

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carvedilolo GERMED 3,125 mg compresse
Carvedilolo GERMED 6,25 mg compresse
Carvedilolo GERMED 12,5 mg compresse
Carvedilolo GERMED 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Carvedilolo GERMED da 3,125 mg contiene 3,125 mg di carvedilolo
Una compressa di Carvedilolo GERMED da 6,25 mg contiene 6,25 mg di carvedilolo
Una compressa di Carvedilolo GERMED da 12,5 mg contiene 12,5 mg di carvedilolo
Una compressa di Carvedilolo GERMED da 25 mg contiene 25 mg di carvedilolo

Eccipienti con effetto noto:

3.125 mg: Ogni compressa contiene 16,77 mg di lattosio monoidrato.
6,25 mg: Ogni compressa contiene 33.54 mg di lattosio monoidrato.
12.5 mg: Ogni compressa contiene 67.08 mg di lattosio monoidrato.
25 mg: Ogni compressa contiene 134.16 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.
Compresse biconvesse, rotonde di colore bianco o biancastro.
Compresse da 3,125 mg marcate con la scritta CA 3 su un lato.
Compresse da 6,25 mg marcate con la scritta CA 6 su un lato.
Compresse da 12,5 mg marcate con la scritta CA 12 su un lato.
Compresse da 25 mg marcate con la scritta CA 25 su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale
Angina pectoris stabile cronica
Trattamento aggiuntivo dell'insufficienza cardiaca cronica stabile da moderata a grave

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione essenziale:

Il Carvedilolo può essere utilizzato per il trattamento dell'ipertensione da solo o in combinazione con altri farmaci antiipertensivi, per es. 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 al giorno per i primi due giorni e, successivamente, il trattamento viene continuato al dosaggio di 25 mg al giorno. Se necessario, la dose può essere ulteriormente aumentata, in modo graduale, ad intervalli di due o più settimane.

Anziani: Nei pazienti affetti da ipertensione la dose iniziale raccomandata è di 12,5 mg al giorno; dose che può essere sufficiente per tutta la durata del trattamento. Tuttavia se non si è ottenuta una risposta terapeutica sufficiente, la dose può essere ulteriormente aumentata, in modo graduale, ad intervalli di due settimane o più lunghi.

Popolazione pediatrica: L'efficacia e la sicurezza del Carvedilolo nei bambini (al di sotto dei 18 anni) non sono state stabilite

Angina pectoris stabile:

Il regime posologico raccomandato suggerisce di assumere le compresse due volte al giorno.

Adulti: La dose iniziale raccomandata è di 12,5 mg due volte al giorno per i primi due giorni ed in seguito di 25 mg due volte al giorno. Se necessario, la dose può essere ulteriormente aumentata, con gradualità, ad intervalli di due o più settimane, fino alla massima dose giornaliera raccomandata di 100 mg, suddivisa in due dosi (due volte al giorno).

Anziani: La dose iniziale raccomandata è di 12,5 mg due volte al giorno per due giorni ed in seguito di 25 mg due volte al giorno, che corrisponde alla massima dose giornaliera raccomandata.

Popolazione pediatrica: L'efficacia e la sicurezza del Carvedilolo nei bambini (al di sotto dei 18 anni) non sono state stabilite.

Insufficienza Cardiaca Cronica:

Il Carvedilolo è somministrato in pazienti affetti da insufficienza cardiaca da moderata a grave, in aggiunta alla terapia di base convenzionale con diuretici, ACE inibitori, digitalici e/o vasodilatatori. Il paziente deve essere clinicamente stabile (nessuna variazione nella classe NYHA, nessuna ospedalizzazione dovuta a insufficienza cardiaca) e la terapia di base deve essere stabile da almeno quattro settimane prima del trattamento. Inoltre, il paziente deve avere una frazione di eiezione del ventricolo sinistro ridotta, una frequenza cardiaca sopra i 50 battiti al minuto ed una pressione sistolica che superi gli 85 mmHg (vedere 4.3 Controindicazioni).

La dose iniziale è di 3,125 mg due volte al giorno per due settimane. Se questa dose è ben tollerata, può essere aumentata lentamente, ad intervalli di non meno di due settimane, fino alla dose di 6,25 mg due volte al giorno, poi fino a 12,5 mg due volte al giorno ed infine a 25 mg due volte al giorno. La dose è aumentata fino al raggiungimento della dose più alta tollerata.

La massima dose raccomandata è di 25 mg due volte al giorno per pazienti con un peso corporeo inferiore agli 85 kg, e di 50 mg due volte al giorno per pazienti con un peso corporeo superiore a 85 kg, purché l'insufficienza cardiaca non sia grave. Un incremento della dose a 50 mg due volte al giorno deve essere effettuato sotto stretta sorveglianza medica del paziente.

All'inizio del trattamento o in seguito all'aumento della dose può verificarsi un aggravamento temporaneo dei sintomi dell'insufficienza cardiaca, specialmente in pazienti con grave scompenso cardiaco e/o in trattamento con alte dosi di diuretici. Ciò non richiede solitamente la sospensione della terapia, ma la dose non deve essere aumentata. Il paziente deve essere monitorato da un medico/cardiologo per le due ore successive l'inizio del trattamento o all'aumento della dose. Prima di ciascun aumento di dose, deve essere fatta una visita medica per riconoscere i potenziali sintomi di un peggioramento dell'insufficienza cardiaca o i sintomi di una eccessiva vasodilatazione (es. funzione renale, peso corporeo, pressione sanguigna, frequenza e ritmo cardiaco). Un peggioramento dell'insufficienza cardiaca o la ritenzione idrica sono trattati con un aumento della dose di diuretici, e la dose di Carvedilolo non deve essere aumentata fino a quando il paziente non si sia stabilizzato. Se compare bradicardia o ritardo nella conduzione atrio-ventricolare, il livello di digossina deve essere tenuto sotto controllo. Occasionalmente può essere necessario ridurre la dose di Carvedilolo o interrompere completamente il trattamento per un determinato periodo. Anche in questi casi, è spesso possibile continuare la titolazione del dosaggio di Carvedilolo con successo.

La funzionalità renale, i trombociti e la glicemia (nel caso di NIDDM e/o IDDM) devono essere monitorati regolarmente durante la titolazione della dose; al termine della quale la frequenza di controllo può essere ridotta. Se il trattamento con Carvedilolo è interrotto per più di due settimane, la terapia deve essere ripresa con una dose di 3,125 mg due volte al giorno, per poi aumentare gradualmente conformemente alle raccomandazioni sopra riportate.

Popolazione pediatrica: L'efficacia e la sicurezza del Carvedilolo non sono state stabilite nei pazienti al di sotto dei 18 anni d'età.

Interruzione della terapia:

Il trattamento con Carvedilolo non deve essere interrotto bruscamente, soprattutto in pazienti affetti da cardiopatia ischemica. La terapia deve essere interrotta gradualmente, nell'arco di 7-10 giorni, per es. dimezzando la dose giornaliera ogni tre giorni.

Insufficienza renale :

Il dosaggio deve essere determinato per ciascun paziente individualmente, ma, in accordo con i parametri farmacocinetici, non esistono evidenze che l'aggiustamento della dose di Carvedilolo nei pazienti con insufficienza cardiaca sia necessario.

Insufficienza epatica :

Il Carvedilolo non deve essere somministrato in pazienti con gravi disfunzioni epatiche (vedere 4.3 Controindicazioni). Nei casi di moderata insufficienza epatica, un aggiustamento della dose può essere necessario.

Modi di somministrazione

Le compresse devono essere assunte con una sufficiente quantità di liquidi e non è necessaria la loro assunzione durante i pasti. Comunque, ai pazienti con insufficienza cardiaca si raccomanda di assumere il Carvedilolo con il cibo per permettere un assorbimento più lento e ridurre il rischio di ipotensione ortostatica.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al carvedilolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Insufficienza cardiaca instabile/scompensata
- Insufficienza epatica clinicamente manifesta
- Storia di broncospasmo o asma
- Blocco atrioventricolare di 2° o 3° grado (a meno che non sia applicato un pace-maker permanente)
- Bradicardia grave (< 50 battiti al minuto)
- Shock cardiogeno
- Sindrome del nodo seno-atriale (compreso il blocco seno-atriale)
- Ipotensione grave (pressione sistolica < 85 mmHg)
- Acidosi metabolica
- Concomitante terapia endovenosa con verapamil o diltiazem (vedere paragrafo 4.5)

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Insufficienza cardiaca congestizia cronica

Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia cronica, il Carvedilolo deve essere somministrato principalmente in associazione a diuretici, ACE inibitori, digitalici e/o vasodilatatori. L'inizio della terapia deve avvenire sotto la supervisione di un medico ospedaliero. Il trattamento deve iniziare solo nel caso in cui il paziente sia stato stabilizzato sulla terapia di base convenzionale da almeno quattro settimane. I pazienti scompensati devono essere ri-compensati. I pazienti con grave insufficienza cardiaca, deplezione di volume e deplezione salina, gli anziani o i pazienti con una bassa pressione sanguigna basale devono essere monitorati per circa due ore dopo la prima dose o dopo un aumento della dose in quanto è possibile il manifestarsi di un'eccessiva vasodilatazione. L'ipotensione dovuta all'eccessiva vasodilatazione è inizialmente trattata riducendo la dose del diuretico. Se i sintomi persistono, deve essere ridotta anche la dose di uno degli ACE inibitori.

In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, durante la fase di aggiustamento del dosaggio di carvedilolo, possono osservarsi un peggioramento dell'insufficienza cardiaca o ritenzione idrica. Se si manifestano questi sintomi si deve aumentare la dose di diuretici e la dose di carvedilolo non deve essere incrementata fino a quando non sia stata raggiunta una stabilizzazione della sintomatologia e dei segni clinici. Occasionalmente, può essere necessario ridurre la dose di carvedilolo o, in rari casi, sospenderne temporaneamente, l'assunzione. Tali episodi non precludono successive titolazioni di successo con carvedilolo. Carvedilolo dovrebbe essere usato con cautela in associazione con i glicosidi della digitale, in quanto tali medicinali rallentano la conduzione AV.

Disfunzione ventricolare sinistra successiva ad infarto acuto del miocardio

Prima di iniziare il trattamento con carvedilolo i pazienti devono essere clinicamente stabili e devono aver assunto un ACE inibitore da almeno 48 ore e la dose di ACE inibitore deve essere stabile da almeno 24 ore. .

Diabetici

Il carvedilolo deve essere somministrato con cautela a pazienti con diabete mellito, in quanto i sintomi iniziali di ipoglicemia acuta potrebbero venire mascherati o attenuati. In pazienti diabetici con insufficienza cardiaca, l'uso di carvedilolo può accompagnarsi ad un peggioramento del controllo della glicemia. Questi pazienti devono perciò essere posti sotto stretta osservazione, con misurazioni regolari del glucosio ematico, e la dose del farmaco antidiabetico deve essere aggiustata, se necessario.

Funzionalità renale nell'insufficienza cardiaca

Un deterioramento reversibile della funzionalità renale è stato osservato con la terapia con carvedilolo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e bassa pressione del sangue (pressione sistolica BP < 100 mmHg), cardiopatia ischemica e vasculopatie sistemiche e/o insufficienza renale di base. In questi pazienti a rischio, la funzionalità renale deve essere tenuta sotto controllo durante la fase di aggiustamento della dose. La dose di carvedilolo deve essere ridotta o la terapia deve essere interrotta temporaneamente, qualora si osservi una riduzione significativa della funzionalità renale.

