

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARVEDILOLO ALFASIGMA 6,25 mg compresse

CARVEDILOLO ALFASIGMA 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CARVEDILOLO ALFASIGMA 6,25 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: CARVEDILOLO 6,25 mg

Eccipienti con effetti noti:

una compressa contiene:

lattosio 46,48 mg

saccarosio 25,00 mg

CARVEDILOLO ALFASIGMA 25 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: CARVEDILOLO 25 mg

Eccipienti con effetti noti:

una compressa contiene:

lattosio 10,00 mg

saccarosio 25,00 mg

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/09/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 per i 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 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 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 sicurezza e l'efficacia di carvedilolo nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni di età non sono state stabilite.

4.3 **Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Carvedilolo non deve essere usato in pazienti con:

- Insufficienza cardiaca instabile/scompensata, scompenso cardiaco in Classe IV NYHA (classificazione della "New York Heart Association") non rispondente a terapia standard che richieda terapia con inotropi per via endovenosa.
- Precedenti di broncospasmo o asma. Disfunzione epatica clinicamente manifesta
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Come per gli altri beta-bloccanti, Carvedilolo non deve essere usato in pazienti con:

- Blocco atrio-ventricolare di 2° e di 3° grado (a meno che sia stato posto un peacemaker permanente).
- Bradicardia grave (< 50 bpm).
- Malattia del nodo del seno- (compreso blocco seno-atriale).
- Ipotensione grave (pressione sistolica <85 mm Hg).
- Shock cardiogeno
- Feocromocitoma non controllato con alfa-bloccanti.
- Acidosi metabolica.

4.4 **Avvertenze speciali e 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 dei carvedilolo. Se questi sintomi si manifestano, il dosaggio dei diuretici deve essere aumentato e la dose di carvedilolo non deve essere ulteriormente aumentata fino a quando sia stata raggiunta una stabilizzazione

dei segni clinici. Occasionalmente, può essere necessario ridurre la dose di carvedilolo o, in rari casi, sospenderne temporaneamente l'assunzione. Questi episodi non precludono la possibilità di una successiva efficace titolazione di carvedilolo.

In pazienti con scompenso cardiaco controllato con digitale, diuretici e/o ACE-inibitori, Carvedilolo deve essere usato con cautela in quanto sia la digitale sia Carvedilolo rallentano la conduzione atrio-ventricolare.

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), 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 funzionalità renale dovrebbe essere tenuta sotto controllo durante le fasi di aumento del dosaggio di Carvedilolo ed il trattamento dovrebbe essere sospeso, oppure il dosaggio ridotto, qualora si osservi un peggioramento della funzionalità 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

Carvedilolo deve essere usato con cautela nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con componente broncospastica che non assumono medicinali per via orale o inalatoria e solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

In pazienti con predisposizione al broncospasmo, si può manifestare sofferenza respiratoria come risultato di un possibile aumento delle resistenze delle vie aeree. I pazienti devono essere strettamente monitorati durante le fasi iniziali e

di aggiustamento del dosaggio di carvedilolo, e la dose di carvedilolo deve essere ridotta se venissero osservati sintomi di broncospasmo durante il trattamento.

Diabete

Si deve usare cautela nel somministrare carvedilolo a pazienti con diabete mellito, in quanto potrebbe essere associato ad un peggioramento del controllo della glicemia, o i segni e sintomi iniziali di un'ipoglicemia acuta possono venire mascherati o attenuati.

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

Nei pazienti diabetici con insufficienza cardiaca cronica, l'uso di carvedilolo può essere associato ad un peggioramento del controllo della glicemia.

Un regolare controllo della glicemia è pertanto necessario nei diabetici sia quando viene iniziata la terapia con Carvedilolo sia quando ne viene aumentato il dosaggio; la terapia ipoglicemizzante deve essere aggiustata di conseguenza.

Vasculopatia periferica

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

Fenomeno di Raynaud

Carvedilolo deve essere usato con cautela in pazienti che soffrono di disturbi circolatori periferici poiché può verificarsi un aggravamento dei sintomi.

Tireotossicosi

Carvedilolo può mascherare i sintomi di tireotossicosi.

Anestesia e chirurgia maggiore

Deve essere esercitata cautela in pazienti che devono sottoporsi a chirurgia generale, a causa della sinergia degli effetti inotropi negativi di carvedilolo e degli anestetici (vedere paragrafo 4.5).

