

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carvedilolo Pfizer 6,25 mg compresse rivestite con film
Carvedilolo Pfizer 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Carvedilolo Pfizer 6,25 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 6,25 mg di carvedilolo.
Eccipienti: Ogni compressa contiene 57,25 mg di lattosio monoidrato e 1,250 mg di saccarosio.

Carvedilolo Pfizer 25 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 25 mg di carvedilolo.
Eccipienti: Ogni compressa contiene 229 mg di lattosio monoidrato e 5 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Carvedilolo Pfizer 6,25 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film bianche o biancastre, ovali, con "F57" impresso su un lato e una profonda linea di rottura sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Carvedilolo Pfizer 25 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film bianche o biancastre, ovali, con "F59" impresso su un lato e una profonda linea di rottura sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale
Angina pectoris cronica stabile
Terapia aggiuntiva dello scompenso cardiaco cronico stabile da moderato a grave

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Uso orale

Ipertensione essenziale

Carvedilolo Pfizer può essere usato per il trattamento dell'ipertensione da solo o in associazione con altri antiipertensivi, specialmente diuretici a base di tiazide. Si raccomanda l'assunzione della dose una volta al giorno, comunque la dose singola massima è di 25 mg e la dose massima giornaliera raccomandata è 50 mg.

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 di due settimane o più raramente.

Anziani

La dose iniziale raccomandata nel trattamento dell'ipertensione è 12,5 mg una volta al giorno, che può essere sufficiente anche per il trattamento prolungato.

Tuttavia, se la risposta terapeutica non è adeguata a questa dose, il dosaggio può essere gradualmente aumentato ad intervalli di due settimane o più raramente.

Trattamento dell'angina pectoris cronica stabile

Si raccomanda un regime di due somministrazioni giornaliere.

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. Se necessario, la dose può essere aumentata ulteriormente in modo graduale a intervalli di due settimane o più raramente fino alla dose massima raccomandata di 100 mg al giorno divisi in due dosi (2 somministrazioni al giorno).

Anziani

La dose raccomandata per l'inizio della terapia è di 12,5 mg due volte al giorno per i primi due giorni. Successivamente la dose può essere aumentata a 25 mg due volte al giorno, che è la massima dose giornaliera raccomandata.

Trattamento dello scompenso cardiaco

Carvedilolo Pfizer viene utilizzato nello scompenso cardiaco da moderato a grave in aggiunta alla terapia di base convenzionale con diuretici, ACE inibitori, digitale, e/o vasodilatatori. I pazienti devono essere sempre stabili dal punto di vista clinico (non variazioni della classe NYHA, nessun ricovero per scompenso cardiaco) e la terapia di base deve essere stabilizzata per almeno 4 settimane prima del trattamento. In aggiunta il paziente deve avere una frazione di eiezione del ventricolo sinistro ridotta e la velocità cardiaca deve essere > 50 bpm e la pressione sistolica > 85 mmHg (vedere paragrafo 4.3).

La dose raccomandata per l'inizio della terapia è di 3,125 mg (1/2 compressa da 6,25 mg) due volte al giorno 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 non grave e con peso corporeo inferiore a 85 kg. In pazienti con scompenso cardiaco non grave e con peso corporeo superiore a 85 kg la dose massima raccomandata è di 50 mg due volte al giorno.

L'aumento di dose fino a 50 mg due volte al giorno deve essere realizzato con cautela sotto stretto controllo medico.

All'inizio del trattamento o in occasione dell'aumento di dose può verificarsi un temporaneo peggioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca, specialmente nei pazienti con scompenso cardiaco grave e/o sotto alte dosi di diuretico. Questo non richiede la sospensione del trattamento, ma non è opportuno aumentare la dose. Il paziente deve essere monitorato da un medico/cardiologo per due ore dopo l'inizio della terapia o in occasione dell'aumento di dose. Prima di ogni aumento di dose, va eseguito un esame dei sintomi potenziali di peggioramento dello scompenso cardiaco o dei sintomi di una eccessiva vasodilatazione (es.: funzionalità renale, peso, pressione arteriosa, velocità e ritmo cardiaco). Il peggioramento dello scompenso cardiaco o la ritenzione idrica va trattato con aumento di dose del diuretico, e la dose di carvedilolo non va aumentata fino a stabilizzazione delle condizioni del paziente. Se compare bradicardia o in caso di allungamento della conduzione AV occorre prima monitorare il livello di digossina. In alcuni casi può essere necessario ridurre la dose di carvedilolo o sospendere temporaneamente il trattamento. Anche in questi casi, la titolazione della dose di carvedilolo può spesso essere continuata con successo.

Durante la titolazione della dose, occorre monitorare regolarmente la funzionalità renale, i trombociti e il glucosio (in caso di NIDDM e/o IDDM). La frequenza del monitoraggio può essere ridotta dopo titolazione della dose.

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

Insufficienza renale

Il dosaggio va individuato individualmente per ogni paziente, ma secondo i parametri farmacocinetici non vi è evidenza che l'aggiustamento di dose di carvedilolo in pazienti con compromissione renale sia necessario.

Disfunzione epatica moderata

Può essere richiesto aggiustamento della dose.

Bambini e adolescenti (< 18 anni)

Carvedilolo Pfizer non è raccomandato per l'uso nei bambini sotto i 18 anni di età a causa dell'insufficienza di dati sull'efficacia e sicurezza del carvedilolo.

Anziani

I pazienti anziani possono essere più suscettibili agli effetti di carvedilolo e devono essere monitorati più attentamente. Come con altri beta-bloccanti e specialmente nei pazienti con problemi alle coronarie, la sospensione di Carvedilolo Pfizer deve essere attuata gradualmente (vedere paragrafo 4.4).

Metodi di somministrazione

Le compresse devono essere assunte con adeguato apporto di liquidi. Ai pazienti con scompenso cardiaco si raccomanda di assumere Carvedilolo Pfizer dopo i pasti, per permettere un assorbimento più lento e ridurre il rischio di ipotensione ortostatica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a carvedilolo o uno qualsiasi degli eccipienti di Carvedilolo Pfizer.
- Scompenso cardiaco in Classe IV NYHA (classificazione della New York Heart Association) con marcata ritenzione idrica o sovraccarico che richieda terapia con inotropi per via endovenosa.
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con ostruzione bronchiale (vedere paragrafo 4.4)
- Alterazioni della funzionalità epatica clinicamente significative.
- Asma bronchiale
- Blocco atrio-ventricolare di 2° e di 3° grado (a meno che sia attivo pacemaker permanente)
- Bradicardia grave (< 50 bpm)
- Disfunzioni del nodo seno-atriale (sindrome del nodo del seno, compreso blocco seno-atriale)
- Shock cardiogeno
- Ipotensione grave (pressione sistolica < 85 mmHg)
- Angina di Prinzmetal
- Feocromocitoma non trattato
- Acidosi metabolica.
- Gravi disturbi circolatori delle arterie periferiche
- Trattamento e.v. concomitante con verapamil o diltiazem (vedere paragrafo 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze da considerare in particolare in pazienti con scompenso cardiaco

In pazienti con scompenso cardiaco Carvedilolo Pfizer deve essere somministrato principalmente in associazione con diuretici, ACE inibitori, digitale e/o vasodilatatori. La terapia va iniziata sotto controllo del medico ospedaliero.

La terapia va iniziata solo quando le condizioni del paziente sono stabilizzate con la terapia di base convenzionale da almeno 4 settimane. I pazienti con scompenso cardiaco grave, deplezione del sale e del volume sanguigno, anziani o pazienti con pressione sanguigna bassa devono essere monitorati

per circa 2 ore dopo la prima dose o dopo aumento della dose per la possibile comparsa di ipotensione. L'ipotensione da vasodilatazione eccessiva è trattata inizialmente riducendo la dose di diuretico. Se i sintomi persistono, si può passare a ridurre la dose dell'ACE inibitore. All'inizio della terapia o durante l'aumento di dose di Carvedilolo Pfizer, può verificarsi un peggioramento dello scompenso cardiaco o della ritenzione idrica. In questo caso la dose di diuretico deve essere aumentata. Comunque, in alcuni casi sarà necessario ridurre o sospendere il trattamento con Carvedilolo Pfizer. La dose di Carvedilolo Pfizer non va aumentata prima di avere sotto controllo i sintomi del peggioramento dello scompenso cardiaco o dell'ipotensione dovuta a vasodilatazione.

Un peggioramento reversibile della funzionalità renale è stato osservato durante la terapia con carvedilolo in pazienti con scompenso cardiaco e con bassa pressione arteriosa (pressione sistolica < 100 mmHg), nei pazienti con cardiopatia ischemica e aterosclerosi generalizzata e/o insufficienza renale di fondo. 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 significativo della funzionalità renale.

Nei pazienti con scompenso cardiaco cronico trattati con digitale, Carvedilolo Pfizer deve essere somministrato con cautela poiché sia carvedilolo che la digitale prolungano il tempo di conduzione AV (vedere paragrafo 4.5).

Altre avvertenze su carvedilolo e i beta-bloccanti in generale

I farmaci dotati di attività beta-bloccante non selettiva possono determinare l'insorgenza di dolore toracico nei pazienti affetti da angina nella variante di Prinzmetal. Non vi è esperienza clinica con carvedilolo in questi pazienti, sebbene l'attività alfa-bloccante di carvedilolo abbia la potenzialità di prevenire questi sintomi. In ogni caso occorre prestare attenzione nel somministrare Carvedilolo Pfizer a pazienti in cui si sospetta un'angina nella variante di Prinzmetal.

In presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con componente broncospastica, carvedilolo dovrebbe essere utilizzato solo se i pazienti non siano in trattamento con terapia specifica per via orale o inalatoria e se i potenziali rischi sono controbilanciati dai benefici attesi. Tali pazienti dovrebbero essere tenuti sotto stretto controllo medico durante le fasi iniziali e quelle di aggiustamento del dosaggio di carvedilolo, e qualora venissero osservati fenomeni di broncospasmo la dose di carvedilolo dovrebbe essere ridotta.

Carvedilolo può mascherare segni e sintomi di un'ipoglicemia acuta. In pazienti diabetici con scompenso cardiaco, 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 iniziata la terapia con carvedilolo sia quando ne viene aumentato il dosaggio (vedere paragrafo 4.5). La glicemia deve essere anche monitorata attentamente dopo un tempo di digiuno più lungo.

Carvedilolo può mascherare segni e sintomi delle tireotossicosi.

Carvedilolo può indurre bradicardia. Il dosaggio di carvedilolo dovrebbe essere ridotto qualora la frequenza cardiaca scenda al di sotto di 55 battiti per minuto e si verifichino i sintomi associati alla bradicardia.

In pazienti nei quali sia necessario utilizzare carvedilolo in associazione a calcio-antagonisti del tipo verapamil o diltiazem, o ad altri farmaci antiaritmici, specialmente amiodarone, è necessario

provvedere ad un attento monitoraggio dell'ECG e della pressione arteriosa. La co-somministrazione e.v. è da evitarsi (vedere paragrafo 4.5).

L'assunzione concomitante di cimetidina deve essere effettuata con cautela poiché può potenziare l'azione di carvedilolo.

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

Carvedilolo dovrebbe essere somministrato con cautela ai pazienti con storia di gravi reazioni di ipersensibilità ed ai pazienti sottoposti a terapia di desensibilizzazione in quanto i beta-bloccanti possono aumentare sia la sensibilità agli allergeni sia la gravità di una reazione anafilattica. Si deve prestare attenzione a quando si prescrivano beta-bloccanti a pazienti con psoriasi poiché la reazione della pelle può aggravarsi.

Carvedilolo dovrebbe essere impiegato con cautela in pazienti con vasculopatia periferica poiché i beta-bloccanti possono aggravare i sintomi di un'insufficienza arteriosa. Lo stesso si dica per i pazienti affetti da disturbi circolatori periferici (fenomeno di Raynaud) in cui può verificarsi un aggravamento della sintomatologia.

I pazienti noti per la ridotta metabolizzazione della debrisoquina devono essere monitorati attentamente all'inizio della terapia con carvedilolo (vedere paragrafo 5.2).

A causa della limitata esperienza clinica, carvedilolo non deve essere somministrato a pazienti con ipertensione labile o secondaria, ortostasi, infiammazione cardiaca acuta, ostruzione emodinamica rilevante delle valvole cardiache o del tratto uscente, disturbi delle arterie periferiche allo stadio terminale, trattamento concomitante con antagonisti del recettore alfa1 o agonisti del recettore alfa2.

Nei pazienti con feocromocitoma, il trattamento con un alfa-bloccante dovrebbe essere iniziato prima di utilizzare un qualsiasi agente beta-bloccante. Sebbene carvedilolo possieda proprietà farmacologiche sia alfa che beta-bloccanti, non è disponibile esperienza clinica in tali pazienti. Pertanto, particolare cautela deve essere prestata nel somministrare carvedilolo ai pazienti potenzialmente affetti da feocromocitoma.

A causa della sua azione dromotropica negativa, carvedilolo deve essere somministrato con cautela ai pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

I beta-bloccanti riducono il rischio di aritmie in anestesia, tuttavia può anche aumentare il rischio di ipotensione. Deve esser prestata cautela con l'uso di alcuni anestetici. Studi più recenti suggeriscono tuttavia un beneficio dei beta-bloccanti nel prevenire la mortalità cardiaca perioperatoria e la riduzione dell'incidenza di complicanze cardiovascolari.

Come con altri beta-bloccanti, carvedilolo non deve essere interrotto bruscamente. Ciò si applica in particolare a pazienti con ischemia cardiaca. La terapia con carvedilolo deve esser interrotta gradualmente nell'arco di due settimane, es.: riducendo la dose giornaliera a metà ogni tre giorni. Se necessario, deve essere iniziata allo stesso tempo una terapia di rimpiazzo per prevenire l'esacerbazione dell'angina pectoris.

Carvedilolo Pfizer contiene lattosio monoidrato e saccarosio. I pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, fruttosio, deficienza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, insufficienza di saccarosio-isomaltosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Antiarritmici

In isolati casi sono stati osservati disturbi della conduzione (raramente con compromissioni emodinamiche) a seguito della somministrazione orale concomitante di carvedilolo e diltiazem, verapamil e/o amiodarone. Pertanto, come per gli altri farmaci beta-bloccanti, in caso di somministrazione in associazione di carvedilolo e calcio-antagonisti del tipo verapamil o diltiazem, o di carvedilolo ed antiarritmici di classe I, devono essere previsti ed effettuati un attento controllo dell'ECG e della pressione arteriosa, a causa del rischio di disordini nella conduzione AV o insufficienza cardiaca (effetto sinergico). Attento monitoraggio deve essere eseguito nel caso di co-somministrazione di carvedilolo e terapia orale di amiodarone o antiarritmici di classe I. Bradicardia, arresto cardiaco e fibrillazione ventricolare sono stati riportati subito dopo l'inizio del trattamento col beta-bloccante in pazienti che ricevevano amiodarone. Vi è un rischio di insufficienza cardiaca nel caso di terapia e.v. concomitante con antiarritmici di classe Ia o Ic.

Il trattamento concomitante con reserpina, guanetidina, metildopa, guanfacina e inibitori della monoaminossidasi (eccetto gli inibitori MAO-B) possono portare a una diminuzione ulteriore della velocità cardiaca e a ipotensione. Si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali.

Diidropiridine

La somministrazione di diidropiridine e carvedilolo deve essere attuata sotto stretto controllo medico poiché sono stati riportati insufficienza cardiaca e ipotensione grave.

Nitrati

Effetti ipotensivi amplificati.

Glicosidi cardiaci

Nell'uso concomitante di carvedilolo e digossina in pazienti ipertesi è stato osservato un aumento dei livelli di digossina allo stato stazionario di circa il 16% e di digitossina di circa il 13%. Si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni di digossina plasmatiche quando si inizi, sospenda o quando venga aggiustato il trattamento con carvedilolo.

Altri medicinali antiipertensivi

Carvedilolo può potenziare l'effetto di altri antiipertensivi (es.: antagonisti del recettore alfa 1) e somministrati in concomitanza, e di medicinali con reazioni avverse simili agli antiipertensivi come i barbiturici, fenotiazine, antidepressivi triciclici, agenti vasodilatatori e alcool.

Ciclosporina

Le concentrazioni plasmatiche della ciclosporina aumentano quando si co-somministra carvedilolo. Si raccomanda di monitorare costantemente la somministrazione di ciclosporina.

Antidiabetici inclusi insulina

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina e di altri antidiabetici può risultare aumentato. I sintomi dell'ipoglicemia possono risultare mascherati. Nei pazienti diabetici è necessario un costante monitoraggio della glicemia.

Clonidina

In caso di sospensione sia del carvedilolo che di clonidina, il carvedilolo deve essere sospeso qualche giorno prima della sospensione graduale di clonidina.

Anestetici inalatori

Si raccomanda cautela in caso di anestesia, a causa degli effetti sinergici inotropo negativo e ipotensivo di carvedilolo e di certi anestetici.

FANS, estrogeni e corticosteroidi

L'effetto antiipertensivo di carvedilolo diminuisce per ritenzione idrica e di sodio.

Medicinali che inducono o inibiscono gli enzimi del citocromo P450

I pazienti che ricevono medicinali che inducono (es.: rifampicina e barbiturici) o inibiscono (es.: cimetidina, ketoconazolo, fluoxetina, aloperidolo, verapamil, eritromicina) gli enzimi del citocromo P450, devono essere monitorati strettamente durante il trattamento concomitante con carvedilolo, poichè le concentrazioni di carvedilolo possono essere ridotte dai primi e aumentate dai secondi.

Simpatico-mimetici con effetti alfa-mimetici e beta-mimetici

Rischio di ipertensione e bradicardia eccessiva.

Ergotamina

Aumento della vasocostrizione.

Agenti bloccanti neuromuscolari

Aumento del blocco neuromuscolare.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti sull'utilizzo di carvedilolo nelle donne in gravidanza. Studi animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la donna non è noto.

I beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, il che può risultare in morte intrauterina del feto e parti immaturi e prematuri. Inoltre, si possono verificare reazioni avverse (specialmente ipoglicemia, ipotensione, bradicardia, depressione respiratoria e ipotermia) nel feto e nel neonato. Vi è un aumento del rischio di complicanze cardiache e polmonari nel neonato nel periodo post nascita. Carvedilolo non deve essere usato in gravidanza a meno che ciò sia strettamente necessario (cioè il beneficio per la madre supera il rischio potenziale per il feto e il neonato). Il trattamento

deve essere interrotto 2-3 giorni prima della data presunta del parto. Se ciò non è possibile il neonato deve essere monitorato per i primi 2-3 giorni di vita.

Allattamento

Carvedilolo è lipofilo e, secondo i risultati di studi su animali che allattavano, carvedilolo e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno e dunque le madri in trattamento con carvedilolo non devono allattare.

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

Il presente medicinale ha un'influenza minima sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Alcuni individui possono avvertire una riduzione dell'attenzione soprattutto all'inizio del trattamento e durante l'aggiustamento di dose.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze sono definite come segue:

Molto comuni: $\geq 1/10$

Comuni: da $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Non comuni: da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Rari: da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Molto rari: $< 1/10.000$

Frequenza non nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili).

Le reazioni avverse si manifestano soprattutto all'inizio del trattamento.

Reazioni avverse in pazienti con scompenso cardiaco riportate dagli studi clinici

Sono di seguito elencate le reazioni avverse verificatesi in pazienti con scompenso cardiaco nelle sperimentazioni cliniche, e che non si sono verificate normalmente nei pazienti che ricevevano il placebo.

Patologie cardiache

Comuni: bradicardia, ipotensione posturale, ipotensione, edema (inclusi l'edema degli arti inferiori, l'edema dipendente e genitale, periferico, generalizzato, ipervolemia e sovraccarico di liquidi).

Non Comuni: sincope (inclusa presincope), blocco AV e aggravamento dell'insufficienza cardiaca durante l'incremento della dose.

Patologie emolinfopoietiche

Rari: trombocitopenia

Molto rari: leucopenia

Patologie del sistema nervoso

Molto comuni: vertigini*, mal di testa (di solito moderato)*, astenia (senso di affaticamento).

Patologie dell'occhio

Comuni: disturbi della vista

Patologie gastrointestinali

Comuni: nausea, diarrea e vomito.

Patologie renali e urinarie

Rari: insufficienza renale acuta e anomalie della funzione renale in pazienti con patologie vascolari estese e/o compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del metabolismo e della nutrizione

Comuni: aumento di peso, ipercolesterolemia, iperglicemia, ipoglicemia e peggioramento del controllo della glicemia (in pazienti con diabete mellito preesistente) (vedere paragrafo 4.4).

* Specialmente all'inizio del trattamento.

