomimetici (dobutamina, isoprenalina). Se è necessario un effetto inotropo positivo, devono essere presi in considerazione gli inibitori della fosfodiesterasi (PDE). Se il profilo dell'intossicazione è dominato da vasodilatazione periferica, allora si deve somministrare norfenefrina o noradrenalina con monitoraggio continuo della circolazione. In caso di bradicardia resistente al farmaco, deve essere iniziata una terapia con pacemaker.

Per il broncospasmo, devono essere somministrati beta-simpaticomimetici (come aerosol o endovena) oppure deve essere somministrata aminofillina per via endovenosa tramite iniezione lenta o infusione. In caso di crisi convulsive si raccomanda un'iniezione endovenosa lenta di diazepam o clonazepam.

Nei casi di grave sovradosaggio con sintomi di shock, il trattamento di supporto deve essere continuato per un periodo di tempo sufficientemente lungo, ovvero fino a che le condizioni del paziente non si siano stabilizzate, poiché si prevede un prolungamento dell'emivita di eliminazione e redistribuzione del carvedilolo dai compartimenti più profondi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Bloccanti dei recettori alfa e beta adrenergici.

Codice ATC: C07AG02

Carvedilolo è un β -bloccante vasodilatatore non selettivo che riduce la resistenza vascolare periferica mediante un blocco selettivo dei recettori α_1 e sopprime il sistema renina-angiotensina attraverso un blocco beta non selettivo. L'attività della renina plasmatica è ridotta e la ritenzione dei fluidi è rara.

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

Carvedilolo è un racemo di due stereoisomeri. Entrambi gli enantiomeri sono risultati possedere attività di blocco alfa-adrenergico in modelli animali. Il blocco non selettivo dei beta1 e beta2 adrenorecettori è attribuito all'S(-) enantiomero.

Le proprietà antiossidanti del carvedilolo e dei suoi metaboliti sono state dimostrate *in vitro* ed *in vivo* in studi sugli animali ed *in vitro* in numerosi tipi di cellule umane.

Nei pazienti ipertesi, una riduzione della pressione sanguigna non è associata ad un contemporaneo aumento delle resistenze periferiche, come osservato con gli agenti beta-bloccanti puri. La frequenza cardiaca viene leggermente diminuita. La gittata sistolica rimane immodificata. Il flusso ematico renale e la funzionalità renale rimangono normali e così pure il flusso periferico, pertanto le estremità fredde spesso osservate con i beta-bloccanti sono un evento raro. Nei pazienti ipertesi il carvedilolo aumenta le concentrazioni plasmatiche di norepinefrina.

In trattamenti prolungati di pazienti con angina, il carvedilolo è risultato avere un effetto anti-ischemico ed alleviare il dolore. Studi emodinamici hanno dimostrato che carvedilolo riduce il pre e post-carico ventricolare. In pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca congestizia, carvedilolo ha un favorevole effetto sull'emodinamica e sulla frazione di eiezione ventricolare sinistra e sulle dimensioni del ventricolo stesso.

Carvedilolo non ha effetto negativo sul profilo lipidico del siero o sugli elettroliti. 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 circa il 25%. Il picco plasmatico si raggiunge entro un'ora dalla somministrazione. C'è una relazione lineare tra la dose e la concentrazione plasmatica. In pazienti con idrossilazione lenta della debrisoquina, le concentrazioni plasmatiche del carvedilolo aumentano fino a 2-3 volte rispetto ai metabolizzatori rapidi della debrisoquina. Il cibo non influenza la biodisponibilità benché il tempo per raggiungere la massima concentrazione plasmatica sia ritardato. Carvedilolo è un composto altamente lipofilo. Circa il 98-99% è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è circa 2 l/kg. L'effetto di primo passaggio dopo somministrazione orale è di circa 60-75%.

L'emivita media di eliminazione del carvedilolo è di 6-10 ore. La clearance plasmatica è di circa 590 ml/min. L'eliminazione è principalmente biliare. La via principale di escrezione è quella fecale. Una minor frazione viene eliminata per via renale come metaboliti.

Carvedilolo è largamente metabolizzato in una serie di metaboliti che sono principalmente eliminati attraverso la bile. Carvedilolo è metabolizzato nel fegato principalmente attraverso ossidazione dell'anello aromatico e glucuronidazione. La demetilazione e l'idrossilazione sull'anello fenolico produce tre metaboliti attivi con azione β -bloccante. Paragonati al carvedilolo i tre metaboliti attivi dimostrano una debole azione vasodilatatrice. Sulla base di studi preclinici, il metabolita 4-idrossi-fenolico è circa 13 volte più potente del carvedilolo come β -bloccante, tuttavia nell'uomo la sua concentrazione è circa dieci volte più bassa del carvedilolo. Due dei metaboliti idrossicarbazolic del carvedilolo sono antiossidanti estremamente potenti, 30-80 volte più del carvedilolo.

Proprietà nei pazienti

Le proprietà farmacocinetiche del carvedilolo sono influenzate dall'età del paziente. Le concentrazioni plasmatiche sono circa il 50% più alte negli anziani rispetto ad individui più giovani. In uno studio di pazienti con cirrosi epatica, la biodisponibilità del carvedilolo era quattro volte più alta, il picco plasmatico cinque volte più alto e il volume di distribuzione era tre volte più grande di quello riscontrato nei soggetti sani. In pazienti ipertesi con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 20-30 ml/min), o grave (clearance <20 ml/min) è stato osservato un aumento della concentrazione plasmatica del carvedilolo di circa

il 40-55% rispetto a quella rilevata in pazienti con una normale funzionalità renale. Tuttavia c'era una grande variabilità dei risultati.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Gli studi clinici negli animali non hanno fornito evidenza che il carvedilolo abbia effetti teratogeni. È stata osservata tossicità per l'embrione solo dopo dosi elevate nel coniglio. La rilevanza di questi risultati per l'uomo è dubbia. Inoltre, studi sugli animali hanno dimostrato che carvedilolo attraversa la barriera placentare e pertanto nell'uomo devono essere tenute presenti le possibili conseguenze del blocco alfa e beta del feto e del neonato (vedere anche paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Silice colloidale anidra
Crospovidone
Povidone 30
Saccarosio
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Macrogol 400
Polisorbato 80
Titanio diossido (E171)
Ipromellosa.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezioni:

Blister in PVC/PE/PVDC- alluminio: 28 e 30 compresse rivestite con film.

Flacone in HDPE: 30, 100 e 250 compresse rivestite con film

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

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.

Via S. Giuseppe 102
21047 Saronno (VA)
Italia

8. NUMERO/I DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042234017 "6,25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
042234029 "6,25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
042234031 "6,25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE
042234043 "6,25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE
042234094 "6,25 mg compresse rivestite con film" 250 compresse in flacone HDPE
042234056 "25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
042234068 "25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
042234070 "25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE
042234082 "25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE
042234106 "25 mg compresse rivestite con film" 250 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL PRIMO RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08/01/2013
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO