

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARVEDILOLO EG 6,25 mg compresse

CARVEDILOLO EG 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Carvedilolo EG 6,25 mg compresse

Una compressa contiene 6,25 mg di carvedilolo

Eccipiente: Una compressa contiene 72,25 mg di lattosio monoidrato e 5 mg di saccarosio.

Carvedilolo EG 25 mg compresse

Una compressa contiene 25 mg di carvedilolo

Eccipiente: Una compressa contiene 85 mg di lattosio monoidrato e 60 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

6,25 mg: compresse bianche, ovali e leggermente biconvesse con incisione su un lato e con segno S2 sul lato opposto.

25 mg: compresse bianche, rotonde e leggermente biconvesse, a spigoli smussati e con incisione su un lato.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Ipertensione essenziale
- Angina pectoris cronica stabile
- Trattamento aggiuntivo nell'insufficienza cardiaca cronica da moderata a grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Carvedilolo EG è disponibile nei dosaggi: compresse da 6,25 mg e 25 mg

Ipertensione essenziale

Carvedilolo EG può essere utilizzato per il trattamento dell'ipertensione da solo o in combinazione con altri farmaci antiipertensivi, soprattutto i diuretici tiazidici. Si raccomanda una singola dose giornaliera, tuttavia la massima dose singola consigliata è di 25 mg e la massima dose giornaliera raccomandata è di 50 mg.

Adulti

La dose iniziale raccomandata è di 12,5 mg una volta al giorno per i primi due giorni. Dopodiché il trattamento viene continuato alla dose di 25 mg/die. Se necessario, la dose può essere ancora incrementata gradualmente ad intervalli di due settimane o più raramente.

Pazienti anziani

La dose iniziale raccomandata nell'ipertensione è di 12,5 mg una volta al giorno la quale può anche essere sufficiente per il trattamento prolungato. Se tale dosaggio non dovesse tuttavia sortire in un'adeguata risposta terapeutica, la dose può essere ancora incrementata gradualmente ad intervalli di due settimane o più raramente.

Angina pectoris cronica stabile

Si raccomanda un regime di due dosi giornaliere.

Adulti

La dose iniziale è di 12,5 mg due volte al giorno per i primi due giorni. Dopodiché il trattamento viene continuato ad un dosaggio di 25 mg due volte al giorno. Se necessario, la dose può ancora essere incrementata gradualmente ad intervalli di due settimane o più raramente fino alla dose massima raccomandata di 100 mg al giorno frazionata in due dosi (due volte al giorno).

Pazienti anziani

La dose iniziale raccomandata è di 12,5 mg due volte al giorno per due giorni. Dopodiché il trattamento viene continuato alla dose di 25 mg due volte al giorno che è la dose massima giornaliera raccomandata.

Insufficienza cardiaca

Carvedilolo è somministrato nello scompenso cardiaco da moderato a grave in combinazione alla terapia convenzionale di base con diuretici, ACE inibitori/AIIRA, digitale e/o vasodilatatori. I pazienti devono essere clinicamente stabili (nessuna variazione di classe NYHA, nessun ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca) e la terapia di base deve essere stata stabilizzata da almeno 4 settimane prima del trattamento. Inoltre il paziente deve avere un volume d'eiezione ridotto del ventricolo sinistro e una frequenza cardiaca > 50 bpm e una pressione sistolica del sangue > 85 mm Hg (vedere 4.3 "Controindicazioni").

La dose iniziale è di 3,125 mg due volte al giorno per due settimane. Se questo dosaggio è tollerato la dose può essere aumentata lentamente ad intervalli di non meno di due settimane fino a 6,25 mg due volte al giorno, poi fino a 12,5 mg due volte al giorno e quindi fino a 25 mg due volte al giorno. Il dosaggio deve essere aumentato fino a raggiungere il massimo livello tollerato dal paziente.

Si raccomanda un dosaggio massimo di 25 mg due volte al giorno nei pazienti che pesano meno di 85 kg, e una dose di 50 mg due volte al giorno per coloro che pesano più di 85 kg, purché l'insufficienza cardiaca non sia grave. Un ulteriore aumento della dose a 50 mg due volte al giorno deve essere effettuato attentamente sotto stretta sorveglianza medica del paziente.

Un peggioramento temporaneo dei sintomi dell'insufficienza cardiaca può manifestarsi all'inizio del trattamento o a causa di un aumento della dose, specialmente in pazienti con insufficienza cardiaca grave e/o trattati con alte dosi di diuretici. Ciò non richiede solitamente l'interruzione del trattamento, ma la dose non deve essere aumentata. Il paziente deve essere monitorato da un medico/cardiologo per le due ore successive all'inizio del trattamento o all'aumento della dose. Deve essere effettuata una visita medica prima di ogni incremento di dosaggio in modo da riconoscere qualsiasi sintomo potenziale di un peggioramento dell'insufficienza cardiaca o sintomi dovuti all'eccessiva vasodilatazione (ad esempio funzione renale, peso corporeo, pressione sanguigna, frequenza e ritmo cardiaco). Il peggioramento dell'insufficienza cardiaca o la ritenzione di liquidi vanno trattati incrementando la dose del diuretico ed la dose di carvedilolo non deve essere aumentata fintanto che il paziente non sia stabilizzato. Se compare bradicardia o in caso di allungamento della conduzione atrioventricolare, deve prima essere monitorato il livello di digossina. Occasionalmente può essere necessario ridurre la dose di carvedilolo od interrompere temporaneamente il trattamento, completamente. Anche in questi casi è spesso possibile continuare la titolazione del dosaggio di Carvedilolo con successo.

Si deve tenere sotto controllo regolarmente durante la titolazione del dosaggio, la funzionalità renale, i trombociti e il glucosio (in caso di NIDDM e/o IDDM). Tuttavia dopo la titolazione della dose, la frequenza dei controlli può essere ridotta.

Se il trattamento con carvedilolo viene interrotto per più di due settimane, la terapia deve essere riiniziata con 3,125 mg due volte al giorno e aumentata gradualmente in conformità alle raccomandazioni sopra indicate.

Insufficienza renale

Il dosaggio deve essere determinato per ciascun paziente individualmente, ma in accordo con i parametri farmacocinetici, non vi è evidenza che sia necessario un aggiustamento della dose di carvedilolo nei pazienti con scompenso cardiaco.

Disfunzione epatica moderata

Può essere richiesto l'aggiustamento del dosaggio

Bambini ed adolescenti (< 18 anni):

Esistono dati insufficienti sull'efficacia e la sicurezza di Carvedilolo.

Anziani

I pazienti anziani possono essere maggiormente suscettibili agli effetti del carvedilolo e devono essere più attentamente controllati.

Come per altri β -bloccanti e specialmente in pazienti coronarici, l'interruzione della terapia con carvedilolo deve avvenire gradualmente (vedere il paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere ingerite con una adeguata quantità di liquidi. Non è necessario assumere le compresse durante i pasti. Si raccomanda tuttavia ai pazienti con insufficienza cardiaca di assumere il carvedilolo con il cibo, per consentire un più lento assorbimento e una riduzione del rischio di ipotensione ortostatica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al carvedilolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Insufficienza cardiaca instabile/scompensata, insufficienza cardiaca appartenente alla classe IV NYHA della classificazione delle insufficienze cardiache che prevede un trattamento inotropico per via endovenosa
- Asma bronchiale
- Malattia polmonare cronica ostruttiva associata a ostruzione bronchiale o asma (vedere paragrafo 4.4).
- Disfunzione epatica clinicamente manifesta
- Blocco atrioventricolare di secondo e terzo grado (a meno che non vi sia un pacemaker permanente)
- Grave bradicardia (< 50 bpm)
- Sindrome del seno malato (inclusi i blocchi senoatriali)
- Shock cardiogeno
- Grave ipotensione (pressione sanguigna sistolica < 85 mmHg)
- Acidosi metabolica
- Terapia concomitante endovenosa con Verapamil o Diltiazem (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Insufficienza cardiaca congestizia cronica

Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica il carvedilolo deve essere somministrato principalmente in aggiunta a diuretici, ACE inibitori/AIIRA, digitalici e/o vasodilatatori. L'inizio della terapia deve avvenire sotto la supervisione di un medico ospedaliero. La terapia deve essere iniziata solo se il paziente è stabilizzato sulla terapia di base convenzionale da almeno 4 settimane. I pazienti con insufficienza cardiaca grave, deplezione dei sali e del volume, anziani o pazienti con bassa pressione sanguigna basale, devono essere monitorati per circa 2 ore dopo la prima dose o dopo l'aumento del dosaggio dato che si può verificare ipotensione. L'ipotensione causata da un'eccessiva vasodilatazione viene inizialmente trattata riducendo il dosaggio del diuretico. Se i sintomi persistono ancora è possibile ridurre la dose dell'ACE inibitore/AIIRA. All'inizio della terapia o durante la titolazione in aumento della dose di Carvedilolo si può verificare un peggioramento dell'insufficienza cardiaca o ritenzione idrica. In questi casi, la dose di diuretico deve essere aumentata. Tuttavia, qualche volta sarà necessario ridurre o sospendere il trattamento con Carvedilolo. La dose di carvedilolo non deve essere aumentata prima che i sintomi dovuti al peggioramento dell'insufficienza cardiaca o alla ipotensione data dalla vasodilatazione non siano sotto controllo.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica trattati con digitale, il carvedilolo deve essere somministrato con cautela poiché sia la digitale che il carvedilolo allungano il tempo di conduzione AV (vedere paragrafo 4.5).

Funzione renale nell'insufficienza cardiaca congestizia

Durante la terapia con carvedilolo nei pazienti con insufficienza cardiaca con bassa pressione del sangue (sistolica < 100 mm Hg), cardiopatia ischemica e arterosclerosi generalizzata e/o insufficienza renale basilare è stato osservato un deterioramento reversibile della funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza cardiaca con questi fattori di rischio, la funzionalità renale deve essere monitorata durante la titolazione della dose di carvedilolo. Se interviene un peggioramento significativo della funzionalità renale bisogna ridurre la dose di carvedilolo o interrompere la terapia.

Disfunzione ventricolare sinistra a seguito di infarto miocardico acuto

Prima dell'inizio del trattamento con carvedilolo il paziente deve essere clinicamente stabile e deve avere assunto un ACE-inibitore da almeno 48 ore e la dose dell'ACE-inibitore deve essere stabile da almeno 24 ore.

Malattia polmonare cronica ostruttiva

Il carvedilolo va usato con cautela in pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO) con componente broncospastica, che non stiano assumendo farmaci orali o per inalazione, e solo se il beneficio superi i potenziali rischi.

Nei pazienti con tendenza al broncospasmo può verificarsi sofferenza respiratoria a causa di un possibile aumento della resistenza delle vie aeree. I pazienti devono essere attentamente monitorati all'inizio della terapia e durante l'incremento posologico e la dose di carvedilolo deve essere ridotta se il paziente manifesta segni di broncospasmo durante il trattamento.

Diabete

Carvedilolo può mascherare i sintomi e i segnali dell'ipoglicemia acuta. Un alterato controllo della glicemia può presentarsi occasionalmente nei pazienti con diabete mellito e insufficienza cardiaca durante l'uso di carvedilolo. Perciò si richiede un attento monitoraggio dei pazienti diabetici che ricevono carvedilolo attraverso regolari controlli della glicemia, specialmente durante la titolazione della dose e se necessario l'aggiustamento dei farmaci antidiabetici (vedere paragrafo 4.5). I livelli di glucosio nel sangue devono essere attentamente monitorati anche dopo un lungo periodo di digiuno.

Vasculopatia periferica

Il carvedilolo deve essere impiegato con prudenza in pazienti con vasculopatia periferica, in quanto i betabloccanti possono precipitare od aggravare i sintomi dell'insufficienza arteriosa.

Fenomeno di Raynaud

Il carvedilolo deve essere usato con prudenza in pazienti con disturbi della circolazione periferica (per es. fenomeno di Raynaud), in quanto potrebbe sopravvenire un'esacerbazione dei sintomi.

Tireotossicosi

Carvedilolo può mascherare i sintomi della tireotossicosi.

Anestesia e chirurgia generale

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

I beta-bloccanti riducono il rischio di aritmie durante l'anestesia, ma il rischio di ipotensione è parimenti aumentato. Si deve quindi usare cautela con l'uso di alcuni farmaci anestetici. Nuovi studi suggeriscono comunque un beneficio dei betabloccanti nel prevenire la patologia cardiaca perioperativa e la riduzione dell'incidenza di complicazioni cardiovascolari.

Bradycardia

Carvedilolo può causare bradicardia. Se la frequenza cardiaca diminuisce a meno di 55 battiti/minuto e si manifestano i sintomi associati alla bradicardia si deve ridurre la dose di carvedilolo.

Ipersensibilità

Carvedilolo deve essere somministrato con cautela in pazienti con anamnesi di gravi reazioni di ipersensibilità e in coloro che sono sottoposti a trattamento desensibilizzante, dato che i beta-bloccanti possono aumentare sia la sensibilità nei confronti degli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche.

Psoriasi

I pazienti con anamnesi di psoriasi associata a terapia con betabloccanti devono assumere carvedilolo solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Uso concomitante di calcio antagonisti

È necessario monitorare attentamente l'ECG e la pressione sanguigna in pazienti che ricevono concomitantemente calcio-antagonisti come verapamil o diltiazem o altri farmaci antiaritmici.

Feocromocitoma

In pazienti con feocromocitoma, deve essere iniziato un trattamento iniziale con alfa-bloccanti prima di usare un β -bloccante. Benché carvedilolo eserciti una azione alfa e beta bloccante, non vi è abbastanza esperienza in questa patologia e quindi si raccomanda cautela con questi pazienti.

Angina variante di Prinzmetal

Gli agenti con attività betabloccante non selettiva possono causare dolore toracico in pazienti con angina variante di Prinzmetal. Non c'è esperienza clinica con carvedilolo in questi pazienti, anche se l'attività alfabloccante del carvedilolo può prevenire tali sintomi. È comunque necessaria prudenza nella somministrazione di carvedilolo a pazienti con sospetta angina variante di Prinzmetal.

Lenti a contatto

Le persone che portano lenti a contatto devono essere avvisate di una possibile riduzione della secrezione del liquido lacrimale.

Sindrome da sospensione

Come per gli altri beta-bloccanti il trattamento con carvedilolo non deve essere interrotto improvvisamente. Questo vale soprattutto per i pazienti che soffrono di cardiopatia ischemica. Il trattamento con carvedilolo deve essere sospeso gradualmente nel corso di due settimane, per esempio dimezzando la dose giornaliera ogni tre giorni. Se necessario, deve essere iniziata, nello stesso tempo, una terapia di sostituzione per prevenire l'esacerbazione dell'angina pectoris.

Altre avvertenze

La somministrazione concomitante di Cimetidina deve avvenire con cautela poiché gli effetti del carvedilolo possono essere aumentati (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti che sono riconosciuti come lenti metabolizzatori di debrisoquina devono essere monitorati con attenzione durante la fase iniziale della terapia (vedere paragrafo 5.2).

Data la limitata esperienza clinica, non si deve somministrare carvedilolo in pazienti con ipertensione labile o secondaria, ipotensione ortostatica, cardiopatia infiammatoria acuta, ostruzione emodinamica rilevante delle valvole cardiache e del tratto di efflusso, arteriopatia periferica in stadio terminale e trattamento concomitante con antagonisti dei recettori alfa1 o agonisti dei recettori alfa2.

Data la sua azione dromotropa negativa, il carvedilolo deve essere somministrato con cautela in pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Digossina/digitossina

È stato osservato un aumento dei livelli allo stato stazionario di digossina di circa il 16% e di digitossina di circa il 13% in pazienti ipertesi trattati contemporaneamente con carvedilolo e digossina. Si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di digossina quando si inizia, si sospende o si aggiusta il trattamento con carvedilolo.

Insulina o ipoglicemici orali

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina e dei farmaci antidiabetici orali può essere intensificato. I sintomi di ipoglicemia possono risultare mascherati. Nei pazienti diabetici è necessario un regolare controllo dei livelli di glucosio nel sangue.

Induttori ed inibitori del metabolismo epatico

La rifampicina ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di carvedilolo di circa il 70%, la cimetidina ne ha aumentato l'AUC di circa il 30% senza causare variazioni nella C_{max} . I pazienti in trattamento con farmaci che inducono (es. rifampicina e barbiturici) o che inibiscono (es. cimetidina, ketoconazolo, fluoxetina, aloperidolo, verapamil, eritromicina, claritromicina, telitromicina) gli enzimi del citocromo P450, devono essere attentamente monitorati durante il trattamento concomitante con carvedilolo, poiché le concentrazioni sieriche di carvedilolo possono essere ridotte dagli induttori enzimatici ed aumentate dagli inibitori enzimatici.

In ogni caso la probabilità di interazioni cliniche importanti è minima, considerando l'effetto relativamente limitato della cimetidina sui livelli del carvedilolo.

Antiipertensivi ad azione centrale o MAO-inibitori

Il trattamento contemporaneo con reserpina, guanetidina, metildopa, guanfacina e inibitori della monoamminoossidasi (come moclobemide o fenelzina, ad eccezione di inibitori MAO-B) può causare un'ulteriore riduzione della frequenza cardiaca. È raccomandato il monitoraggio dei segni vitali.

Ciclosporina

In seguito all'inizio del trattamento con carvedilolo in 21 pazienti con trapianto renale sofferenti di rigetto vascolare cronico, sono stati osservati modesti aumenti delle concentrazioni medie di valle di ciclosporina. In circa il 30% dei pazienti si è dovuto ridurre la dose di ciclosporina per mantenere le concentrazioni di ciclosporina entro l'intervallo terapeutico, mentre negli altri non si sono resi necessari aggiustamenti. In media la dose di ciclosporina è stata ridotta del 20% in questi pazienti. A causa dell'ampia variabilità interindividuale riguardo all'aggiustamento posologico si raccomanda di monitorare attentamente le concentrazioni di ciclosporina dopo l'inizio della terapia con carvedilolo e di adeguare opportunamente la dose di ciclosporina.