Glicosidi digitalici

Il Carvedilolo e la digossina prolungano il tempo di conduzione atrioventricolare, e ciò deve essere tenuto in considerazione quando si usano carvedilolo e digossina in associazione (vedere 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Il carvedilolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con broncopneumopatia cronica (BPCO), ostruttiva con componente broncospastica che non sono trattati con farmaci orali o per inalazione, e solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

In pazienti con predisposizione a reazioni broncospastiche, può verificarsi sofferenza respiratori a seguito di un possibile aumento della resistenza delle vie aeree. I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante le fasi iniziali e durante l'aggiustamento della dose di carvedilolo, e qualora venissero osservati fenomeni di broncospasmo durante la terapia, la dose di Carvedilolo deve essere ridotta.

Vasculopatia periferica

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

Fenomeno di Raynaud

Carvedilolo deve essere usato con cautela in pazienti con disturbi circolatori periferici (per es. fenomeno di Raynaud) poiché può verificarsi un aggravamento della sintomatologia.

Tireotossicosi

Il carvedilolo può mascherare i sintomi di tireotossicosi.

Anestesia e principali interventi chirurgici

Occorre cautela nei pazienti sottoposti a chirurgia generale, a causa degli effetti sinergici inotropi negativi del carvedilolo e degli anestetici.

Bradycardia

Il Carvedilolo può indurre bradicardia. Il dosaggio del carvedilolo deve essere ridotto qualora la frequenza cardiaca scenda al di sotto di 55 battiti per minuto

Ipersensibilità

Occorre cautela nella somministrazione di carvedilolo a pazienti con storia di gravi reazioni di ipersensibilità e in quelli sottoposti a terapia di desensibilizzazione, in quanto i beta-bloccanti possono aumentare la sensibilizzazione verso gli allergeni e la gravità delle reazioni anafilattiche.

Psoriasi

Durante il trattamento con beta-bloccanti, nei pazienti affetti da psoriasi può avvenire un peggioramento delle lesioni cutanee. Pazienti con storia di psoriasi associata con la terapia dei beta-bloccanti dovrebbero prendere carvedilolo solo dopo aver considerato il rapporto rischio-beneficio.

Lenti a contatto

I pazienti che usano lenti a contatto devono tenere in considerazione la possibilità di una ridotta lacrimazione

Feocromocitoma

In pazienti con feocromocitoma, la terapia con β -bloccanti deve essere preceduta da un trattamento con α -bloccanti. Sebbene carvedilolo ha attività alfa e beta bloccanti, non vi è esperienza dell'uso del carvedilolo in queste condizioni. Per questo motivo, si richiede cautela nella somministrazione di carvedilolo nei pazienti con sospetto feocromocitoma.

Uso concomitante di calcio antagonisti

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

Angina di Prinzmetal

I farmaci dotati di attività beta-bloccante non selettiva possono determinare l'insorgenza di dolore toracico nei pazienti affetti da angina di Prinzmetal. Non sono disponibili dati relativi ad esperienze cliniche con carvedilolo in questi pazienti, sebbene l'attività alfa-bloccante di carvedilolo abbia la potenzialità di prevenire questi sintomi. Occorre comunque cautela nella somministrazione di carvedilolo a pazienti con sospetta angina di Prinzmetal.

Sindrome da sospensione

Il trattamento con carvedilolo non deve essere interrotto bruscamente, in particolare in pazienti che soffrono di cardiopatia ischemica. La sospensione di carvedilolo dovrebbe essere casuale (in un periodo di 2 settimane).