Bradycardia

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

Ipersensibilità

Si deve usare cautela nel somministrare carvedilolo a pazienti con storia di gravi reazioni di ipersensibilità ed a pazienti sottoposti a terapia di desensibilizzazione, in quanto i betabloccanti possono aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni sia la gravità delle reazioni di ipersensibilità.

Reazioni avverse cutanee gravi

In corso di trattamento con carvedilolo, sono stati riportati casi molto rari di reazioni avverse cutanee gravi come la necrolisi epidermica tossica (TEN) e sindrome di Stevens-Johnson (SJS) (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con carvedilolo deve essere sospeso definitivamente nei pazienti che manifestano reazioni avverse cutanee gravi eventualmente attribuibili a carvedilolo.

Psoriasi

I pazienti con una storia di psoriasi associata a terapia con betabloccanti devono prendere carvedilolo solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Uso concomitante di calcio-antagonisti

Un attento monitoraggio elettrocardiografico (ECG) e della pressione arteriosa è necessario nei pazienti che ricevono contemporaneamente carvedilolo in associazione con calcio-antagonisti del tipo verapamil o diltiazem.

Interazioni con altri medicinali

Sono state individuate importanti interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche con altri medicinali (ad esempio, digossina, ciclosporina, rifampicina, farmaci antiaritmici) (vedere paragrafo 4.5).

Feocromocitoma

Nei pazienti con feocromocitoma, un agente alfa-bloccante deve essere iniziato prima di utilizzare un qualsiasi agente beta-bloccante. Sebbene carvedilolo abbia attività farmacologiche alfa e beta-bloccanti, non vi è alcuna esperienza relativa al suo uso in questa condizione. Pertanto, particolare cautela deve essere prestata nel somministrare carvedilolo ai pazienti con sospetto feocromocitoma.

Angina variante di Prinzmetal

I medicinali con attività beta-bloccante non selettiva possono provocare l'insorgenza di dolore toracico nei pazienti con angina variante di Prinzmetal. Non è disponibile alcuna esperienza clinica con carvedilolo in questi pazienti, sebbene l'attività alfa-bloccante di carvedilolo possa prevenire questi sintomi. Bisogna usare cautela nel somministrare carvedilolo a pazienti con sospetta angina variante di Prinzmetal.

Lenti a contatto

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

Sindrome da sospensione

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

Carvedilolo dovrebbe 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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di carvedilolo sulla farmacocinetica di altri medicinali

Carvedilolo è un substrato nonché inibitore della glicoproteina-P. Quindi la biodisponibilità dei farmaci trasportati dalla glicoproteina-P può essere aumentata dalla concomitante somministrazione di Carvedilolo. Inoltre, la biodisponibilità di Carvedilolo può essere modificata da induttori o da inibitori della glicoproteina-P.

Digossina: in alcuni studi su soggetti sani e pazienti con insufficienza cardiaca è stata dimostrata un'esposizione aumentata alla digossina fino al 26%.

Nei pazienti di sesso maschile è stato osservato un effetto significativamente più ampio rispetto alle pazienti di sesso femminile.

Si raccomanda un controllo dei livelli di digossina quando si inizia, si aggiusta o si sospende la terapia con carvedilolo (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di carvedilolo

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.

Amiodarone: nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'amiodarone ha determinato una riduzione dell'eliminazione di S-Carvedilolo, probabilmente a seguito dell'inibizione del CYP2C9.

Uno studio in vitro con microsomi epatici umani ha mostrato che amiodarone e disetilamiodarone hanno inibito l'ossidazione di R- e S-carvedilolo. La concentrazione a valle di R- e S-Carvedilolo è risultata significativamente aumentata di almeno 2 volte nei pazienti con insufficienza cardiaca trattati con carvedilolo e amiodarone in associazione, rispetto ai pazienti trattati con carvedilolo in monoterapia. L'effetto su S-carvedilolo è stato attribuito al disetilamiodarone, un metabolita di amiodarone, che è un potente inibitore del CYP2C9. Nei pazienti trattati con carvedilolo e amiodarone in associazione, si consiglia un monitoraggio della attività beta-bloccante.

Fluoxetina e paroxetina: in uno studio randomizzato trasversale 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.

L'effetto di paroxetina, un potente inibitore del CYP2D6, somministrata in dose singola sulla farmacocinetica di carvedilolo è stato studiato in 12 soggetti sani dopo singola somministrazione orale. È stato riscontrato un significativo aumento dell'esposizione di R- e S-Carvedilolo, ma non sono stati osservati effetti clinici in questi soggetti sani. Si raccomanda cautela in caso di co-

somministrazione, prendendo in considerazione la possibilità di una modifica del dosaggio.

Insulina o ipoglicemizzanti orali: Agenti con proprietà betabloccante possono potenziare l'azione ipoglicemizzante dell'insulina o degli ipoglicemizzanti orali. I segni di ipoglicemia possono essere mascherati o attenuati (specialmente la tachicardia). In pazienti che assumono insulina o ipoglicemizzanti orali è pertanto raccomandato un regolare controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.4).

Induttori e inibitori del metabolismo epatico:

Rifampicina: in uno studio effettuato su 12 soggetti sani, la somministrazione di rifampicina ha ridotto i livelli plasmatici di carvedilolo di circa il 70% ed è stata osservata una diminuzione dell'effetto di carvedilolo sulla pressione arteriosa sistolica. Il meccanismo di interazione non è noto, ma può essere dovuto all'induzione da parte della rifampicina della P-glicoproteina intestinale. È appropriato un attento monitoraggio delle attività betabloccanti nei pazienti trattati con la somministrazione concomitante di carvedilolo e rifampicina e altri induttori delle ossidasi a funzione mista.

Cimetidina: la Cimetidina ha aumentato l'AUC di circa il 30%, ma non ha causato alcun cambiamento nella C_{max}. Particolare attenzione è richiesta nei pazienti in trattamento con induttori delle ossidasi a funzione mista ad esempio la rifampicina, poiché i livelli sierici di carvedilolo possono venire ridotti, o in trattamento con inibitori delle ossidasi a funzione mista ad esempio cimetidina, poiché i livelli plasmatici di carvedilolo possono venire aumentati.

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

Interazioni farmacodinamiche

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

Clonidina: la somministrazione concomitante di clonidina e agenti con proprietà betabloccanti può potenziare gli effetti di riduzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca.

Quando il trattamento concomitante con agenti aventi proprietà betabloccanti e clonidina deve essere interrotto, il betabloccante deve essere interrotto per primo.

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 compromissione emodinamica) sono stati osservati quando carvedilolo è somministrato in associazione con diltiazem. Come osservato per altri agenti con proprietà betabloccanti, se 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 betabloccante, carvedilolo può potenziare l'effetto di altri medicinali 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 dei livelli di pressione sanguigna e un insufficiente 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 (vedere paragrafo 4.4).

Non è stata studiata la somministrazione del Carvedilolo in associazione a farmaci inotropi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (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 o i suoi metaboliti attraversano 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.

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

I betabloccanti riducono la perfusione placentare, che può causare morte fetale intrauterina e parti immaturi e prematuri. Inoltre, si possono verificare reazioni avverse (specialmente ipoglicemia e bradicardia) nel feto e nel neonato. Si può verificare un aumento del rischio di complicanze cardiache e polmonari nel neonato nel periodo postnatale.

Gli studi sugli animali non hanno mostrato evidenze sostanziali di teratogenicità di carvedilolo (vedere anche paragrafo 5.3).

Non è stato stabilito se carvedilolo sia escreto nel latte umano. Tuttavia, i maggiori betabloccanti, in particolare composti lipofili, passano nel latte materno umano, anche se in misura variabile. L'allattamento al seno è pertanto controindicato in seguito alla somministrazione di Carvedilolo.

Con altri agenti alfa e betabloccanti gli effetti hanno incluso stress perinatale e neonatale (bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, ipoglicemia e ipotermia).

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco sono elencate secondo la convenzione MedDRA per sistemi e organi.