Verapamil, diltiazem, od altri farmaci antiaritmici

In combinazione con carvedilolo può aumentare il rischio di disturbi della conduzione atrio-ventricolare (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Interazioni farmacodinamiche

Clonidina

La contemporanea somministrazione di clonidina insieme a farmaci con proprietà betabloccanti può potenziare gli effetti antiipertensivi e di riduzione della frequenza cardiaca. Quando si voglia concludere il trattamento concomitante con farmaci betabloccanti e clonidina, il farmaco betabloccante va sospeso per primo. La terapia con clonidina può essere poi cessata parecchi giorni dopo diminuendo gradualmente il dosaggio.

Diltiazem o verapamil

Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

A seguito della cosomministrazione di carvedilolo e diltiazem sono stati osservati casi isolati di disturbi della conduzione cardiaca (raramente con compromissione emodinamica). Come per altre sostanze con proprietà betabloccanti, quando il carvedilolo viene somministrato oralmente in associazione con agenti calcioantagonisti del tipo verapamil o diltiazem, si raccomanda il monitoraggio dell'ECG e della pressione sanguigna.

Diidropiridine

La somministrazione di diidropiridine (come amlodipina, felodipina, o nifedipina) e carvedilolo deve essere effettuata sotto stretto controllo poiché sono stati segnalati insufficienza cardiaca e grave ipotensione.

Antiaritmici

Un accurato monitoraggio deve essere effettuato in caso di somministrazione contemporanea di carvedilolo e terapia a base di amiodarone (orale) o antiaritmici di classe I. Sono stati segnalati bradicardia, arresto cardiaco e fibrillazione ventricolare subito dopo l'inizio del trattamento con beta-bloccanti in pazienti che ricevevano amiodarone. Esiste il fatto di insufficienza cardiaca nel caso di terapia concomitante, per via endovenosa, di antiaritmici di classe Ia o Ic.

Altri farmaci antiipertensivi

Il carvedilolo può potenziare gli effetti di altri farmaci antiipertensivi somministrati in concomitanza (per esempio antagonisti dei recettori α_1) e di medicinali che includono effetti indesiderati antiipertensivi come barbiturici, fenotiazine, antidepressivi triciclici, agenti vasodilatatori ed alcol oppure che abbiano l'ipotensione come un aspetto del loro profilo di reazioni avverse.

Nitrati

Aumento degli effetti ipotensivi

Anestetici

Si deve fare particolarmente attenzione durante l'anestesia agli effetti sinergici ipotensivi ed inotropi negativi del carvedilolo e dei farmaci anestetici.

Agenti bloccanti neuromuscolari

Aumentato del blocco neuromuscolare

FANS, estrogeni e corticosteroidi

L'effetto antiipertensivo del carvedilolo è diminuito per la ritenzione di acqua e sodio

Simpaticomimetici con effetti alfa-mimetici e beta-mimetici

Rischio di ipertensione ed eccessiva bradicardia.

Ergotamina

Aumento della vasocostrizione.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non vi è adeguata esperienza clinica col carvedilolo in donne incinte.

Gli studi condotti su animali sono insufficienti riguardo agli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo resta sconosciuto.

I beta-bloccanti riducono la perfusione placentare e ciò può comportare morte fetale intrauterina e parti prematuri. Inoltre possono insorgere reazioni avverse nel feto e neonato (specialmente ipoglicemia, bradicardia, depressione respiratoria e ipotermia). Esiste un maggior rischio di complicazioni cardiache e polmonari nel neonato, nel periodo postnatale. Il carvedilolo deve essere usato dalle donne in gravidanza solo se il beneficio potenziale per la madre supera il rischio potenziale per il feto/neonato. Il trattamento deve essere sospeso 2-3 giorni prima della data di nascita prevista. Se questo non è possibile il neonato deve essere monitorato per i primi 2-3 giorni di vita.

Gli studi sugli animali hanno mostrato che il carvedilolo o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte materno. Non è noto se il carvedilolo venga escreto nel latte materno umano. Pertanto si sconsiglia di allattare al seno durante la somministrazione di carvedilolo.

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

Non sono stati condotti studi per determinare gli effetti del carvedilolo sulla capacità di guidare o di operare su macchinari.

A causa delle diverse reazioni individuali (per es. capogiri, stanchezza) la capacità di guidare o di operare su macchinari oppure di lavorare senza supporto sicuro può venire inficiata. Questo vale in particolar modo all'inizio del trattamento, quando la dose viene aumentata, quando si passa ad altro farmaco ed in abbinamento all'alcol.

4.8 Effetti indesiderati

(a) Riassunto del profilo di sicurezza

La frequenza delle reazioni avverse non è dose dipendente, ad eccezione di capogiri, visione alterata e bradicardia.

b) Tabella delle reazioni avverse

Il rischio della maggior parte delle reazioni avverse associate al carvedilolo è simile per tutte le indicazioni. Le eccezioni vengono descritte nella sottosezione (c).