La frequenza delle reazioni avverse non è dose-dipendente, con l'eccezione delle vertigini, disturbi visivi, bradicardia e aggravamento dell'insufficienza cardiaca.

La contrattilità cardiaca può essere diminuita durante l'aggiustamento di dosaggio, ma è raro.

Reazioni avverse in pazienti con ipertensione e angina pectoris, riportate dagli studi clinici

Il profilo di reazioni avverse nei pazienti con ipertensione e angina è simile a quello osservato nei pazienti con scompenso cardiaco. Tuttavia, la frequenza delle reazioni avverse è più bassa nei pazienti ipertesi e con angina pectoris.

Patologie cardiache

Comuni: bradicardia*, ipotensione posturale*.

Non comuni: sincope*, disturbi della circolazione periferica (estremità fredde, PVD, esacerbazione dello zoppicamento e fenomeno di Raynaud). Blocco AV, angina pectoris (incluso dolore al petto), sintomi di scompenso cardiaco e edema periferico.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto rari: aumento di ALAT, ASAT e gammaGT, trombocitopenia, leucopenia.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: vertigini*, mal di testa*, affaticamento*.

Non comuni: parestesia

Patologie dell'occhio

Comuni: lacrimazione ridotta (in particolare in pazienti che portano lenti a contatto), irritazione oculare.

Non comuni: disturbi visivi

Patologie dell'apparato respiratorio

Comuni: asma e dispnea in pazienti predisposti.

Rari: naso costipato

Patologie dell'apparato gastro-intestinale

Comuni: nausea, dolore addominale, diarrea

Non comuni: stitichezza e vomito

Rari: secchezza del cavo orale.

Patologie renali e urinarie

Rari: disturbi della minzione.

Patologie della pelle e sub cutanee

Non comuni: reazioni cutanee (es.: esantema allergico, dermatite, orticaria, prurito, reazioni simili al lichen-planus, aumento del gonfiore). Possono verificarsi lesioni tipo psoriasi o esacerbazione delle lesioni esistenti.

Patologie del tessuto muscolo scheletrico e connettivo

Comuni: dolore alle estremità.

Disturbi generali e condizioni al sito di somministrazione

Casi isolati di reazioni allergiche

Patologie del sistema riproduttivo e del petto

Non comuni: impotenza

Patologie psichiatriche

Non comuni: disturbi del sonno, depressione, allucinazioni, stato confusionale.

Molto rari: psicosi

*: si verificano soprattutto all'inizio del trattamento.

I beta-bloccanti non selettivi in particolare possono rendere manifesto il diabete mellito latente, aggravare il diabete manifesto e interferire con la glicemia. Disturbi moderati della glicemia sono possibili, sebbene non comuni, anche durante il trattamento con carvedilolo.

La frequenza delle reazioni avverse non è dose-dipendente, con l'eccezione delle vertigini, disturbi visivi, bradicardia e aggravamento dello scompenso cardiaco.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In caso di sovradosaggio si possono verificare ipotensione, bradicardia, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno ed arresto cardiaco. Si possono, inoltre, manifestare 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 riportati nella norma, se necessario, in condizioni di terapia intensiva. Possono essere utilizzate le seguenti terapie di supporto: Atropina: da 0,5 a 2 mg e.v. (in caso di eccessiva bradicardia), Glucagone: inizialmente da 1 a 10 mg e.v., poi da 2 a 5 mg/h per infusione a lungo termine (per sostenere le funzioni cardiovascolari).

Farmaci simpaticomimetici da somministrare in funzione del peso corporeo e dell'effetto ottenuto: dobutamina, isoprenalina, o adrenalina.

Nel caso in cui le manifestazioni prevalenti del sovradosaggio siano rappresentate da una vasodilatazione periferica si dovrebbero somministrare noradrenalina o etilefrina sotto costante monitoraggio delle condizioni del sistema circolatorio.

In caso di bradicardia resistente alla terapia farmacologica, dovrebbe essere iniziato un trattamento con pace-maker. In caso di broncospasmo, dovrebbero essere somministrati farmaci beta-simpaticomimetici (per aerosol o, se non efficaci, anche per via e.v.) o teofillina e.v. In caso di convulsioni, è raccomandata la somministrazione lenta per via e.v. di diazepam.