Le categorie di frequenza sono le seguenti:

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 $< 1 / 10.000$

La tabella 1 sotto riportata riassume gli effetti indesiderati che sono stati riportati in associazione all'uso di carvedilolo in studi clinici

Tabella 1. Reazioni avverse al farmaco negli studi clinici

Classificazione per organi e sistemi	Reazione avversa	Frequenza
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	anemia	Comune
	trombocitopenia	Raro
	leucopenia	Molto raro
<i>Patologie cardiache</i>	insufficienza cardiaca	Molto comune
	bradicardia	Comune
	ipervolemia	Comune
	sovraccarico di fluidi	Comune
	blocco atrioventricolare	Non comune
	angina pectoris	Non comune
<i>Patologie dell'occhio</i>	compromissione della visione	Comune
	ridotta lacrimazione (occhi secchi)	Comune
	irritazione oculare	Comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Nausea	Comune
	Diarrea	Comune
	Vomito	Comune
	dispepsia	Comune
	dolori addominali	Comune
	costipazione	Non comune
	bocca secca	Raro
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	astenia (fatica)	Molto comune
	Edema	Comune
	Dolore	Comune
<i>Patologie epatobiliari</i>	aumento dell'alanina amminotransferasi (ALT), dell'aspartato amminotransferasi (AST) e della	Molto raro

	gammaglutamiltransferasi (GGT)	
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	ipersensibilità (reazione allergica)	Molto raro
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	polmonite	Comune
	bronchiti	Comune
	infezioni delle vie respiratorie superiori	Comune
	infezioni delle vie urinarie	Comune
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	aumento di peso	Comune
	ipercolesterolemia	Comune
	alterazione del controllo glicemico (iperglicemia, ipoglicemia) nei pazienti con diabete preesistente	Comune
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	dolore alle estremità	Comune
<i>Patologia del sistema nervoso</i>	Capogiri	Molto comune
	Cefalea	Molto comune
	sincope, pre-sincope	Comune
	parestesia	Non comune
<i>Disturbi psichiatrici</i>	depressione, umore depresso	Comune
	disturbi del sonno	Non comune
<i>Patologie renali e urinarie</i>	insufficienza renale e alterazioni della funzione renale in pazienti con malattia vascolare diffusa e/o insufficienza renale basale,	Comune
	disturbi della minzione	Raro
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	disfunzione erettile	Non comune

<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Dispnea	Comune
	edema polmonare	Comune
	asma in pazienti predisposti	Comune
	congestione nasale	Raro
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	reazioni cutanee (es. esantema allergico, dermatiti, orticaria, prurito, lesioni cutanee psoriasiche e lichen planus simil lesioni cutanee), alopecia	Non comune
	Gravi reazioni avverse cutanee (es. eritema multiforme, Sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica)	Molto raro
<i>Patologie vascolari</i>	ipotensione	Molto comune
	ipotensione ortostatica	Comune
	disturbi della circolazione periferica (estremità fredde, malattia vascolare periferica, esacerbazione della claudicazione intermittente e del fenomeno di Reynaud)	Comune
	ipertensione	Comune

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).

Effetti indesiderati identificati durante l'uso di carvedilolo post-autorizzazione

Tali eventi sono stati riportati da una popolazione di cui non è nota la dimensione, pertanto non è sempre possibile stimarne la frequenza.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

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

Patologie renali e urinarie

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 <http://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 difficoltà e problemi respiratori, broncospasmo, vomito, alterazioni della coscienza e convulsioni generalizzate.

Trattamento

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

I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di cui sopra e gestiti secondo il miglior giudizio dei medici curanti e secondo la prassi standard per i pazienti con sovradosaggio da beta-bloccanti (es. atropina, pacing transvenoso, glucagone, inibitore della fosfodiesterasi, beta-simpaticomimetici).

Se 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 beta-simpaticomimetici (per aerosol o per via endovenosa) oppure 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.

Nota:

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 le condizioni del paziente si sono stabilizzate, in considerazione di un prolungamento dell'emivita di eliminazione e della redistribuzione di carvedilolo dai compartimenti più profondi. La durata della terapia con antidoti è correlata all'entità del sovradosaggio; la terapia e le misure di sostegno dovrebbero essere continuate fino a quando il paziente non si sia stabilizzato.

1. **PROPRIETA' FARMCOLOGICHE**

1.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica:

Bloccanti dei recettori □

Codice ATC: C07AG02

Carvedilolo è un beta-bloccante non selettivo che esplica attività vasodilatante mediata principalmente attraverso un blocco selettivo dei recettori alfa₁-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 S-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 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 ospedalizzazione 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

Assorbimento

Studi in vitro hanno dimostrato che il carvedilolo è un substrato del trasportatore d'efflusso P-glicoproteina, che svolge un ruolo importante nella biodisponibilità di determinati farmaci. Il ruolo della P-glicoproteina nella disposizione del carvedilolo è stata confermata anche in vivo in soggetti sani. 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.