	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 a < 1/10)	Non comune (≥ 1/1000 a < 1/100)	Raro (> 1/10.000 a < 1/1000)	Molto raro (< 1/10.000)
Infezioni e infestazioni		Bronchite, polmonite, infezione del tratto respiratorio superiore, infezione del tratto urinario			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia		Trombocitopenia	Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario					Ipersensibilità (reazione allergica)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento di peso, ipercolesterolemia, alterato controllo della glicemia (iperglicemia, ipoglicemia) nei pazienti con diabete pre-esistente			
Disturbi psichiatrici		Depressione, umore depresso	Disturbi del sonno		
Patologie nervose	Capogiri, cefalea		Presincope, sincope, parestesia		
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista, diminuzione della lacrimazione (secchezza oculare), irritazione oculare			
Patologie cardiache	Insufficienza cardiaca	Bradicardia, edema, ipovolemia, sovraccarico di liquidi	Blocco atrioventricolare, angina pectoris		
Patologie vascolari	Ipotensione	Ipotensione ortostatica, disturbi circolatori periferici (estremità fredde, problemi vascolari periferici, esacerbazione di claudicatio intermittente e fenomeno di Raynaud)			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea, edema polmonare, asma in pazienti predisposti		Congestione nasale	
Patologie gastrointestinali		Nausea, diarrea, vomito, dispepsia, dolore addominale			
Patologie epatobiliari					Aumento Di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato amino transferasi (AST) e gammaglutamil trasferasi (GGT)
Patologie della			Reazioni		

cute e del tessuto sottocutaneo			cutanee (es. esantema allergico, dermatite, orticaria, prurito, lesioni cutanee come psoriasi e lichen planus), alopecia		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Dolore agli arti			
Patologie renali e urinarie		Insufficienza renale e funzione renale anormale in pazienti con malattia vascolare diffusa e/o insufficienza renale preesistente, disturbi nella minzione			Incontinenza urinaria nelle donne
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (fatica)	Dolore			

c) Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Capogiri, sincope, mal di testa ed astenia sono in genere lievi ed hanno maggiore probabilità di comparsa all'inizio del trattamento.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia si possono rilevare un peggioramento dell'insufficienza cardiaca e ritenzione idrica durante la titolazione della dose di carvedilolo (vedere paragrafo 4.4).

L'insufficienza cardiaca è una reazione avversa segnalata comunemente sia in pazienti trattati con placebo che con carvedilolo (rispettivamente 14,5% e 15,4% nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra a seguito di infarto miocardico acuto).

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

Come classe di farmaci i bloccanti dei recettori beta-adrenergici possono provocare la manifestazione di diabete latente, l'aggravamento di un diabete manifesto e l'inibizione della controregolazione del glucosio ematico.

Il carvedilolo può causare incontinenza urinaria nelle donne, che si risolve con la cessazione del farmaco.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi del sovradosaggio:

In caso di sovradosaggio, può verificarsi grave ipotensione, bradicardia, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno e arresto cardiaco. Possono anche verificarsi problemi respiratori, broncospasmo, vomito, coscienza turbata e crisi convulsive generalizzate.

Trattamento del sovradosaggio:

In aggiunta al trattamento generale di supporto i parametri vitali devono essere monitorati e se necessario corretti in un'unità di terapia intensiva.

L'atropina può essere impiegata in caso di bradicardia eccessiva, mentre si raccomanda glucagone endovenoso o simpaticomimetici (dobutamina, isoprenalina) per il supporto della funzione ventricolare. Nel caso si richieda un effetto inotropo positivo, si prendano in considerazione inibitori fosfodiesterasici (PDE). Se riguardo al profilo di intossicazione dovesse prevalere una vasodilatazione periferica, si deve somministrare norfenefrina o noradrenalina sotto costante monitoraggio della circolazione sanguigna. In caso di bradicardia refrattaria a trattamento farmacologico si deve iniziare una terapia con pacemaker.

Per il broncospasmo devono essere somministrati beta-simpaticomimetici (come aerosol o endovena), oppure si può somministrare aminofillina per via endovenosa come iniezione od infusione lenta. In caso di convulsioni si raccomanda un'iniezione endovenosa lenta di diazepam o clonazepam.

In casi di grave sovradosaggio con sintomi di shock, il trattamento di supporto deve essere continuato per un periodo sufficientemente lungo, cioè fino a stabilizzazione del paziente, poiché ci si può aspettare un allungamento dell'emivita di eliminazione e la redistribuzione del carvedilolo da compartimenti più bassi.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti alfa e beta-bloccanti. Codice ATC: C07AG02

Il carvedilolo è un beta-bloccante vasodilatatore non selettivo con proprietà antiossidanti. Si è dimostrato che la vasodilatazione viene mediata principalmente tramite il blocco selettivo del recettore alfa 1. La vasodilatazione determinata dal carvedilolo riduce la resistenza periferica ed il beta-bloccaggio controlla il sistema renina-angiotensina. Si riduce l'attività reninica del plasma e l'accumulo di liquidi di verifica raramente.