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp 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

Carvedilolo è un substrato nonché inibitore della glicoproteina-P. Quindi la biodisponibilità dei farmaci trasportati dalla glicoproteina-P può essere aumentata dalla concomitante somministrazione di carvedilolo. Inoltre, la biodisponibilità di Carvedilolo può essere modificata da induttori o da inibitori della glicoproteina-P. Gli inibitori così come gli induttori di CYP2D6 e CYP2C9 possono modificare in modo stereoselettivo il metabolismo sistemico e/o presistemico del carvedilolo, provocando aumentate o ridotte concentrazioni plasmatiche di R-carvedilolo e S-carvedilolo (vedere paragrafo 5.2.). Alcuni esempi osservati in pazienti o in soggetti sani sono elencati sotto, ma la lista non è esaustiva.

Digossina: se digossina e carvedilolo sono somministrati in associazione, le concentrazioni di digossina sono aumentate di circa il 15%. Sia digossina che carvedilolo rallentano la conduzione AV. Si raccomanda un monitoraggio dei livelli di digossina all'inizio del trattamento, o quando si modifica, o sospende il trattamento con carvedilolo (vedere paragrafo 4.4).

Rifampicina: in uno studio effettuato su 12 soggetti sani, la somministrazione di rifampicina ha ridotto i livelli plasmatici di Carvedilolo di circa il 70%, molto probabilmente a seguito dell'induzione della glicoproteina-P che ha portato a una diminuzione dell'assorbimento intestinale di Carvedilolo

Ciclosporina: un aumento della concentrazione di ciclosporina è stato osservato in seguito all'inizio del trattamento con carvedilolo in due studi in pazienti sottoposti a trapianto renale in trattamento concomitante con ciclosporina. In circa il 30% dei pazienti, la dose di ciclosporina è stata ridotta per mantenere le concentrazioni di ciclosporina all'interno dell'intervallo terapeutico, mentre nel resto dei pazienti non è stato necessario alcun aggiustamento. In media, la dose di ciclosporina in questi pazienti è stata ridotta di circa il 20%. A causa dell'ampia variabilità individuale nell'aggiustamento posologico richiesto, si raccomanda di monitorare attentamente le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina dopo l'inizio della terapia con carvedilolo e di aggiustare la dose di ciclosporina in modo appropriato.

Amiodarone: nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'amiodarone ha determinato una riduzione dell'eliminazione di S-Carvedilolo, probabilmente a seguito dell'inibizione del CYP2C9. La concentrazione media plasmatica di R-Carvedilolo non ha subito modifiche. Conseguentemente, vi è un rischio potenziale di aumentato blocco dei recettori beta provocato da un'aumentata concentrazione di S-Carvedilolo nel plasma.

Fluoxetina: in uno studio cross-over randomizzato 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.

Cimetidina

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 inibitori delle ossidasi a funzione mista, ad esempio cimetidina, poiché i livelli plasmatici di carvedilolo possono venire aumentati.

. Comunque, sulla base del piccolo effetto della cimetidina sui livelli di carvedilolo, la probabilità di interazioni clinicamente importanti è minima.

Interazioni farmacodinamiche

Insulina o ipoglicemizzanti orali: gli agenti beta-bloccanti possono aumentare l'effetto ipoglicemico dell'insulina e degli ipoglicemizzanti orali. I sintomi di ipoglicemia possono essere mascherati o attenuati (in particolare la tachicardia). Nei pazienti che assumono insulina o ipoglicemizzanti orali, si raccomanda un regolare controllo della glicemia.

Farmaci inducenti deplezione delle catecolamine: i pazienti che assumono contemporaneamente beta-bloccanti e farmaci inducenti deplezione delle catecolamine (per es. reserpina e inibitori delle monoamino ossidasi) devono essere attentamente osservati per i sintomi di ipotensione e/o grave bradicardia.

Digossina

L'uso concomitante di beta-bloccanti e digossina può determinare in un prolungamento del tempo di conduzione atrioventricolare.

Verapamil, diltiazem o altri antiaritmici: in associazione a carvedilolo possono aumentare il rischio di disturbi della conduzione atrioventricolare (vedere paragrafo 4.4.).