Carvedilolo è altamente legato alle proteine, pertanto non può essere eliminato per dialisi.

Nota: In caso di grave intossicazione con sintomi di shock, il trattamento di supporto con gli antidoti deve essere continuato per un periodo di tempo sufficientemente lungo, in considerazione della prolungata emivita di eliminazione e del rilascio di carvedilolo dai compartimenti tissutali. 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.

5. PROPRIETA' 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 riduce le resistenze vascolari periferiche mediante vasodilatazione attraverso un blocco selettivo dei recettori alfa1-adrenergici e attraverso l'inibizione del 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 (S(-)) di carvedilolo.

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.

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. In pazienti ipertesi carvedilolo aumenta la concentrazione plasmatica di norepinefrina.

Nel trattamento prolungato di pazienti con angina, carvedilolo è stato visto esercitare un effetto anti-ischemico e alleviare il dolore. Studi emodinamici hanno dimostrato che carvedilolo riduce il pre e post carico ventricolare. Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca congestizia, carvedilolo ha un effetto favorevole sull'emodinamica e sulle frazioni di eliminazione del ventricolo sinistro nonché sulle dimensioni dello stesso.

Il carvedilolo non ha effetti negativi sui livelli di lipidi nel siero o sui livelli di elettroliti. Il rapporto HDL (Lipoproteine ad Alta Densità) vs LDL (Lipoproteine a Bassa Densità) si mantiene nei parametri normali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Descrizione generale

La biodisponibilità assoluta di carvedilolo somministrato per via orale 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.

Nei pazienti con idrossilazione lenta della debrisoquina le concentrazioni plasmatiche di carvedilolo sono aumentate di 2-3 volte rispetto ai metabolizzatori veloci di debrisoquina.

I pasti non modificano la biodisponibilità, 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. L'effetto di primo passaggio epatico ("first pass effect") dopo somministrazione orale è circa del 60-75%.

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.

Carvedilolo è estesamente metabolizzato con produzione di vari metaboliti che vengono principalmente eliminati con la bile.

Carvedilolo è estesamente metabolizzato dal fegato; attraverso ossidazione dell'anello aromatico e glucuroconiugazione. La demetilazione e l'idrossilazione dell'anello fenolico producono 3 metaboliti attivi con attività beta-bloccante. Se confrontati con carvedilolo, tali metaboliti hanno un effetto vasodilatatore debole. Il metabolita 4'-idrossifenolo è risultato, nelle prove precliniche, circa tredici volte più attivo di carvedilolo in termini di attività beta-bloccante. 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.

Proprietà sul paziente

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

Carvedilolo ha dimostrato di non possedere potenziale mutagenico o carcinogenico.

Dosi elevate di carvedilolo hanno compromesso la fertilità e la gravidanza nei ratti (aumento del riassorbimento). Nel ratto sono stati anche osservati diminuzione del peso fetale e rallentamento nello sviluppo fetale. In ratti e conigli si è osservata embriotossicità (aumento delle perdite dopo impianto).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: Lattosio monoidrato, Silice colloidale anidra, Crospovidone (tipo A), Crospovidone (tipo B), Povidone 30, Saccarosio, Magnesio stearato.

Rivestimento: Macrogol 400, Polisorbato 80, Titanio diossido (E171), Ipromellosa.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister di PVC/PE/PVDC/Alluminio.

Confezioni da 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 100 compresse rivestite con film.

Flacone HDPE: con chiusura a nastro di polipropilene bianco opaco, confezioni da 30 e 1000 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040061018/M - "6,25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC-AL

040061020/M - "6,25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC-AL

040061032/M - "6,25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC-AL

040061044/M - "6,25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC-AL

040061057/M - "6,25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC-AL

040061069/M - "6,25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC-AL

040061071/M - "6,25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC-AL

040061083/M - "6,25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC-AL
040061095/M - "6,25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040061107/M - "6,25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1000 COMPRESSE IN FLACONE
HDPE
040061119/M - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC-AL
040061121/M - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC-AL
040061133/M - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC-AL
040061145/M - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC-AL
040061158/M - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC-AL
040061160/M - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC-AL
040061172/M - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC-AL
040061184/M - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PE/PVDC-AL

040061196/M - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040061208/M - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1000 COMPRESSE IN
FLACONE HDPE

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

04/2011

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

04/2011