Il carvedilolo non esercita di per sé un'attività simpaticomimetica (ISA). Come il propranololo possiede proprietà stabilizzanti la membrana.

Il carvedilolo è un racemo a due stereoisomeri. Nei modelli animali entrambi gli enantiomeri hanno mostrato un effetto bloccante sui recettori alfa-adrenergici. Il blocco non selettivo dei recettori beta₁- e beta₂-adrenergici è dovuto principalmente all'enantiomero S (-).

Il carvedilolo è un potente antiossidante ed assorbe i radicali di ossigeno liberi. Gli effetti antiossidanti del carvedilolo e dei suoi metaboliti sono stati dimostrati in esperimenti su animali in vitro ed in vivo, nonché in molti tipi di cellule umane, *in vitro*.

Gli studi clinici hanno dimostrato che la vasodilatazione ed il beta-bloccaggio riconducibili al carvedilolo provocano i seguenti effetti sui pazienti: i pazienti ipertesi manifestano un abbassamento della pressione sanguigna, senza tuttavia vedere aumentata la resistenza periferica, in contrasto con i farmaci che esercitano un semplice effetto beta-bloccante. La frequenza cardiaca si riduce leggermente. La circolazione e funzione renale restano normali, così come la circolazione periferica, per cui il raffreddamento delle estremità, uno dei tipici effetti connessi all'utilizzo dei beta-bloccanti, si verifica solo raramente.

Nei trattamenti a lungo termine dell'angina, il carvedilolo ha dimostrato di ridurre l'ischemia del miocardio e di alleviare il dolore. Studi emodinamici hanno dimostrato che il carvedilolo riduce sia il pre che il post-carico dei ventricoli cardiaci. Il carvedilolo esercita un effetto benefico sulla emodinamica e sulla frazione dell'eiezione ventricolare sinistra e sulle dimensioni ventricolari in pazienti che presentano una disfunzione ventricolare sinistra o soffrono di insufficienza cardiaca congestizia. Il carvedilolo riduce la mortalità e la necessità di ospedalizzazione a causa di problemi cardiovascolari in pazienti con insufficienza cardiaca.

Il carvedilolo non influisce sfavorevolmente sul profilo dei lipidi nel siero o sugli elettroliti. Il rapporto tra HDL (lipoproteine ad alta densità) e LDL (lipoproteine a bassa intensità) rimane normale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Quadro generale

La biodisponibilità assoluta del carvedilolo è circa il 25%. Il picco delle concentrazioni plasmatiche è raggiunto dopo circa 1 ora. Il rapporto tra la dose e le concentrazioni sieriche è lineare. Negli idrossilatori lenti di debrisoquina le concentrazioni plasmatiche di carvedilolo diventano perfino 2-3 volte maggiori rispetto a quelle riscontrate negli idrossilatori veloci di debrisoquina. Il cibo non influenza la biodisponibilità, sebbene il picco delle concentrazioni plasmatiche si ottenga più tardi. Il carvedilolo è un composto altamente lipofilo. Circa il 98-99% di carvedilolo si lega alle proteine plasmatiche. Il suo volume di distribuzione è circa 2 l/kg, maggiore in pazienti con cirrosi epatica. L'effetto del metabolismo di primo passaggio dopo somministrazione orale è circa 60-75%; gli studi sugli animali hanno mostrato la circolazione enteroepatica del farmaco non metabolizzato.

L'emivita di eliminazione di carvedilolo va da 6 a 10 ore. La clearance plasmatica è 590 ml/min. Il farmaco viene eliminato prevalentemente per via biliare. Carvedilolo è escreto principalmente nelle feci. Una minore quantità di farmaco viene eliminata in forma di metabolita attraverso i reni.

Nel corso di studi sugli animali e sull'uomo si è riscontrato che il carvedilolo viene metabolizzato in larga misura come diversi metaboliti, che vengono eliminati prevalentemente per via biliare.

Il carvedilolo viene metabolizzato nel fegato per lo più tramite ossidazione dell'anello aromatico e glucuronidazione. Tramite demetilazione e idrossilazione nell'anello fenolico vengono prodotti tre metaboliti attivi, che esercitano un effetto bloccante sui ricettori beta. Gli studi preclinici evidenziano che il metabolita 4'-idrossifenolo ha un effetto beta bloccante circa 13 volte superiore rispetto a quello del carvedilolo. Rispetto al carvedilolo questi tre metaboliti attivi esercitano un debole effetto vasodilatatore. Le concentrazioni dei metaboliti nell'uomo sono 10 volte più basse rispetto a quelle di carvedilolo. Due dei metaboliti idrossicarbazolo del carvedilolo sono antiossidanti altamente efficaci, 30-80 volte più potenti del carvedilolo.