Clonidina: l'uso concomitante di clonidina con farmaci beta-bloccanti può potenziare gli effetti di riduzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca. Qualora si deve terminare il trattamento concomitante con agenti con proprietà beta-bloccante e clonidina, il farmaco beta-bloccante deve essere sospeso per primo. Il trattamento con clonidina può essere sospeso alcuni giorni dopo, riducendo gradualmente il dosaggio.

Farmaci che bloccano i canali del calcio (vedere paragrafo 4.4): casi isolati di disturbi della conduzione (raramente con compromissione emodinamica) sono stati osservati quando carvedilolo è somministrato in associazione a diltiazem. Come con altri agenti con proprietà beta-bloccanti se il carvedilolo deve essere somministrato per via orale insieme ai bloccanti dei canali del calcio come verapamil e diltiazem, si raccomanda un monitoraggio di ECG e pressione sanguigna.

Antipertensivi: come altri farmaci beta-bloccanti carvedilolo può potenziare gli effetti di altri farmaci antipertensivi (per es. antagonisti dei recettori alfa1) o che presentano ipotensione come parte del profilo degli effetti avversi, somministrati in associazione

Anestetici: durante l'anestesia si devono monitorare attentamente i segni vitali a causa degli effetti inotropi negativi e agli effetti ipotensivi di carvedilolo in associazione ai farmaci anestetici (vedere paragrafo 4.4)..

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non è disponibile adeguata esperienza clinica col carvedilolo nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti riguardo agli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo dell'embrione/feto, sul parto e sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto.

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

I β -bloccanti riducono la perfusione placentare, che può provocare morte fetale intrauterina e parti immaturi o prematuri. In aggiunta, gli effetti indesiderati (specialmente ipoglicemia, bradicardia, depressione respiratoria e ipotermia) possono manifestarsi nel feto e nel neonato. Ci potrebbe essere un maggiore rischio di complicanze cardiache e respiratorie nel neonato nel periodo post-natale. Studi negli animali non hanno mostrato prove sostanziali di teratogenicità con carvedilolo (vedere paragrafo 5.3)

Allattamento

Studi sugli animali hanno evidenziato che carvedilolo o i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno; Non è noto se il carvedilolo sia escreto nel latte umano. Pertanto, l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con carvedilolo.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti del carvedilolo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. A causa delle reazioni individuali variabili da soggetto a soggetto (per es. capogiri e stanchezza) la capacità di guidare ed usare macchinari o di lavorare senza fermo sostegno può essere alterata. Questo vale in particolare all'inizio del trattamento, dopo aumenti del dosaggio, con cambiamenti di prodotto e in associazione con alcool.

4.8. Effetti indesiderati

a) Riassunto del profilo di sicurezza

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

b) Lista delle reazioni avverse

Il rischio di molte reazioni avverse associate a carvedilolo è simile per tutte le indicazioni.

Le eccezioni sono descritte nella sezione c)

Le categorie di frequenza sono le seguenti:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100$ e $< 1/10$
Non comune	$\geq 1/1000$ e $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10000$ e $< 1/1000$
Molto raro	$< 1/10000$

Infezioni e infestazioni

Comune: bronchiti, polmonite, infezione del tratto respiratorio superiore, infezione del tratto urinario

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia

Raro: trombocitopenia

Molto raro: leucopenia

Disordini del sistema immunitario

Molto raro: ipersensibilità (reazione allergica)

Disturbi del metabolismo e nutrizione

Comune: aumento di peso, ipercolesterolemia, alterazioni nel controllo della glicemia (iperglicemia, ipoglicemia) in pazienti con diabete pre-esistente

Disturbi psichiatrici

Comune: Depressione, umore depresso

Non comune: Disturbi del sonno

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: capogiri, cefalea

Non comune: presincope, sincope, parestesia

Patologie dell'occhio

Comune: compromissione della visione, riduzione della lacrimazione (occhio secco) irritazione dell'occhio