Distribuzione

Carvedilolo è altamente lipofilo; circa il 98% - 99% del farmaco mostrando un legame alle proteine plasmatiche intorno al 95%. Il volume di distribuzione è circa 2 l/kg ed aumenta nei pazienti con cirrosi epatica.

Metabolismo

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 nel fegato mediante ossidazione e coniugazione 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.

Studi di farmacocinetica nell'uomo hanno dimostrato che il metabolismo ossidativo del Carvedilolo è stereoselettivo. I risultati di uno studio in vitro hanno suggerito che diversi isoenzimi del citocromo P450 possono essere coinvolti nei processi di ossidazione e idrossilazione tra cui CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, così come CYP1A2.

Studi in volontari sani e in pazienti hanno mostrato che l'enantiomero R è prevalentemente metabolizzato dal CYP2D6 e dal CYP1A2. L'enantiomero S è metabolizzato principalmente dal CYP2D6 e CYP2C9.

La massima concentrazione plasmatica di R-Carvedilolo è circa 2 volte superiore a quella di S-Carvedilolo.

Polimorfismo genetico

I risultati degli studi clinici di farmacocinetica in soggetti umani hanno dimostrato che il CYP2D6 svolge un ruolo importante nel metabolismo di R- e di S-carvedilolo. Come conseguenza, le concentrazioni plasmatiche di R- e S-carvedilolo sono aumentate nei metabolizzatori lenti del CYP2D6. L'importanza del genotipo CYP2D6 nella farmacocinetica di R- e S-carvedilolo è stata confermata in studi di farmacocinetica di popolazione

Eliminazione

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. A seguito di una singola somministrazione orale di 50 mg di carvedilolo, circa il 60% è secreto nella bile ed eliminato con le feci sotto forma di metaboliti entro 11 giorni. Dopo una singola dose orale, solo circa il 16% viene escreto nelle urine sotto forma di carvedilolo o suoi metaboliti. L'escrezione urinaria di farmaco inalterato rappresenta meno del 2%.

L'emivita di eliminazione di una singola somministrazione orale di 50 mg osservata in volontari sani è stata di 6,5 ore. Dopo somministrazione orale, la clearance totale di S-carvedilolo è circa due volte più ampia di quella di R-carvedilolo

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Popolazione geriatrica

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.

Pazienti nefropatici

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.

Pazienti cardiopatici

In uno studio effettuato su 24 pazienti giapponesi con insufficienza cardiaca, la clearance di R e di S-Carvedilolo è risultata significativamente inferiore a quella stimata in precedenza nei volontari sani. Questi risultati suggeriscono che la farmacocinetica di R e di S-Carvedilolo è significativamente alterata dall'insufficienza cardiaca.

Popolazione pediatrica

La clearance adattata al peso è significativamente maggiore in pediatria rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.2).

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 postimpianto) 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. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse da 6,25 mg: saccarosio; lattosio; polivinilpirrolidone, silice colloidale anidra; crospovidone; magnesio stearato; ferro ossido giallo (E 172).
Compresse da 25 mg: saccarosio; lattosio; polivinilpirrolidone, silice colloidale anidra; crospovidone; magnesio stearato.

6.2 INCOMPATIBILITÀ

Non pertinente.

6.3 PERIODO DI VALIDITÀ

36 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non pertinente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CARVEDILOLO ALFASIGMA 6,25 mg compresse: 1 blister in astuccio di cartone litografato contenente 28 compresse.

CARVEDILOLO ALFASIGMA 25 mg compresse: blister in astuccio di cartone litografato contenente 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Smaltimento dei farmaci scaduti/inutilizzati

Il rilascio di farmaci nell'ambiente deve essere ridotto al minimo. I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Usare sistemi di raccolta appositi, se disponibili.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. - Viale Sarca, n. 223 - 20126 Milano (MI)

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CARVEDILOLO ALFASIGMA 6,25 mg compresse, 28 compresse AIC n. 036340014
CARVEDILOLO ALFASIGMA 25 mg compresse, 30 compresse AIC n. 036340026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 ottobre 2005

Data più recente del rinnovo: 18 ottobre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ST

Agenzia Italiana del Farmaco