Popolazioni speciali

L'età influisce sulla farmacocinetica del carvedilolo. Le concentrazioni plasmatiche di carvedilolo sono circa il 50% più alte nei pazienti anziani rispetto a quelli giovani.

In uno studio condotto su pazienti con cirrosi epatica, la biodisponibilità del carvedilolo è stata riscontrata quattro volte maggiore e i picchi delle concentrazioni plasmatiche cinque volte maggiori ed il volume di distribuzione tre volte maggiore in confronto ai soggetti sani.

Alcuni pazienti ipertesi con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 20-30 ml/min) o grave (clearance della creatinina <20 ml/min) hanno manifestato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di carvedilolo di circa 40-55% rispetto ai pazienti con funzione renale intatta.

I risultati hanno tuttavia mostrato una considerevole variabilità.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi su ratti e topi hanno dimostrato che il carvedilolo non possiede potenziale carcinogeno alle dosi di 75 mg/kg e 200 mg/kg (da 38 a 100 volte la dose massima giornaliera nell'uomo).

Carvedilolo non ha mostrato potenziale mutageno nei mammiferi od in altri animali nel corso di studi in vitro od in vivo.

A seguito della somministrazione di carvedilolo ad alte dosi in ratte gravide (≥ 200 mg/kg uguale a ≥ 100 volte la dose massima giornaliera nell'uomo) sono stati osservati effetti sfavorevoli su gravidanza e fertilità. Si sono verificati dei ritardi nella crescita fisica e nello sviluppo del feto a dosi ≥ 60 mg/kg (≥ 30 volte la dose massima giornaliera nell'uomo). Si sono registrati casi di embriotossicità (aumento della mortalità dopo l'impianto dell'embrione), tuttavia non si sono riscontrate malformazioni in ratti o conigli trattati rispettivamente con dosi di 200 mg/kg e 75 mg/kg (da 38 a 100 volte la dose massima giornaliera nell'uomo).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Lattosio monoidrato
Povidone K25
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al/Al

Confezioni:

Carvedilolo EG 6,25 mg compresse:

5, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000 compresse

Carvedilolo EG 25 mg compresse:

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 32, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via D. Scarlatti, 31 - 20124 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 5 cpr	AIC n. 036355.016/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 10 cpr	AIC n. 036355.028/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 14 cpr	AIC n. 036355.030/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 20 cpr	AIC n. 036355.042/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 28 cpr	AIC n. 036355.055/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 30 cpr	AIC n. 036355.067/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 40 cpr	AIC n. 036355.079/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 50 cpr	AIC n. 036355.081/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 56 cpr	AIC n. 036355.093/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 60 cpr	AIC n. 036355.105/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 90 cpr	AIC n. 036355.117/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 98 cpr	AIC n. 036355.129/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 100 cpr	AIC n. 036355.131/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 120 cpr	AIC n. 036355.143/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 150 cpr	AIC n. 036355.156/M

Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 200 cpr	AIC n. 036355.168/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 250 cpr	AIC n. 036355.170/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 300 cpr	AIC n. 036355.182/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 400 cpr	AIC n. 036355.194/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 500 cpr	AIC n. 036355.206/M
Carvedilolo EG 6,25 mg Compresse, 1000 cpr	AIC n. 036355.218/M

Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 5 cpr	AIC n. 036355.220/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 7 cpr	AIC n. 036355.232/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 10 cpr	AIC n. 036355.244/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 14 cpr	AIC n. 036355.257/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 20 cpr	AIC n. 036355.269/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 28 cpr	AIC n. 036355.271/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 30 cpr	AIC n. 036355.283/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 32 cpr	AIC n. 036355.295/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 40 cpr	AIC n. 036355.307/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 50 cpr	AIC n. 036355.319/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 56 cpr	AIC n. 036355.321/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 60 cpr	AIC n. 036355.333/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 90 cpr	AIC n. 036355.345/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 98 cpr	AIC n. 036355.358/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 100 cpr	AIC n. 036355.360/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 150 cpr	AIC n. 036355.372/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 200 cpr	AIC n. 036355.384/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 250 cpr	AIC n. 036355.396/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 300 cpr	AIC n. 036355.408/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 400 cpr	AIC n. 036355.410/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 500 cpr	AIC n. 036355.422/M
Carvedilolo EG 25 mg Compresse, 1000 cpr	AIC n. 036355.434/M

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

01 Dicembre 2004 / 20 Luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2011