Patologie cardiache

Molto comune: insufficienza cardiaca

Comune: bradicardia, edema, ipervolemia, sovraccarico di liquidi

Non comune: blocco atrio-ventricolare, angina pectoris

Patologie vascolari

Molto comune: ipotensione

Comune: ipotensione ortostatica, disturbi della circolazione periferica (estremità fredde, patologie vascolari periferiche, peggioramento della claudicatio intermittente e fenomeno di Reynaud)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dispnea, edema polmonare, asma in pazienti predisposti

Raro: congestione nasale

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, vomito, dispepsia, dolore addominale

Non comune: costipazione

Molto raro: bocca secca

Patologie epatobiliari

Molto rari: aumento dei livelli di alanina aminotrasferasi (ALT), aspartato aminotrasferasi (AST) e gammaglutamyltransferasi (GGT)

Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo

Non comune: reazioni della pelle (per es. esantema allergico, dermatite, aumento della sudorazione, orticaria, prurito, lesioni della pelle come psoriasi e lichen planus), alopecia

Molto raro: gravi reazioni avverse cutanee (per es. Eritema multiforme, Sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi epidermica tossica)

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Comune: dolore alle estremità

Patologie renali ed urinarie

Comune: insufficienza renale e alterazioni della funzionalità renale in pazienti con patologie vascolari diffuse e /o insufficienza renale, disturbi della minzione

Molto raro: incontinenza urinaria nelle donne.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune; disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: astenia

Comune: dolore

c) descrizione di reazioni allergiche selezionate

Capogiri, sincope, mal di testa e astenia sono di solito di lieve entità e sopraggiungono con maggiore probabilità all'inizio della terapia.

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

L'insufficienza cardiaca è un evento avverso comunemente riportato sia nei pazienti del gruppo placebo sia in quelli trattati con carvedilolo (14,5% e 15,4% rispettivamente, in pazienti con insufficienza ventricolare sinistra successiva ad infarto acuto del miocardio).

Un peggioramento reversibile della funzionalità renale è stato osservato durante la terapia con carvedilolo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e con bassa pressione arteriosa, nei pazienti con cardiopatia ischemica e vasculopatie sistemiche e/o con insufficienza renale. (vedere paragrafo 4.4).

Come classe, i bloccanti dei recettori beta-adrenergici possono rendere manifesto un diabete latente, peggiorare il diabete manifesto ed inibire la contro regolazione della glicemia.

Il carvedilolo può causare incontinenza urinaria nelle donne che si risolve dopo sospensione del trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi

reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

4.9. Sovradosaggio

Sintomi e segnali

In caso di sovradosaggio si potrebbero verificare grave ipotensione, bradicardia, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno e arresto cardiaco. Si potrebbero anche manifestare problemi respiratori, broncospasmo, vomito, alterazione della coscienza e crisi convulsive 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.

In caso di eccessiva bradicardia può essere usata atropina da 0,5 mg a 2 mg e.v. mentre per sostenere la funzione ventricolare si raccomanda glucagone o simpaticomimetici (dobutamina, isoprenalina ed adrenalina) sono raccomandati (in base alla loro efficacia e del peso del paziente). Se è richiesto effetto isotropico positivo, dovrebbero essere presi in considerazione gli inibitori della fosfodiesterasi (PDE). Se la vasodilatazione periferica domina il profilo di intossicazione, allora si deve somministrare norepinefrina, norfenefrina o noradrenalina, con un continuo monitoraggio della circolazione.

Nel caso di bradicardia farmaco-resistente, dovrebbe essere iniziata la terapia con pacemaker.

In caso di broncospasmo devono essere somministrati beta-simpaticomimetici (per aerosol o per via endovenosa) o può essere somministrata aminofillina per via endovenosa per iniezione lenta o infusione. In caso di crisi convulsive si raccomanda l'iniezione lenta di diazepam o clonazepam.

In caso di grave sovradosaggio con sintomi di shock, il trattamento di supporto deve continuare per un periodo di tempo sufficientemente lungo, cioè fino alla stabilizzazione del paziente poiché ci si può aspettare una prolungata emivita di eliminazione e la redistribuzione del carvedilolo dai compartimenti tissutali più profondi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà Farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica : bloccante del recettore beta, bloccante del recettore alfa1 e beta.
ATC : C07AG02.

Il Carvedilolo riduce la pressione arteriosa mediante due meccanismi d'azione. Esercita un'azione vasodilatatrice sui vasi periferici, principalmente mediante il blocco del recettore alfa1. Il Carvedilolo è anche un bloccante del recettore beta non specifico. Il Carvedilolo ha inoltre dimostrato proprietà antiossidanti. Il Carvedilolo non ha azione simpaticomimetica (ISA) ed ha un debole effetto stabilizzante sulle membrane.

Nei pazienti ipertesi, la riduzione della pressione, causata dall'azione vasodilatatrice e dal blocco del recettore beta del Carvedilolo, non è associata ad un aumento della resistenza periferica.

Il flusso ematico renale e periferico sono mantenuti invariati.

Nei pazienti con angina pectoris, il Carvedilolo riduce l'ischemia miocardica ed il dolore.

Nei pazienti con scompenso cardiaco, il Carvedilolo ha un favorevole effetto emodinamico e migliora la funzione ventricolare sinistra.

Il Carvedilolo non ha effetti dannosi sui livelli sierici di colesterolo.

5.2. Proprietà Farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

La biodisponibilità del Carvedilolo è di circa il 25 %, ma la variabilità individuale è ampia.

Il picco plasmatico è raggiunto entro un' ora dalla somministrazione orale. Il cibo non influenza la biodisponibilità ma prolunga il tempo necessario per raggiungere il picco plasmatico. Il volume di distribuzione è di circa 2 l/kg ed il legame alle proteine plasmatiche è di circa del 98-99%. La clearance plasmatica è di circa 590 ml/min. L'emivita del carvedilolo è circa 6-10 ore, dopo una dose orale.

Biotrasformazione

Il Carvedilolo è metabolizzato nel fegato.

Eliminazione

Carvedilolo è eliminato principalmente nella bile e poi nelle feci. Una parte minore, circa il 15 % è eliminata per via renale.

Linearità/non linearità

La concentrazione aumenta in modo lineare rispetto alla dose, all'interno del range posologico raccomandato.

Compromissione epatica

In uno studio condotto su pazienti affetti da cirrosi epatica, la biodisponibilità del Carvedilolo è quadruplicata e il picco plasmatico è cinque volte superiore rispetto a quello raggiunto in soggetti sani. Nei pazienti affetti da insufficienza epatica, la biodisponibilità cresce fino all'80%, in quanto si riduce l'effetto di primo passaggio.

Compromissione renale

Dal momento che il Carvedilolo è principalmente escreto con le feci, un accumulo significativo nei pazienti con insufficienza renale è improbabile.

5.3. Dati Preclinici di Sicurezza

Il Carvedilolo non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio. Gli effetti embrio/fetotossici si sono verificati nel coniglio, a livelli di dosaggio non tossici per le madri.

Test standard in vitro e in vivo non mostrano rilevanti effetti mutageni o cancerogeni del Carvedilolo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, idrossipropil cellulosa, amido di mais, talco, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25 °C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister di PVC/PVDC/Al.

Dimensioni della confezione :

- 28 o 30 compresse (compresse da 3,125 mg)
- 28, 30, 56, 100 compresse (compresse da 6,25 mg)
- 28, 30 o 100 compresse (compresse da 12,5 mg)
- 28, 30 o 100 compresse (compresse da 25 mg)

E' possibile che non tutti i tipi di confezioni siano commercializzati.

6.6. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GERMED Pharma S.p.A
Via Cesare Cantù 11
20092 Cinisello Balsamo (MI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

6,25 mg compresse – 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n- 037074034/M
25 mg compresse – 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n- 037074111/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18 Settembre 2006 GU 227 del 29.9.2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO